

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ ÖN TANISI İLE DEĞERLENDİRİLMİŞ  
ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Nilgün ERASLAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İhsan ESEN**

**ELAZIĞ  
2022**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

**DEKAN**

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. İhsan ESEN

**Danışman Öğretim Üyesi**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden sürekli olarak istifade ettiğim ve araştırmamın her aşamasındaki yardımlarından, sabrından ve özverisinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. İhsan Esen'e teşekkür ederim.

Mesleki bilgi ve becerilerini benimle paylaşmaktan imtina etmeyen tüm hocalarıma, eğitimim süresince ekip ruhu ile çalıştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca hayatım boyunca fedakârca bana destek olan annem başta olmak üzere değerli aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Nilgün ERASLAN

## ÖZET

Bu çalışmada konjenital hipotiroidi ön tanısı ile değerlendirilmiş çocukların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine 2014-2020 yılları arasında ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında konjenital hipotiroidi ön tanısı ile yönlendirilmiş 209'u (%52,6) kız ve ortanca yaşı 21 gün (3-88) olan 397 bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerin tarama verileri, başvuru özellikleri ve nihai tanıları geriye dönük olarak hastane kayıtlarından incelendi.

Çalışmaya alınan 397 bebeğin 8'i (%2) izlemde olmak üzere toplam 187'sine (%47) konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanmıştı. Tedavi başlanmış bebeklerde cinsiyet ve doğum şekli açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte tedavi başlanmış bebeklerin tedavi başlanma yaşı, doğum ağırlıkları ve başvurudaki serbest T4 düzeyleri daha düşük idi (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p=0,045$  ve  $p<0,001$ ). Başvuru TSH düzeyleri daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).

Kalıcı hipotiroidi tanısı almış bebeklerin %58,5'ine ilk 21 gün içinde; %82,5'ine ise ilk bir ay içinde tedavi başlanmıştı. Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi tanılı bebekler arasında cinsiyet, doğum şekli, tedavi başlanma yaşı, doğum ağırlıkları, başvurudaki TSH düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Serbest T4 düzeyleri kalıcı konjenital hipotiroidilerde daha düşüktü ( $p=0,044$ ).

Kalıcı hipotiroidi tanısı almış bebeklerin yaklaşık yarısında tedavinin doğum sonrası 21 günden sonra başlanılmış olması tarama sonrası bebeklerin değerlendirilme süreçlerinin gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital hipotiroidi, yenidoğan tarama programı, geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi

## ABSTRACT

### CLINICAL FEATURES OF CHILDREN EVALUATED WITH PRELIMINARY DIAGNOSE OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

In this study, it was aimed to evaluate the clinical features of children referred with a preliminary diagnosis of congenital hypothyroidism.

397 infants with a median age of 21 days (3-88) and including 209 (52.6%) girls referred to the pediatric endocrinology outpatient clinic of our hospital between 2014 and 2020 with the preliminary diagnosis of congenital hypothyroidism within the scope of the national newborn screening program were included in the study. Screening data, presentation characteristics and final diagnosis of these infants were retrospectively reviewed from hospital records.

Treatment was initiated with the diagnosis of congenital hypothyroidism in 187 (47%) of 397 infants included in the study while 8 (%2) of 187 babies in total were treated at follow up. There was no difference in terms of gender and mode of delivery in babies who were treated ( $p>0,05$ ). However, treatment initiated infants had lower age, birth weights, free T4 levels at onset of treatment (respectively  $p<0,001$ ,  $p=0,045$  ve  $p<0,001$ ), and higher TSH levels ( $p<0,001$ ).

58.5% of babies diagnosed with permanent hypothyroidism were started treatment within 21 days and 82,5% within one month. There was no significant difference between groups in terms of gender, mode of delivery, age at onset of treatment, birth weights, and TSH levels at admission ( $p>0,05$ ). Free T4 levels were

The fact that approximately half of the babies diagnosed with permanent hypothyroidism were started on treatment after 21 days of age indicates that evaluation processes of babies after screening program should be reviewed.

**Key words:** Congenital hypothyroidism, transient hypothyroidism, permanent congenital hypothyroidism, newborn screening program

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiyoloji	1
1.2. Konjenital hipotiroidizmin etiyolojisi	2
1.2.1. Primer hipotiroidizm	2
1.2.1.1. Tiroid disgenezi	2
1.2.1.2. Tiroid uyarıcı hormona direnç	4
1.2.1.3. Tiroid hormon sentez ve salgı bozuklukları	5
1.2.1.4. Tiroid hormonunun taşınmasındaki kusurlar	5
1.2.1.5. Tiroid hormon metabolizmasındaki kusurlar	6
1.2.1.6. Tiroid hormonu etkisindeki kusurlar ve Tiroid hormonuna direnç	6
1.2.2. Santral hipotiroidizm	6
1.2.3. Geçici konjenital hipotiroidizm	8
1.2.3.1. İyot eksikliği	8
1.2.3.2. İyot maruziyeti	8
1.2.3.3. Annenin bloke edici antikoru	9
1.2.3.4. Annenin antitiroid ilaçları	9
1.2.3.5. Büyük hepatik hemanjiyomlar	9
1.2.3.6. DUOX2 geninde mutasyon	9
1.2.3.7. Gland in situ	9
1.3. Klinik bulgular	10
1.3.1. Asemptomatik yenidoğanlar	10

1.3.2. Semptomatik infantlar	10
1.3.3. İlişkili konjenital malformasyonlar	11
1.4. Yenidoğan tarama	11
1.4.1. Tarama programları	11
1.4.2. Zamanlama	13
1.4.3. Teknik	13
1.4.4. Yorumlama ve takip	14
1.4.4.1. Yanlış negatif sonuçlar	15
1.4.4.2. Yanlış pozitif sonuçlar	16
1.5. Tanı	17
1.5.1. Tiroid fonksiyonunun serum testleri	17
1.5.2. Diğer Sonuçlar	19
1.6. Ek testler	19
1.6.1. Tiroid görüntüleme	19
1.6.1.1. Tiroid Ultrasonografi ve Renkli Doppler	20
1.6.1.2. Tiroid radyonüklid alım ve tarama	21
1.6.2. Tiroid otoantikörleri	21
1.6.3. Serum tiroglobulin konsantrasyonu	21
1.6.4. İdrarda iyot konsantrasyonu	22
1.7. Tedavi	22
1.7.1. Levotiroksin	22
1.7.2. Zamanlama ve doz	22
1.7.2.1. Term infant	23
1.7.2.2. Preterm infantlar	23
1.7.2.3. Ağır hipotiroidizm	23
1.7.2.4. Hafif hipotiroidizm	24
1.7.3. Uygulama	24
1.7.4. Tedavi hedefleri	25
1.7.4.1. Serbest T4 veya T4	25
1.7.4.2. TSH	25
1.7.5. Laboratuvar takibi ve doz ayarlaması	27
1.7.5.1. Takip programı	27

1.7.5.1.1. Primer hipotiroidizm	27
1.7.5.1.2. Santral hipotiroidizm	27
1.7.5.2. Doz ayarlaması	28
1.8. Uzun vadeli yönetim	29
1.8.1. Kalıcı hipotiroidizm	29
1.8.1.1. Kalıcı hipotiroidizmi olan hastaların yönetimi	30
1.8.2. Geçici hipotiroidizm	31
1.8.2.1. Geçici hipotiroidizmi olan hastaların yönetimi	32
1.8.3. Tedavinin denenmesi	32
1.9. Prognoz	32
1.9.1. Nörogelişim ve fonksiyonel sonuçlar	33
1.9.2. Diğer nörolojik sekeller	35
1.9.3. Büyüme	36
1.9.4. Morbidite ve mortalite	36
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>37</b>
2.1. Antropometrik ölçümler	37
2.2. Kullanılan cihazlar ve özellikleri	38
2.3. İstatistiksel Yöntem	38
<b>3. BULGULAR</b>	<b>39</b>
3.1. Başvuruda vakaların kapiller TSH değerleri	40
3.2. Başvuruda vakaların venöz TSH değerleri	40
3.3. Ulusal taramadan yönlendirilen 397 vakanın tedavi alan ve almayanlarının karşılaştırılması	41
3.4. Kalıcı ve geçici hipotiroidi vakalarının klinik ve demografik olarak karşılaştırılması	42
3.5. Kalıcı hipotiroidi vakaların cinsiyetlere göre klinik ve demografik karşılaştırılması	43
3.6. Kalıcı hipotiroidi vakalarının her birinin klinik ve demografik özellikleri	45
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>47</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	Error! Bookmark not defined.

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin kapiller TSH sonuçlarına göre dağılımları	40
<b>Tablo 2.</b> Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin venöz TSH sonuçlarına göre dağılımları	41
<b>Tablo 3.</b> Tedavi alan ve almayan vakalarının klinik ve demografik olarak karşılaştırılması	42
<b>Tablo 4.</b> Kalıcı hipotiroidi ve geçici hipotiroidisi olan hastaların karşılaştırılması	43
<b>Tablo 5.</b> Kalıcı hipotiroidisi olanların cinsiyet gruplarına karşılaştırılması	44
<b>Tablo 6.</b> Kalıcı hipotiroidi vakalarının demografik ve klinik özellikleri	45
<b>Tablo 7.</b> Kalıcı hipotiroidi vakalarının demografik ve klinik özellikleri	46

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’deki topuk kanı alma prosedürü	15
Şekil 2. Çalışmanın akış diyagramı	39



## KISALTMALAR

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ATA</b>	: Amerikan Tiroid Birliği
<b>C/S</b>	: Sezaryen
<b>ESPE</b>	: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği
<b>GLIS3</b>	: GLIS family zinc finger protein 3
<b>GNAS</b>	: G protein alfa alt birimi
<b>IGSF1</b>	: İmmünglobulin süper ailesi üye 1
<b>IQ</b>	: Zekâ katsayısı
<b>KH</b>	: Konjenital hipotiroidi
<b>MCT8</b>	: Monokarboksilat transporter 8
<b>NKX2-1</b>	: NK2 homeobox 1
<b>NSVY</b>	: Normal spontan vajinal yol
<b>PES</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Pediatrik Endokrin Derneği
<b>POU1F1</b>	: POU etki alanı sınıf 1 transkripsiyon faktörü 1genindeki
<b>SDS</b>	: Standart Sapma Skoru
<b>SECISBP2</b>	: Selenosistein ekleme dizisi bağlayıcı protein 2
<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>T3</b>	: Triiyodotironinin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TG</b>	: Tiroglobulin
<b>THRA</b>	: Tiroid hormon reseptörü-alfa
<b>THRB</b>	: Tiroid hormonu reseptörü-beta
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TRABS</b>	: TSH reseptör antikor
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı hormon
<b>TTF1</b>	: Tiroid transkripsiyon faktör 1
<b>TTF2</b>	: Tiroid transkripsiyon faktör 2

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Epidemiyoloji

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, İsrail, Avustralya, Yeni Zelanda ve Japonya'daki tarama programlarından gelen raporlar insidansın yenidoğanlarda 1:2000 ila 1:4000 arasında olduğunu göstermiştir (1,2). Bildirilen insidanslar ırk ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Güney Asya'daki yenidoğanlarda yaklaşık 1:1200, Doğu Asya'da (Çin ve Vietnam) yenidoğanlarda 1:2380, Hispanik bebeklerde 1:1600, Hispanik olmayan Beyaz bebeklerde 1:3533 ve Hispanik olmayan Siyah bebeklerde 1:11.000 oranları Kaliforniya'dan yedi yılı aşkın bir süre boyunca bildirilmiştir (3). Ayrıca, ikiz doğumlarda görülme sıklığı artmıştır (1:900) ve çoğul doğumlarda bu insidans daha da yüksektir (1:600) (4). En yüksek insidans 1:581 ile Markazi'den bildirilmiştir. İran'daki illerde, otozomal resesif doğuştan gelen tiroid hormon sentezi hataları daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu durum muhtemelen akrabalık ilişkilerinden kaynaklanmaktadır (5).

Yenidoğan tarama programları tarafından tespit edilen konjenital primer hipotiroidi insidansında artış eğilimi olduğu görülmektedir. 1970'lerin ortalarında 1:4000 iken bu oran 2010'da 1:2000'e kadar çıkmıştır (1). Bu artış muhtemelen TSH'a dayalı tarama programlarında tiroid uyarıcı hormon (TSH) sınır değerinin azaltılması nedeniyle daha hafif vakaların da tespiti sonucudur (6).

Neredeyse tüm tarama programları, 2:1 kız-erkek oranına yaklaşan bir kız üstünlüğü bildirilmektedir. Quebec'ten yapılan bir araştırma, bu kız üstünlüğünün çoğunlukla tiroid ektopisi olan vakalarda meydana geldiğini ve agenezisi olanlarda kız üstünlüğünün daha az olduğunu gösteriyor (7). Quebec'ten başka bir araştırma, tiroid disgenезisinin beyaz bebeklerde, siyah bebeklerde olduğundan daha yaygın olduğunu bulurken dishormonogenezisin her iki ırk grubunda da eşit olarak meydana geldiğini bildirdi (8).

## **1.2. Konjenital hipotiroidizmin etiyolojisi**

Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadikken dishormonogenezis ise otozomal resesif kalıttır. Tiroid hormon taşınmasındaki veya etkisindeki kusurlar konjenital hipotiroidizmin nadir nedenleridir. Dünya çapında iyot eksikliği konjenital hipotiroidizmin ana nedeni olmaya devam etmektedir. İyot eksikliğinde iyot replasmanı ile normal tiroid fonksiyonunu sağlanır. Geçici hipotiroidizmin diğer nedenleri arasında maternal antitiroid ilaçların geçişi, maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör bloke edici antikolar, aşırı iyot maruziyeti, büyük hepatik hemanjiyomlar ve bazı DUOX2 gen mutasyonları yer alır. Doğuştan santral hipotiroidizme en sık sebep olan hipofiz bezinin embriyolojik gelişimi esnasında oluşan herhangi bir kusur veya hipofiz hormonu sentezinden sorumlu genlerdeki mutasyonlardır (9).

### **1.2.1. Primer hipotiroidizm**

Primer hipotiroidizm bezin kendisinde yetersiz tiroid hormonu üretimi anlamına gelir. 1970'lerde yenidoğan tarama programlarının başlamasının ardından altta yatan etiyolojinin yaklaşık yüzde 85'inin tiroid disgenezisi olduğunu bildirirken, yüzde 15'inin ise tiroid hormon sentezindeki doğuştan gelen hatalardan kaynaklandığını bildiriliyordu (9). Takipte bu vakaların çoğunda kalıcı hipotiroidizm vardı. TSH tarama sınırının düşürülmesi ve daha hafif konjenital hipotiroidi vakaların tespiti ile altta yatan etiyolojiyi incelemek için yapılan daha yeni çalışmalar artık normal büyüklükte veya büyük tiroid bezinin normal lokasyonda olduğu ve bu nedenle "Gland in situ" olarak adlandırılan tiroid bezinin en sık görülen bulgu olduğunu buldu. Gland in situnun altta yatan nedeni bilinmez iken, muhtemelen hafif bir tiroid dishormonogenezis biçimini temsil ettiği düşünülüyor (10). Takipte, tiroid gland in situ vakalarının yaklaşık yarısında geçici hipotiroidizm vardı (9).

#### **1.2.1.1. Tiroid disgenezi**

Kalıcı konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni tiroid disgenezistir. Tiroid disgenezisi; agenezi, hipoplazi veya ektopiden kaynaklanır. Tiroid ektopisi dünya çapındaki disgenezi vakalarının üçte ikisini oluşturur (9).

Kalıcı primer hipotiroidizmi olan 230 bebek üzerinde yapılan 1988'den 1997'ye kadar Quebec'te yenidoğan taramasında tespit edilen tüm bebeklerin yüzde 90'ını temsil eden bir çalışmada, yüzde 61'inde ektoptik tiroid dokusu, yüzde 16'sında tiroid agenezisi, yüzde 4'ünde normal boyutlu tiroid ve yüzde 18'inde sintigrafi ile belirlenen guatr vardı (11). Tiroid ektoptisi erkeklerden daha fazla kızlarda vardı (104'e karşı 37), fakat diğer gruplarda benzer sayıda kız ve erkek vardı. Bu bebeklerin yüzde 5'inde başta kardiyak septal defektler olmak üzere başka konjenital anormallikler de vardı (9).

Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte vakaların yaklaşık yüzde 2'sinde ailesel/genetik bir bileşen olduğuna dair kanıtlar vardır (12,13). Ayrıca, çoğu ikiz (hem monozigotik hem de dizigotik) konjenital hipotiroidizm için diskordanttır (14). Monozigotik ikizlerdeki diskordansın açıklaması bilinmemekle birlikte ikizler arasındaki somatik otozomal monoalelik gen ekspresyonundaki farklılıklarla açıklanabilir (15). Konjenital hipotiroidizm için diskordant ikizlerin uzun süreli takip çalışmasında, yüzde 15'inin zaman içinde hipotiroidizm için konkordant olduğu görülürken, başlangıçtaki hipotiroidi probandlarının yüzde 21'i geçici hipotiroidizmdi (16). Tiroid bezi gelişimini düzenleyen birçok gendeki mutasyonlar, tiroid disgenezisinin nadir nedenleri olarak bildirilmiştir (17). Bu mutasyonlar, diğer dokulardaki konjenital anomalilerle ilişkili olabilir:

- PAX8 geni: Ürogenital yolun anomalisi (at nalı böbrek, üreterosel, inmemiş testis ve hidrosel) (18,19)
- Tiroid transkripsiyon faktör 2 (TTF2) geni (FOXE1 olarak da adlandırılır): Yarık damak, dikenli saç ve iki taraflı koanal atrezi (12,20)
- NKX2-1 geni (NK2 homeobox 1; eski adı TTF1): Akciğer anomalileri (respiratuvar distres sendromu) ve santral sinir sistemi anomalileri (ataksi) (21, 22)
- NKX2-5 geni (NK2 homeobox 5) (9)
- GLIS3 geni (GLIS family zinc finger protein 3): Neonatal diabetes mellitus, konjenital glokom, hepatik fibrozis ve polikistik böbrek (23)
- JAG1 geni (jagged 1): Alagille sendromu tip 1 (24)
- CDCA8 geni (borealin) (25)

Tiroid peroksidaz (TPO) geni: Genellikle dishormonogenezis ve guatr ile ilişkili TPO mutasyonlarının tiroid disgenезisinin bir formu olan tiroid hipoplazisine neden olduğu bildirilmiştir (26).

Trizomi 21 (Down sendromu) olan bebeklerde yenidoğan taraması ile tespit edilen hipotiroidizm insidansı daha yüksektir ve 1:50 yenidoğanda vardır (Baş VN). Ayrıca bu popülasyonda normal tiroksin (T4) seviyeleri ile hafif yükselmiş TSH değerleri nispeten siktir. Trizomi 21'li daha büyük çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı varken, yenidoğanlarda görülen hipotiroidizm ise antitiroid antikorlarla ilişkili değildir (30). Ekstra kromozom 21'in tiroid hormon üretimi ile alakalı doza duyarlı genlerin genomik dozaj dengesizliğine neden olduğuna dair spekülasyonlar vardır (9).

#### **1.2.1.2. Tiroid uyarıcı hormona direnç**

Tirotropin (TSH) reseptör genindeki mutasyonlar, yüksek serum TSH ve düşük T4 seviyesi ile primer hipotiroidizm şeklinde görülür (Sunthornthepvarakui T). Bu tür kusurlar giderek daha fazla tanınmaktadır. Japonya'dan gelen bir raporda, konjenital hipotiroidizmi olan hastaların yüzde 4,3'ünde (genel popülasyonun 1:118.000'i) TSH reseptör mutasyonları mevcuttu (27). İngiltere'den gelen bir raporda, TSH reseptör mutasyonları akrabada evliliğinden doğan konjenital guatratsız hipotiroidili çocukların yüzde 5'inde tespit edildi (28).

GNAS geni (G protein alfa alt birimi) kusurundan kaynaklanan bazı psödohipoparatiroidizm formlarında, paratiroid hormonunun (PTH) ve TSH'ın sinyal iletimine müdahale vardır (29). TSH direnci GNAS'taki heterozigot mutasyon sonucu oluşan psödohipoparatiroidizm tip 1A ile ilişkili olabilir veya daha az sıklıkla GNAS lokusunun (her ikisi de anne kaynaklı) metilasyon paternindeki bir kusurun neden olduğu psödohipoparatiroidizm tip 1B ile ilişkilidir (9). Yenidoğan taraması ile bu tür vakalar tespit edildiğinde hipotiroidi hafiftir. Bu vakalarda tiroid hormon tedavisine rağmen lineer büyüme yavaşlar ve buna aşırı kilo alımı eşlik eder. Bu gibi vakalar daha sonra PTH direncini doğrulamak için hipokalsemi ve yüksek PTH seviyeleri açısından taranmalıdır (9). Konjenital hipotiroidizmin kompleks fenotipi ve psödohipoparatiroidizm TSH reseptör geninin inaktivasyon mutasyonları ile GNAS

geninin transkripsiyon başlama noktasının sonrasındaki dizilerdeki mutasyonlarının kombinasyonu varlığında tanımlanmıştır (30).

### **1.2.1.3. Tiroid hormon sentez ve salgı bozuklukları**

Tiroid hormonunun biyosentezi ve sekresyonunun hemen hemen tüm basamaklarındaki kalıtsal kusurlar heterozigot DUOX2 mutasyonlarının neden olduğu bazı durumlar dışında otozomal resesif kalıttır (9). Bu kusurlar şunları içerir:

- SLC5A5 genindeki (sodyum/iyodür simporter) bir mutasyonun neden olduğu tiroid foliküler hücrelerine iyodür taşınmasındaki kusurlar (31).

- Apikal membran boyunca taşımadaki kusurlara Pendrin genindeki (SLC26A4 (PDS olarak da adlandırılır)) bir mutasyon neden olur. Pendrin geni apikal membranda klorür/iyodür pompası olarak işlev görür. İyodun hücre dışına taşınmasından ve foliküler kolloid içine taşınmasından sorumludur. Ayrıca kokleada da bulunur. Kokleada sensörinöral işitme kaybıyla sonuçlanır (Pendred sendromu) (32).

- İyodür oksidasyonu için substrat olan hidrojen peroksit üretimindeki kusurlara DUOX2 genindeki (önceden tiroid oksidaz 2, THOX2 olarak adlandırılan) mutasyonlar (9) veya DUOXA2 geni neden olur (çift oksidaz olgunlaşma faktörü 2) (33). DUOX2 mutasyonları; hafif konjenital hipotiroidizmden, solunum sıkıntısına neden olan büyük guatra veya yaşam boyu ötiroidizme kadar geniş bir spektrumda tiroid hastalığına neden olur (9). Hidrojen peroksit oluşumundaki kusurlar (DUOX2), Japon popülasyonunda en yaygın doğuştan gelen kusurlar gibi görünmektedir (9).

### **1.2.1.4. Tiroid hormonunun taşınmasındaki kusurlar**

Tiroid hormonunun hedef organlara geçişi plazma membran transporterları tarafından kolaylaştırılır. Bu tür bir taşıyıcı gen olan X kromozomundaki monokarboksilat transporter 8 (MCT8) 'de olan mutasyon 100'den fazla kişide X'e bağlı zihinsel engel (Allen-Herndon-Dudley sendromu) bildirilmiştir. (9) Kusurlu transporterın, triiyodotironinin (T3) nöronun içine geçişini engellediği düşünülüyor. Bu sendrom; düşük serum T4, yükselmiş T3 düzeyi, normalden hafif derece yükselmiş TSH seviyeleri ve psikomotor gerilik ile karakterizedir (34).

### **1.2.1.5. Tiroid hormon metabolizmasındaki kusurlar**

Tiroid hormonu metabolizmasındaki kalıtsal kusurlar selenosistein ekleme dizisi bağlayıcı protein 2 (SECISBP2) genini içerir. Teorik olarak bu gendeki mutasyonlar konjenital hipotiroidizme neden olabilir ancak bugüne kadar sadece çocuklarda (kısa boy ve gecikmiş kemik yaşı) ve yetişkinlerde rapor edilmiştir (9).

### **1.2.1.6. Tiroid hormonu etkisindeki kusurlar ve Tiroid hormonuna direnç**

Tiroid hormon reseptörlerindeki mutasyonlar tiroid hormonuna dirence neden olur (öncelikle tiroid hormonu reseptörü-beta [THRB] geni) (9). İnsidansı yaklaşık 1:40.000'dir (9). Yüksek serum T4, serbest T4, T3 ve serbest T3 seviyeleri ile birlikte normal veya hafifçe yükselmiş serum TSH seviyeleri ile karakterizedir. Nadiren TSH düzeyi yüksek olan hastalar yenidoğan tarama programı ile tespit edilebilir (9). Çocukluktaki tipik bulgular: gelişme geriliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğudur ancak hastalarda hipertiroidizmin klinik belirtileri olmayabilir; çoğu hasta için herhangi bir tedavi endike değildir (9).

THRA genindeki (tiroid hormon reseptörü-alfa) mutasyonların neden olduğu tiroid hormonuna direnç bildirilmiştir ancak THRB'deki mutasyonların neden olduğundan daha az yaygındır (9). Kusur doğumda mevcut olmasına rağmen, çoğu vaka bebeklik veya çocukluk dönemine kadar keşfedilmez. Etkilenen çocuklar büyüme geriliği başladığında, farklı düzeylerde motor ve bilişsel eksiklikler ve makrosefali bulgular meydana geldiğinde tanı alır (9). Tiroid fonksiyon testlerinde düşük serbest T4, yüksek T3 ve normal veya hafif yükselmiş TSH seviyesi görülür (35).

### **1.2.2. Santral hipotiroidizm**

Santral hipotiroidizm, TSH üretimindeki kusurlara denir. TSH üretimindeki kusur hipotalamik veya hipofiz disfonksiyonu sonucu oluşur (9).

Başlangıçta T4 akabinde TSH tarayan yenidoğan tarama programları genellikle santral hipotiroidizmi saptamasına rağmen santral hipotiroidizm taraması için güvenilir değildir. Yalnızca TSH taramasına dayalı programlar santral hipotiroidili bebekleri saptayamayacaktır. Santral hipotiroidizm 1:16,404 ila 1:29,000 yenidoğanda görülür (36,37). Başta optik sinir hipoplazisi / septo-optik displazi veya orta hat yarık

dudak ve damak gibi orta hat defektleri olmak üzere diğerkonjenital hastalıklarla ilişkili olabilir ve doğum travmasının veya asfiksinnin sonucunda oluşabilir.

İzole TSH eksikliğinden birkaç gendeki mutasyon sorumludur (Sugisawa C). İmmünglobulin süper ailesi üye 1 genindeki mutasyonlar (IGSF1) santral hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak bildirilmektedir (9). Bu X'e bağlı bozukluk, santral hipotiroidizm, gecikmiş pubertal testosteron üretimi, erişkin makro-orşidizm ve değişik düzeylerde prolaktin ve büyüme hormonu eksikliği ile karakterizedir (38). Diğernadir genetik nedenler ise tirotropin salgılayan hormon (TRH) reseptörü genlerindeki (39) veya TSH'ın beta alt birimindeki genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (40). X'e bağlı bir gen olan TBL1X genindeki (beta benzeri protein 1'i dönüştüren) mutasyonlar santral hipotiroidizmin ve işitme kaybının yer aldığı büyük bir pedigrinde rapor edilmiştir (41)

TSH beta alt birimi veya TRH reseptörü genlerinde mutasyon olanlar dışında, santral hipotiroidizmi olan bebeklerin çoğunda başka hipofiz hormonu eksiklikleri vardır (9). Bazı santral hipotiroidizm vakaları hipofiz gelişimi ile alakalı transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonun sebep olduğu konjenital hipotiroidili infantlarda görülebilir (9). POU etki alanı sınıf 1 transkripsiyon faktörü 1genindeki (POU1F1) bir mutasyon, bir anne ve bebeğinde santral hipotiroidizme neden olmuştur (9). Geniş bir prospektif çalışmada TRH'a gecikmiş TSH yanıtı olan infantlarda hipofiz hormonlarının çoğunun eksik olduğu bulunmuş (9). Başka bir hormon eksikliğinden özellikle mikropenisi olan veya hipoglisemisi olan infantlarda şüphelenilmelidir (9).

Santral hipotiroidizme Graves hipertiroidizmi olan annenin gebelik süresince yeterli tedavi almaması da sebep olabilir (9). Santral hipotiroidizmin bu şekli özellikle annedeki tirotoksikoz gebeliğın 32. haftasından önce olduysa 6 aya kadar sebat edebilir (9). Bir çalışma bu bebeklerin bazılarının muhtemelen maternal hipertiroidizm döneminde yetersiz TSH'ın fetal tiroidin normal büyümesini ve gelişimini inhibe etmesi nedeniyle tiroid "dezentegrasyonu" nedeniyle primer hipotiroidizmi oluştuğunu düşündürmektedir (9).

### **1.2.3. Geçici konjenital hipotiroidizm**

Dünya çapında, konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni yaşamın ilk birkaç ayı veya yılı içinde düzelen (geçici hipotiroidizm) iyot eksikliğidir (9). İyot yeterli ülkelerde, en yaygın neden, annenin antitiroid ilaçlarına veya iyoda gestasyonel maruziyetidir (9). Geçici konjenital hipotiroidi genellikle yenidoğan tarama programlarındaki düşük TSH eşik değerleri sonucunda saptanır. Bir Fransız yenidoğan tarama programının 20 yıllık bir çalışmasında, konjenital hipotiroidizm hastaların yüzde 40'ında geçiciydi (9).

Guatrı olan yenidoğan bebeklerde geçici hipotiroidizmin nedenleri şunlardır:

#### **1.2.3.1. İyot eksikliği**

İyot eksikliği vakaları özellikle preterm infantlarda, Avrupa'da ve annenin diyetle iyot alımının Amerika Birleşik Devletleri'ndekinden daha az olduğu diğer dünya bölgelerinde çoktur (9).

#### **1.2.3.2. İyot maruziyeti**

Fetüsün veya yenidoğanın yüksek dozda iyoda maruz kalması hipotiroidizme neden olabilir. Bu durum kardiyak aritmisi amiodaron ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde (9), annelerde veya bebeklerde iyot içeren antiseptikler kullanıldığı zaman ve amniyofotografi iyotlu radyografik kontrast madde ile yapıldığı zaman olur (9). Risk altındaki popülasyonlar arasında prematüre doğan infantlar, konjenital kalp hastalığı veya kardiyak kateterizasyon veya lenfanjiyografi sonrası iyot maruziyeti nedeniyle başka anomalisi olan preterm veya term infantlar vardır (9). Hamilelik sırasında annenin besin takviyelerinden aşırı iyot alımının geçici konjenital hipotiroidizme neden olduğu bildirilmektedir (9). Hipotiroidizm riski, iyot maruziyetinin türü ve süresi ile ilişkili görünmektedir (9). Fertilitiyi değerlendirmek için yapılan histerosalpingografi sonrası yağda çözünen iyotlu kontrast maddeye maruz kalıp gebe kalan kadınların çocuklarının yaklaşık yüzde 2'sinde hipotiroidizm bulunmuştur (9). Bilgisayarlı tomografi çekiminde hamile kadınların iyotlu kontrast maddeye geçici olarak maruz kalmasının ise yenidoğan tiroid fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür (9).

### **1.2.3.3. Annenin bloke edici antikorları**

Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerinde TSH reseptör bloke edici antikorların transplental geçişi olabilir (9). Aynı anneden doğan birden fazla bebekte (aynı veya çoğul gebeliklerde) yenidoğan taraması ile primer hipotiroidi olduğu tespit edildiğinde de böyle bir tanı düşünülmelidir (9). Yenidoğan tarama örneklerini kullanan çalışmalar yaklaşık 1:180,000 yenidoğanda TSH-reseptör bloke eden antikorları göstermektedir (9). Bu hipotiroidizm formu genellikle yaklaşık üç aylıkken (bir ila altı ay arasında) maternal antikorlar temizlendiğinde azalır (9).

### **1.2.3.4. Annenin antitiroid ilaçları**

Hipertiroidili annelere verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir. Bu ilaçlar gün içinde temizlenir. Sonuç olarak, bu bebeklerin çoğu doğumdan birkaç hafta sonra tekrar incelendiklerinde ötiroiddir (9).

### **1.2.3.5. Büyük hepatik hemanjiyomlar**

Doğumdan itibaren mevcut olan büyük hepatik hemanjiyomlar, fazla miktarda tip 3 deiyodinaz üretebilir ve bu da "tüketimsel hipotiroidizm" ile sonuçlanır (9). Bir vaka raporu hipotiroidizme neden olan masif hepatik hemanjiyoendotelyoması olduğu sekiz haftalıkken keşfedilen bir bebeği anlatmaktadır (9). Bu hastanın serum TSH'ını normalleştirmek için yüksek dozlarda tiroid hormonu gerekliydi. 16 aylıkken hemanjiyoendotelyoma geriledikçe hipotiroidizm düzeldi.

### **1.2.3.6. DUOX2 geninde mutasyon**

Çift oksidaz genleri tiroid hormonunun sentezinde tiroid peroksidaz için gerekli olan hidrojen peroksit oluşumunda rol oynar (9). DUOX2'deki bialleik fonksiyon kaybı mutasyonları, geçici konjenital hipotiroidizmin nadir nedenidir (9). İlgili gen olan DUOXA2'deki mutasyonların da yukarıda tartışıldığı gibi hafif de olsa daha kalıcı bir konjenital hipotiroidizm formuna neden olduğu bildirilmektedir.

### **1.2.3.7. Gland in situ**

Yukarıda belirtildiği gibi, gland in situ vakalarının yaklaşık yarısında geçici hipotiroidizm vardır (9). Çoğu vakada gland in situ altında yatan etiyoloji bilinmemekle birlikte büyük olasılıkla tiroid hormon sentezindeki bir kusuru temsil

eder (9). Yukarıda açıklanan DUOX2 gen mutasyonları da tiroid hormon sentezindeki kusurlara örnek teşkil eder (9).

### **1.3. Klinik bulgular**

#### **1.3.1. Asemptomatik yenidoğanlar**

Konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin büyük çoğunluğunda (yüzde 95'ten fazla) doğumda hipotiroidizmin klinik belirtileri varsa da çok azdır (9). Bunun nedeni maternal tiroksinin (T4) bir kısmının plasentayı geçmesidir. Bunun sonucunda herhangi bir tiroid hormonu üretemeyen bebeklerde bile göbek kordonunda serum T4 konsantrasyonları normal bebeklerinkinin yaklaşık yüzde 25 ila 50'si kadardır (Vulsma T). Ek olarak, konjenital hipotiroidizmi olan birçok bebek yetersiz de olsa biraz fonksiyon gören tiroid dokusuna sahiptir (9). Bu hafifletici etkilere rağmen konjenital hipotiroidizmin uterustaki bebeğe belirsiz etkileri olabilir (9). Bir rapor, konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin yaklaşık yüzde 50'sinde fetal kalp hızı takiplerindeki değişkenliğin azaldığını tanımladı (9).

Doğum uzunluğu ve ağırlığı tipik olarak normal aralıktadır; miksödem nedeniyle doğum ağırlığı genellikle doğum uzunluğundan nispeten daha yüksek bir persentildedir ayrıca baş çevresi de artabilir (Law WY). Diz epifizlerinde genellikle kalsifikasyon eksikliği vardır ve bu erkeklerde kadınlardan daha olasıdır (sırasıyla yüzde 40'a karşı yüzde 28) (9).

#### **1.3.2. Semptomatik infantlar**

Dünyanın yeni doğan tarama programlarından yoksun bölgelerinde doğan bebeklerde tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında gelişen hipotiroidizm semptom ve bulguları ortaya çıkar. Bu bulgu ve semptomlar arasında uyusukluk, boğuk ağlama, beslenme sorunları, kabızlık, şişkinlik (miksödem) ve/veya kaba yüz, makroglossi, umbilikal herni, geniş fontanel, hipotoni, kuru cilt, hipotermi ve uzamış sarılık (öncelikle konjuge olmayan hiperbilirubinemi) yer alır (9). Tiroid dishormonogenezisi olan yenidoğan bebeklerde doğum öncesi ultrasonda veya yenidoğanın klinik muayenesinde saptanan bir guatr olabilir, diğerlerinde ise guatr hayatın ilerleyen dönemlerinde tespit edilir (9). Palpe edilebilen subkütan nodüller (ossifikasyonlar)

psödohipoparatiroidizmin neden olduğu konjenital hipotiroidizm için bir ipucu olabilir (9).

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 (vazopressin) vardır (9). Santral hipotiroidizmi olan bir bebekte işitme kaybı, bir TBLIX mutasyonunun habercisi olabilir (9).

### **1.3.3. İlişkili konjenital malformasyonlar**

Konjenital hipotiroidizimli hastalarda kalbi, böbrekleri, üriner sistemi, gastrointestinal sistemi ve iskeleti etkileyen ek konjenital malformasyonların olma riski orta derecede artmıştır (42-46). Örnek olarak, konjenital hipotiroidizmi olan 1420 bebek üzerinde yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, diğer konjenital malformasyonların (çoğunlukla kardiyak) prevalansı (yüzde 8,4) kontrol infant popülasyonuna (yüzde 1 ila 2) göre dört kat daha yüksek bulunmuş (42). New York Eyaleti Konjenital Malformasyon Kayıt Defterinde (980 çocuk), böbrek ve ürolojik anormallik riskinde artış (olasılık oranı 13.2) vardır (46). Konjenital hipotiroidizmi olan ve yarı damacı 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 (bazen beyin-akciğer-tiroid sendromu olarak da bilinir) (21). Konjenital hipotiroidizm vakalarında neonatal diabetes mellitus, konjenital glokom, hepatik fibrozis ve polikistik böbrekler ile ilişkili GLIS3 mutasyonları tanımlanmıştır (23). JAG1 mutasyonları genellikle Alagille sendromu tip 1 olan hastalarda rapor edilmiştir ve bazı vakaları tiroid hipoplazi ile ilişkilidir (24).

## **1.4. Yenidoğan tarama**

### **1.4.1. Tarama programları**

Tüm yeni doğanların taranması artık Amerika Birleşik Devletleri'nin 50 eyaletinin tamamında ve Kanada, Avrupa, İsrail, Japonya, Avustralya ve Yeni Zelanda'da rutindir; tarama programları ayrıca Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Afrika'daki birçok ülkede uygulanmakta veya geliştirilmektedir (1). 2014 itibariyle,

Güney Orta Asya, Güneydoğu Asya ve Sahra altı Afrika'daki birçok bölgede yenidoğan taraması minimum oranlardaydı. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık dört milyon infant taramakta ve bu da konjenital hipotiroidizmi yılda 2000 infantın saptanmasına yol açmaktadır (48). Yılda yaklaşık dünya çapında 130 milyon bebek doğmakta bunlardan 37 milyon bebeğin (yüzde 29) tarandığı ve yılda yaklaşık 12.000 hipotiroidi bebeğin tespit edildiği tahmin edilmektedir (1).

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 taramış ve insidans 1:2736 olarak belirlenmiştir. Bu veriler ülkemizde konjenital hipotiroidizmin rölatif olarak sık görüldüğünü düşündürmektedir (49).

Yenidoğan tarama stratejilerinin çoğu doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan ciddi primer hipotiroidizmi saptamak için tasarlanmıştır (50). Oysa bazı infantların ilk yenidoğan taramasında normal değerleri olmasına rağmen infantlar gecikmiş TSH artışı paterni gösterirler (50). Son çalışmalar gecikmiş TSH artışının bilindiğinden daha yaygın olabileceğini ve daha ciddi olabileceğini düşündürmektedir (50).

Konjenital hipotiroidizmi olan çoğu vaka tiroid bezi oluşumundaki veya tiroid hormonun sentezindeki anormalliklerden kaynaklanır (50). Yenidoğan tarama stratejileri yükselmiş tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerini ve/veya azalmış tiroksin (T4) konsantrasyonlarını tespit etmek için tasarlanmıştır (50). Primer TSH testini kullanan stratejiler (refleks T4 ile) veya primer T4 testi (refleks TSH ile) ağır primer hipotiroidizmi tespit etmede benzer bir doğruluğa sahiptir (50). Bu stratejiler gecikmiş TSH artışı olan konjenital hipotiroidizmi tespit etmede daha az sensitiftir (50). Gecikmiş TSH artışı olan konjenital hipotiroidizm çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen normal ağırlıklı bebeklerde sık görülür (50). Olası mekanizmalar şunlardır: hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının olgunlaşmaması, tiroid dışı hastalıklar, TSH sekresyonunu baskılayabilen ilaçlara maruz kalma (örn. Dopamin veya glukokortikoidler) (50).

Kaluarachchi et al. TSH artışı gecikmiş erken doğmuş bebeklerin %33'ünün (15/45) tanı anında 100mIU/l'nin üzerinde TSH konsantrasyonu olduğunu ve doğrulayıcı serum TSH konsantrasyonları 20mIU/l'den fazla olan tüm bebeklerin eşzamanlı olarak düşük serum T4 konsantrasyonları olduğunu buldu (50). Ayrıca, bu ciddi vakaların çoğu 2 ila 4 haftalıkken TSH yükselmesi gösterdiğinden, 2-4 haftalık yaştan sonra preterm, düşük doğum ağırlıklı, akut hasta olan yenidoğanların rutin yeniden taramasının yapılması klinik olarak anlamlı gecikmiş TSH artışının tespitini optimize etmek için daha uygun zaman olabilir (50).

#### **1.4.2. Zamanlama**

Topuktan iğne yapıldıktan sonra tarama için kan filtre kağıdı kartlarına toplanır ve ardından kartlar test için merkezi bir laboratuvara gönderilir. Miadında doğan bebekler için numune genellikle doğumdan bir ila iki gün sonra toplanır (51). Bazı programlar ayrıca doğumdan sonraki bir ila üç hafta arasında rutin olarak ikinci bir numune alır (36,52). Preterm infantlar için tiroid fizyolojisindeki gelişimsel değişiklikler ve ilk taramada yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç oranları nedeniyle daha titiz bir tarama prosedürü gereklidir (9). Down sendromlu bebekler için standart tarama programına ek olarak 3-4 haftalıkken serum TSH ve T4 düzeylerinin ölçülmesinden oluşan bir tarama sonrası stratejisi önerilmiştir (52).

#### **1.4.3. Teknik**

3 majör tarama stratejisi doğmuştur.

- Başlangıçta kan T4 testi akabinde tirotropin (TSH) testi: Eğer T4 kan değeri belirli bir konsantrasyonun altındaysa (tahlili gerçekleştiren laboratuvarında belirli bir günlük çalışma için genellikle yüzde 10'dan az).

- Başlangıçta TSH testi
- Eş zamanlı T4 ve TSH testi

Tarihsel olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu program, ilk T4/akabinde TSH testi yaklaşımıyla başlamıştır, ancak birçoğu ilk TSH'a 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 (53) 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 (36,37).

#### 1.4.4. Yorumlama ve takip

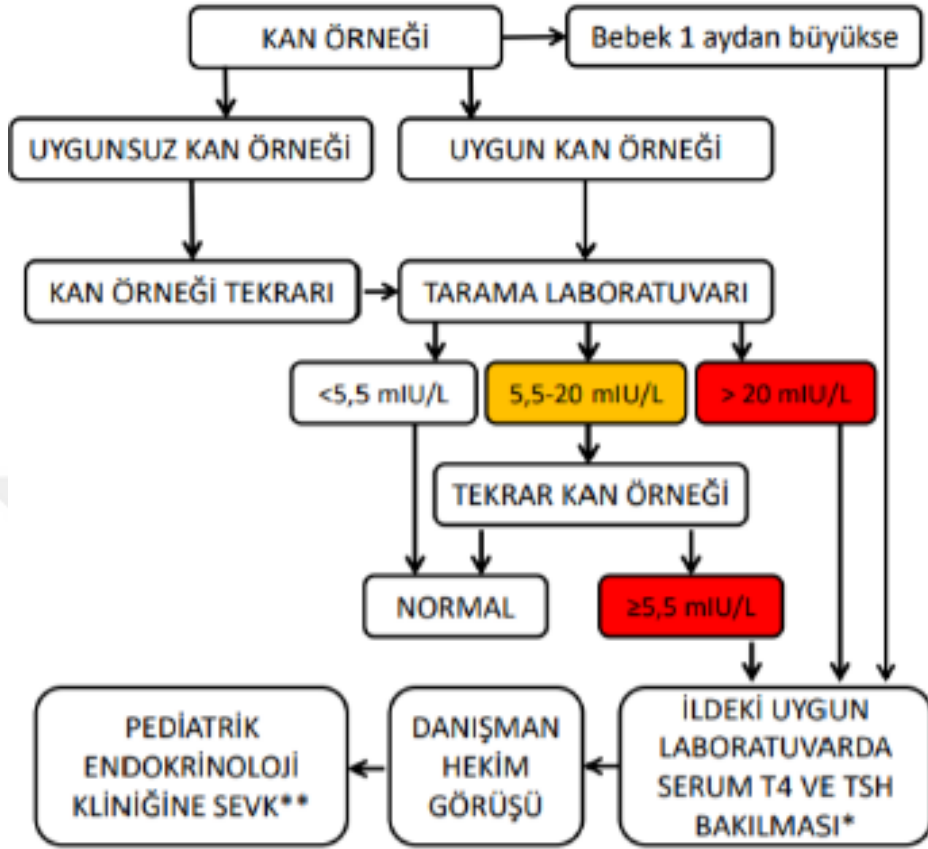
Bazı yenidoğan tarama programları sonuçları serum birimlerinde rapor eder (örn. Eyaletler ve bazı Kanada eyaletleri), diğerleri sonuçları tam kan üniteleriyle bildirirken (örneğin, diğer Kanada eyaletleri ve Avrupa, Hollanda hariç) (9). Tam kan ünitelerindeki TSH sonuçları, karşılık gelen serum değerinin yaklaşık yarısına eşittir (9). Sınırdaki sonuçları olan infantlar için önemli olabilecek bir konu ise anormal derecede yüksek bir hematokritin tarama testindeki TSH konsantrasyonunda hafif düşmeye neden olabileceğidir (54).

İlk yenidoğan taramasında TSH değerleri belirli seviyelerin üzerinde olanlar olan bebekler klinik değerlendirme ve serum testi için geri çağrılır (9). İnfantların tekrar kontrol için çağrıldığı değerler genellikle serum biriminde  $>30$  mIU/L'dir (tam kan ünitelerinde  $>15$  mIU L'ye eşdeğer) (9). Bu durum yaklaşık bir haftalıkken ortaya çıkar (9). İkinci bir test yapılırsa, sonuçlar daha düşük bir TSH eşik değeri kullanılarak yorumlanmalıdır (tipik olarak bir haftalık yaştan sonra  $>10$  mIU/L) (9). Ne yazık ki, bebeğin yaşına göre ayarlanmış eşik değeri olmayan bazı tarama programları hafif hipotiroidizmi olan bebekler için yanlış negatif sonuçlara yol açar (55).

Bu tarama tekniği kullanılarak, popülasyondaki bebeklerin yüzde 0,1'i daha ileri testler için geri çağrılır ve bunların yaklaşık yarısına hipotiroidizm teşhisi konur (9). Böylece sonunda konjenital hipotiroidizm teşhisi konan her bebek için iki bebek geri çağrılmış olur (9). Bebekler yalnızca düşük kan T4 değerlerinden dolayı çağırılan programların yaklaşık yüzde 0,3 geri çağırma oranı vardır (9).

İlk tarama testini "geçen" ancak daha sonra ikincisinde anormal sonuçlar tespit edilen bebekler (ve bazen üçüncü) daha ileri testler (damar yolundan alınan kan örneğinde çalışılan tam bir tiroid fonksiyon testi) için geri çağrılır (9). Bu olağandışı tarama testi modeline sahip bebeklerde şüpheli serum tiroid fonksiyon testleri olabilir.; seçilmiş vakalarda görüntüleme aşağıda tartışıldığı gibi hastalığın yönetiminin kararının alınmasına yardımcı olabilir (9).

## Konjenital Hipotiroidi (TSH) Sonuç Değerlendirme



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

\*\* Sonuçların ardından bebeğin tarama sonucu şüpheli 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 aile hekimine bilgi verilir ya da aile hekimince yönlendirilmesi sağlanır. Aile hekimi, aile ile temasa geçerek bebeğin pediatrik endokrinoloji kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akabeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına İl Sağlık Müdürlüğü tarafından "Klinik Tanı Girişi" bölümünden kaydedilir.

Şekil 1. Türkiye'deki topuk kanı alma prosedürü (56)

### 1.4.4.1. Yanlış negatif sonuçlar

Yanlış-negatif sonuçların olasılığı (yani, yenidoğan taramasının duyarlılığı) hipotiroidizmin tipine ve tarama programı tarafından kullanılan tekniğe bağlıdır (9):

Yukarıdaki tekniklerden herhangi biri kullanılarak yapılan yenidoğan taraması genel olarak primer hipotiroidizmi olan infantları tespit etmede çok duyarlıdır (9).

Yenidoğan taraması, santral hipotiroidizmi saptamada düşük duyarlılığa sahiptir. Santral hipotiroidi tek başına TSH taramasını kullanan yenidoğan tarama programları tarafından tespit edilemez (9). Üstelik primer T4 testi kullanan programlar

bile birçok konjenital santral hipotiroidi vakasını tespit etmekte başarısız olur çünkü bu bebeklerin erken dönemde genellikle tarama programları tarafından kullanılan eşik değerlerin üzerinde T4 seviyeleri vardır (9). Örneğin, T4 ve TSH'ın eşzamanlı ölçümünü kullanan bir programdan geriye dönük yapılan bir çalışmada santral hipotiroidizm teşhisi konan infantların, yenidoğan tarama programı sonucunda sadece yüzde 19'unun T4 <5 mcg/dL olduğunu bildirmiştir (57). Bu nedenle, konjenital hipopituitarizmi düşündüren klinik özellikleri olan infantların sevk edilmesi ve değerlendirilmesi önemlidir. Normal tarama T4 sonucu klinisyenlere infantta santral hipotiroidizm olmadığı hususunda güvence vermemelidir (9).

Yenidoğan tarama programı T4'e dayanan tarama tekniği kullanıyorsa subklinik hipotiroidizmi olan bebekleri kaçıracaktır (9).

Bir tarama numunesi normal yaştan (bir ila dört günlük yaşamdan) sonra toplanırsa ve referans aralığı infantın yaşına göre ayarlanmamışsa test hafif hipotiroidizmi tespit etmede başarısız olabilir çünkü TSH değerleri yaşamın ilk haftasında aniden düşer (55). Birçok tarama programı yaşa göre TSH değerleri kullanmaz (9).

Etkilenmiş bir monozigotik (monokoryonik) ikizde ilk tarama testi normal olabilir (9). Bilinmeyen nedenlerle çoğu monozigotik ikiz konjenital hipotiroidizm için diskordanttır, öyle ki paylaşılan kan etkilenen ikizde tiroid fonksiyonunu geçici olarak normalleştirebilir (9). Bu nedenle çoğu tarama programı aynı cinsiyetten ikizlerde ikinci bir rutin tarama testi önermektedir (9).

#### **1.4.4.2. Yanlış pozitif sonuçlar**

Yanlış pozitif sonuç çıkma ihtimali ilk taramanın zamanlamasından aynı zaman da tarama programı tarafından kullanılan eşik değerlerden etkilenir (9).

• İlk önce T4 akabinde TSH bakılan tarama tekniği: Yanlış pozitif vakalar, esas olarak T4 eşik değerinin nispeten yüksek ayarlanması (<10 persentil) nedeniyle oluşur (birçok normal bebeğin hipotiroidisi varmış gibi tespitine yol açar) (9). Örnek yaşamın erken döneminde alınır (<24 saat) TSH, doğum sonrası TSH artışının bir sonucu olarak; fizyolojik olarak yükseldiği zaman doğumdan 30 dakika sonra yaklaşık 60 ila 80 mIU/L'de pik yapar (9). İlk taraması pozitif sonuçlanan infantlar için, tarama programı ya yeni bir topuk kanı örneği ister ya da doğrulayıcı bir serum testi ister (9).

Yukarıda belirtildiği gibi bu tarama programında her bir doğru konjenital hipotiroidi vakası için yaklaşık 5 tane yanlış pozitif vaka vardır (9).

- Primer TSH tarama tekniği: Yanlış pozitif oranı büyük ölçüde numunenin toplanma zamanından etkilenir (doğum sonrası TSH artışını takiben) (9). Yanlış pozitiflerin oranını azaltmak için birçok tarama programı yaşa göre TSH eşik değerlerini kullanır (9). Yukarıda belirtildiği gibi, bu tarama yaklaşımıyla her gerçek konjenital hipotiroidi vakası için yaklaşık bir yanlış pozitif vaka vardır (9).

- Birden çok testle tarama yapılması: Birden çok testle (örneğin, T4 ve TSH veya T4, TSH ve T4 bağlayıcı globülin) tarama yapılması hem primer hem de santral hipotiroidizmin saptanmasını geliştirmede bir yol olarak önerilmiştir (58). Bununla birlikte iyileştirilmiş tespit etme oranı artan sayıda yanlış pozitif tarama ile ilişkilidir (9). Yanlış pozitif tarama hastaların gereksiz yere geri çağırılması ve ileri testlere ihtiyaç duyulması nedeniyle gereksiz ebeveyn kaygısına aynı zamanda genel maliyetlerde artışa yol açabilir (9).

## **1.5. Tanı**

Vakaların çoğunda, hipotiroidizm tanısı, tiroid hormon tedavisini başlamak için karar vermede bilgilendirici olan serum tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarıyla doğrulanabilir veya dışlanabilir (9).

Hipotiroidi tanısı doğrulanırsa diğer çalışmalar (tiroid radyonüklid uptake ve taraması, ultrasonografi, serum tiroglobulin, tiroid otoantikörleri için testler veya idrarda iyot atılımı gibi) nedenini belirlemek için yapılabilir (9). Bu testler için seçim kriterleri aşağıda tartışılmaktadır (9).

### **1.5.1. Tiroid fonksiyonunun serum testleri**

Yenidoğan taramasında anormal sonuçlar elde edildiğinde, hipotiroidizm tanısını doğrulamak veya dışlamak için damar yolu ile bir kan örneği alınmalı ve bu örnekten tirotropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH]) ve serbest tiroksin (serbest T4) ölçülmelidir veya total T4 ve triiyodotironin (T3) alımı bakılmalıdır (9). Bu strateji klinik semptomlar nedeniyle hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa da geçerlidir (örneğin, bebek bir tarama programı tarafından tespit edilmediyse) (9). Bu testlerin sonuçları hipotiroidi tipini ve tedavi yaklaşımını belirlemeye yardımcı olur ve şu şekilde yorumlanabilir (9):

1) Yüksek TSH, düşük serbest T4: Serum testlerindeki bu sonuçlar, primer hipotiroidizm tanısını doğrular (9). Tedavi endikedir, hemen başlanır (9). Normal bebeklerde yaşamın ilk birkaç haftasında doğumdan hemen sonra meydana gelen TSH sekresyonundaki artış nedeniyle serum T4 konsantrasyonunun yetişkinlere göre daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır (9). Serum TSH konsantrasyonları aniden 60 ila 80 mIU/L'ye yükselir, tipik olarak doğumdan 30 dakika sonra zirve yapar (9). Doğumdan 24 saat sonra serum TSH konsantrasyonu hızla yaklaşık 20 mIU/L'ye düşer ve sonra bir hafta içinde daha yavaş bir şekilde 6 ila 10 mIU/L'ye düşer (9). Bir haftalıktan sonra infantlarda serum TSH >10 mIU/L'ye yükselir (9). Yaşamın bir ila dört günü arasında, serum total T4 için normal aralık yaklaşık 10 ila 22 mcg/dL (129 ila 283 nmol/L)'dir ve serum serbest T4 için normal aralık yaklaşık 2 ila 5 ng/dL (25 ila 64 pmol/L)'dir (9). 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 (9).

2) Yüksek TSH, normal serbest T4 veya toplam T4: Serum testindeki bu sonuçlar subklinik hipotiroidizmi tanımlar (9). TSH önemli ölçüde yükselirse (örn. >20 mIU/L), tedavi başlatılmalıdır (9). Serum TSH'nin normalden az yüksek olduğu durumlarda (örneğin, 6 ila 20 mIU/L), bir seçenek, bir hafta içinde serum TSH ve serbest T4'ü tekrarlayarak dikkatli bir şekilde izlemektir (9). Bazı bebekler bu yaklaşımla tedavi olmaksızın TSH'ı normalleştirecektir (9). Bununla birlikte, serum TSH dört haftalıkken >10 mIU/L kalırsa, merkezi sinir sisteminin gelişimi önemli ölçüde yeterli T4 miktarlarına bağlı olduğundan tiroid hormon tedavisine başlamanızı öneririz (9).

3) Düşük veya normal TSH, düşük serbest T4: Serum testindeki bu sonuçlar santral hipotiroidizmi gösterir (9). Bu bulguları olan bebeklerde infant prematüre ise ve/veya bu bulguları açıklayan tiroid dışı bir hastalığı olduğu durumlar haricinde tedaviye hemen başlanmalıdır (9). 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 uygundur (59).

Santral adrenal yetmezlik santral hipotiroidizm ile ilişkili olabilir; mümkünse tiroid hormon tedavisi başlanmadan önce böyle infantlar adrenal yetmezlik açısından

değerlendirilmelidir (9). Adrenal yetmezlik ve hipotiroidinin aynı anda olduğu ekarte edilemezse, bir adrenal krizin tetiklenme ihtimaline karşın levotiroksin öncesi glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır (9).

Prematüre infantların veya tiroid hastalığı olmayan infantların normal TSH'a ve düşük total ve serbest T4 serum konsantrasyonu olabilir (9). Hipotalamik veya hipofiz hastalığına dair bir kanıt olmadıkça bu infantlar için tedavi önermiyoruz. Gebelik ve doğum sonrası normatif değerlerin kullanılması önemlidir (9).

### **1.5.2. Diğer Sonuçlar**

Düşük T4, normal serbest T4 ve normal TSH: Bu bulguların kombinasyonu bağlayıcı protein eksikliğini gösterir (9). Bunlardan en yaygın olanı X'e bağlı resesif bir bozukluk olan T4 bağlayıcı globülin eksikliğidir (9). T4 bağlayıcı globülin eksikliği ağırlıklı olarak erkekler olmak üzere yaklaşık 1:4000 yenidoğanda görülür (Mandel S). Bu infantlar ötiroiddir ve tedavi gerektirmez (9).

### **1.6. Ek testler**

Seçilmiş infantlarda ek değerlendirme yardımcı olabilir (9). Tiroid fonksiyonunun düzelmeye başladığı vakalarda ve tedavi öncesi normale yakın olduğu vakalarda ek testler tedavi verilisin mi yoksa takip mi edilsin hususunda karar vermeyi kolaylaştırabilir (9). Ek testler ayrıca etiolojinin kalıtsal mı yoksa sporadik mi olduğunu ayırabilir, genetik danışmanlık konusunda bilgilendiricidir, geçici ile kalıcı vakaları birbirinden ayırabilir ve ilerleyen dönemdeki hasta yönetimini kolaylaştırır (9). Buna rağmen birçok vakada bu testler hastanın yönetimini değiştirmez ve bu testlerin opsiyonel olduğunu düşünürüz (9).

#### **1.6.1. Tiroid görüntüleme**

Tiroid ultrasonografisi veya radyonüklid alım ölçümleri ve görüntüleme ("tiroid taraması"), altta yatan etioloji örneğin tiroid disgenezisi veya dishormonogenezis tiplerinden biri hakkında bilgi sağlar (Muir A & Schoen EJ). Her iki testi de rutin olarak önermiyoruz çünkü çoğu durumda sonuçlar yönetimi değiştirmez (9). Ancak testler, aşağıdaki özelliklere sahip bebeklerde faydalı bilgiler sağlayabilir (9):

Tiroid hormon tedavisinin endikasyonu olup olmadığı net olmayan tiroid fonksiyonunda minör anormallikleri olan bebekler (örneğin, tiroid uyarıcı hormon [TSH] 6 ila 10 mIU/L ile yaşa göre normal referans aralığında olan serbest tiroksin (serbest T4)) (9). Böyle bir bebekte, bir tür tiroid disgenezisi ile uyumlu bir bulgu, örn. ektoptik yerleşimli tiroid dokusu, hipotiroidizm tanısını destekler (9).

T4 sentezinde enzimatik bir kusurdan şüphelenilen guatrli bebeklerin çoğunun tiroid bezi eğer büyümemişse normal yerleşimlidir ve normal veya yüksek alım değerleri vardır (9). Bu kusurlar kalıtsal (otozomal resesif) olduğu için bu bulgu gelecekteki çocuklarda risk konusunda danışmanlık sağlar (9).

Geçici hipotiroidi olduğundan şüphelenilen bebekler (örneğin, iyot eksikliği veya annenin otoimmün tiroid hastalığı veya hamilelik sırasında kullanılan antitiroid ilaçlar) (9). Ultrasonda veya tiroid sintigrafide normal bir tiroid bezinin varlığı hafif, muhtemelen geçici hipotiroidizm tanısını destekler (9). Aşırı iyot maruziyetinin olduğu vakalarda fazla iyot temizlenene kadar muhtemelen radyonüklid alımını azaltacaktır (9). Maternal TSH-reseptör bloke edici antikörlerin transplental geçişine bağlı oluşan geçici hipotiroidizm tipik olarak taramada radyonüklid alımı veya görüntüsü yoktur ancak ultrasonografide normal bir tiroid bezi görüntülenebilir (9).

#### **1.6.1.1. Tiroid Ultrasonografi ve Renkli Doppler**

Klinisyen tiroid görüntülemeyi seçerse, tiroid şeklini, boyutunu ve yerini karakterize etmek için ultrasonla başlamanızı öneririz. Bir ektoptik tiroid bezi ultrason ile belirlenirse (tipik olarak lingual, sublingual veya subhiyoid alanlarda bulunur), radyonüklid görüntüleme gerekli olmayacak, böylece radyasyona maruz kalma ve masraftan kaçınılacaktır. Ancak ultrason, tiroid disgenezi vakalarını belirlemede radyonüklid görüntüleme kadar güvenilir değildir (60). İki prosedürü karşılaştıran çalışmalarda, bazı bebeklerde radyonüklid görüntüleme ile tespit edilen ektoptik tiroid dokusu varken ultrason görüntülerinde hiç tiroid dokusu yoktu ya da tiroid hipoplazisi vardı; diğer bebeklerin bazılarında ise radyonüklid görüntülemede tiroid agenezisi veya hipoplazisi varken ultrason görüntüleri normaldi (61,62). Renkli Doppler ultrasonografi, gri skala ultrasonografiden daha üstün olabilir. Renkli Doppler ultrasonografi, konjenital hipotiroidili bebeklerin yüzde 90'ında ektoptik tiroid

dokusunu tespit etti ve radyonüklid görüntüleme de saptanan ektojik dokuları da saptadı (63).

### **1.6.1.2. Tiroid radyonüklid alım ve tarama**

1. Ultrason ektojik tiroid dokusunu tespit etmezse, tiroid radyonüklid alım ve sintigrafik tarama, tiroid disgenezi vakalarını tanımlamaya yardımcı olabilir. <sup>99m</sup>-pertechnetate veya <sup>123</sup>Iyot-123, iodin-131 yerine kullanılmalıdır çünkü radyasyon dozları çok daha düşüktür (9). <sup>99m</sup>-Pertechnetate daha kolay erişilebilir ve iyi bir sintigrafi tarama resmini sağlar, ancak iyi organifikasyonu olmadığı için alım ölçümü yapılamaz (9). <sup>123</sup>Iyot-123, kısa yarı ömrü nedeniyle özel olarak order edilmelidir, ancak hem sintigrafik tarama imkanı sunar hem de alım ölçümü sağlar (9). Normal bir konumdaki büyük bir bez tipik olarak enzimatik kusurlardan biriyle görülür (9). Pozitif Perklorat boşaltma testi bir organifikasyon hatasının göstergelerinden biridir (64). Ultrasonda normal yerleşimli tiroid bezindeki scintiscan'daki düşük alım, fonksiyon kaybına sebep olan TSH reseptör gen mutasyonu, bir sodyum-iyodür simporter gen varyantı veya maternal olarak geçen TSH reseptör blokaj antikoru olası olduğunu gösterir (9).

### **1.6.2. Tiroid otoantikoru**

Otoimmün tiroid hastalığı olduğu bilinen anneden doğan infantlarda ve daha önceki kardeşte geçici konjenital hipotiroidi tespit edilen ailelerde TSH reseptör bloke eden antikor ölçümü (annede ve/ veya fetüste) bu tip geçici konjenital hipotiroidi tanısı koymada faydalı olabilir (9).

### **1.6.3. Serum tiroglobulin konsantrasyonu**

Serum tiroglobulin ölçümünün konjenital hipotiroidizmin nedenlerini ayırt etmek için kullanılması önerilir (9). Görüntüleme de tiroid bezi olmayan bebeklerde düşük serum tiroglobulin düzeyi tiroid aplazisi ile uyumlu bir sonuçken, görüntüleme de büyük bezi olan bebeklerde düşük serum tiroglobulin seviyesi tiroglobulin gen kusuruna işaret eder (9). Örneğin bir çalışmada radyonüklid görüntüleme de tiroid agenezisi olan bebeklerde serum tiroglobulin konsantrasyonları düşükken (ortalama 12 ng/mL, aralık 2 ila 54 ng/mL), ektojik tiroid dokusu olanlarda orta konsantrasyonlar (ortalama 92 ng/mL, aralık 11 ila 231 ng/mL) ve guatr olanlarda yüksek konsantrasyonlar (ortalama 226 ng/mL, aralık 3 ila 425 ng/mL) bildirdi;

normal aralık 20 ila 80 ng/mL idi (65). Bu gruplar arasındaki örtüşme derecesi göz önüne alındığında, serum tiroglobulin tek başına radyonüklid görüntülemenin yerini alamaz ve rutin olarak önerilmez (9). Serum tiroglobulin ölçümü, ek bulgularla birlikte düşünüldüğünde, karar verilemeyen vakalarda yardımcı olabilir (9).

#### **1.6.4. İdrarda iyot konsantrasyonu**

İyot maruziyeti öyküsü varsa veya bebek endemik guatr bölgesinde doğmuşsa idrarda iyot ölçümü fazla (veya eksik) bir durumu teyit edebilir (9). Bununla birlikte, genellikle, bu bilgi öyküden elde edilebilir. Bebeklerde İyot maruziyeti kaynaklı hipotiroidizm olduğu düşünüldüğünde devam eden herhangi bir iyot maruziyeti kesilmelidir (9). Eğer tiroid fonksiyonu birkaç hafta içinde normale dönmezse birkaç ay boyunca T4 tedavisi verilmeli ve ardından yavaş yavaş kesilmelidir (9).

#### **1.7. Tedavi**

Konjenital hipotiroidizmin tanı ve tedavisindeki gecikmelerin nörobilişsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olacağı zeka katsayısı (IQ) ile ölçülen sonuçlar ile gösterilmiştir (51). Eğer infant yaşamının tiroid hormonunun normal beyin gelişimi için kritik olduğu ilk iki ila üç yılında yeterli tedaviyi alamazsa tanıdan sonra bile infantın IQ ve nörolojik gelişimi zarar görebilir. Bu nedenle, tiroid hormonunun optimal dozunu ayarlamak için uygun başlangıç tedavisi ve takip ile aileyi tedaviye uyum açısından desteklemek esastır (66).

##### **1.7.1. Levotiroksin**

Oral levotiroksin tercih edilen tedavidir. Triiyodotironin (T3) biyolojik olarak aktif tiroid hormonudur. Beyindeki T3'ün çoğu tiroksinin (T4) lokal deiyodinasyonundan türetilir. Bu nedenle T3 kullanmak gerekli değildir (51).

Tiroid hormon replasmanının hem zamanlaması hem de dozu önemlidir (67,68,69).

##### **1.7.2. Zamanlama ve doz**

Hipotiroksinemiye olabildiğince hızlı düzeltmek için tarama testinin pozitif olduğu aşikar olan her infanta doğrulayıcı kan örneği alınır alınmaz sonuçlar

beklenirken tedavi başlanmalıdır. Tarama testi sonuçlarının sınırda olduğu vakalarda tedavi kararı doğrulayıcı test sonuçlarının çıkmasının ardından verilebilir (70).

#### **1.7.2.1. Term infant**

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Birleşik Devletleri Pediatrik Endokrin Derneği (PES), Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği (ESPE) ve Amerikan Tiroid Birliği (ATA) önerileriyle uyumlu olarak levotiroksin başlangıç dozu olarak 10-15 mcg/kg/gün term bebeklerde öneririz (70,71,72). Bu genellikle 37.5 veya 50 mcg/gün verilmesine tekabül eder ve mevcuttaki levotiroksin tabletlerinden (25 veya 50 mcg) kolayca hazırlanabilir (70).

Çalışmaların çoğunluğu, bu aralıktaki doz kullanımı ile normal büyüme ve okul başarısı olan optimal nörobilişsel sonuca ulaşıldığını göstermektedir ancak bazı durumlarda serbest T4 (sT4) değerlerinin normal referans aralığının biraz üzerinde olabildiği görülmüştür (73).

#### **1.7.2.2. Preterm infantlar**

Preterm ve diğer düşük doğum ağırlıklı infantlarda da 10 ila 15 mcg/kg/gün doz levotiroksin kullanılmasını öneririz, daha hafif vakalar olmasına rağmen genellikle gecikmiş tiroid uyarıcı hormonun (TSH) yükselmesi ile karakterizedir (51). Tiroid fonksiyonunu normalleştirmek için 8 ila 12 mcg/kg/gün başlangıç dozu yeterlidir (51).

#### **1.7.2.3. Ağır hipotiroidizm**

Ağır hipotiroidizmi olan bebekler için (örneğin, tedavi öncesi serum total T4 <5 mcg/dL [ $<65$  nmol/L]) veya sT4 <0,4 ng/dL ( $<5$  pmol/L) olanlar), önerilen doz aralığının yarısından fazlasını (yani, 12,5 ila 15 mcg/kg/gün) seçmenizi öneririz (51). Bunun nedeni uygun levotiroksin dozu ile hızlı yerine koyma tedavisi yapmak özellikle ağır hipotiroidizmi olan infantlarda bilişsel ve psikomotor gecikmeyi önlemede önemlidir (51).

Ağır hipotiroidizmi olan bebekler için nispeten yüksek bir doz seçmenin yararları, konjenital hipotiroidizmi olan 61 bebeğin erken ve geç tedavilerinin (13 günlükten küçük ve büyük) ile yüksek ve düşük dozda verilen levotiroksin tedavilerinin (9,5 mcg/kg/gün 'den fazla ve az) kıyaslandığı gözlemsel bir çalışmada

gösterilmiştir (74). 30 aylıkken ve altı yaşında tekrarlanan psikometrik testlerde levotiroksin tedavisine daha erken yaşta ve daha yüksek dozda başlananların; daha geç yaşta ve daha düşük dozda başlanan hastalara göre daha iyi puanları olduğu görüldü (75). Levotiroksinin başlangıç dozunu hastalığın şiddetine göre uyarlamının fizibilitesi ve güvenliği, daha ciddi hipotiroidizmi olan infantlara daha hafif hipotiroidizmi olanlardan daha yüksek doz levotiroksin verildiği bir çalışma ile doğrulandı (76). Bu yaklaşım hızla serum serbest T4 seviyesini normale getirirken kalıcı hipertiroksinemi üretmez.

#### **1.7.2.4. Hafif hipotiroidizm**

Hafif konjenital hipotiroidizm vakalarında (doğrulayıcı serum TSH 5 ila 20 mU/L, sınırdan düşük veya normal aralıkta sT4), 8 ila 10 mcg/kg/gün levotiroksin dozuyla başlamanızı öneririz (51).

#### **1.7.3. Uygulama**

Levotiroksin tabletleri, konjenital hipotiroidizm olan infantları tedavi etmek için onlarca yıl başarıyla kullanılmıştır (51). Bebeklerde en yaygın olarak kullanılan tablet dozları 25, 37.5 ve 50 mcg' dir (51). Tabletler ezilerek ve anne sütü, formül mama (soya proteini formülü hariç) veya su ile karıştırılarak infanta verilmelidir (51).

Levotiroksinin ticari sıvı formülasyonları her yaştan çocuk için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (51). Oral yoldan uygulanan farklı dozlarda ampuller veya enjektör hacmine göre seçilen dozlar halinde mevcuttur (51). Bununla birlikte, konjenital hipotiroidizm hastalığı olan infantları tedavi etmek için sıvı preparatların kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim vardır ve sıvı formun doz miktarı tabletlerin aynı dozu ile eşdeğer olmayabilir (77,78)

Her iki preparatta da doz, serum sT4 ve TSH seviyelerine göre ayarlanmalıdır (51). Levotiroksin süspansiyonları ("bileşik") eczacıların bireysel hazırladığı güvenilir olmayan dozlara neden olabilir ve önerilmez (51).

Levotiroksinin emilimi gıda ve formül ile uygulama ile bir miktar azalır ancak ilaçların yemeklerden ayrı verilmesi aile için zor olabilir ve uyumu azaltabilir (Zeitler P). Bu nedenle aileden aç karnına vermesini istemek yerine, ilacı günün aynı saatinde ve yemekle birlikte veya yemeksiz uygulamasını istiyoruz (51). Levotiroksin dozu daha sonra serum sT4 (veya T4) ve TSH seviyelerine göre ayarlanabilir (51).

Levotiroksinin aşağıdakilerden herhangi biriyle birlikte uygulanması ilaç emilimini azaltabilir ve bundan kaçınılmalıdır (51):

- Soya formül mamalar (79-81)
- Demir veya kalsiyum ile hazırlanan preparatlar (79)
- Antiasit (alüminyum hidroksit) veya infant kolik damlaları (simetikon) (82)

ABD Gıda ve İlaç İdaresi, tüm levotiroksin formlarını biyoeşdeğer olarak kabul etse de prospektif randomize çapraz çalışma, jenerik ve marka levotiroksinin ağır konjenital hipotiroidizmi olan çocuklar için biyoeşdeğer olmadığı sonucuna varmışken (83) başka bir retrospektif çalışmada ise fark olmadığı bulunmuştur (84). Sonuç olarak bir bebek tableten sıvı formülasyona; markadan jeneriğe, bir markadan başka bir markaya veya bir jenerik üreticisinden başka bir jenerik levotiroksin üreticisine geçerse doz ayarlaması gerekip gerekmediğini belirlemek için altı hafta sonra serum TSH ve sT4'ü kontrol etmenizi öneririz (51).

#### **1.7.4. Tedavi hedefleri**

Tedavinin genel hedefleri, normal büyümeyi ve nörogelişimi sağlamaktır. Bu, serum sT4 (veya T4) ve TSH konsantrasyonlarının normal aralığa olabildiğince hızlı bir şekilde geri döndürülmesiyle elde edilir (51). Akabinde devam eden klinik ve biyokimyasal ötiroidizmi sağlamak için doz ayarlaması yapılmalıdır (51).

##### **1.7.4.1. Serbest T4 veya T4**

Hedef, yaşa göre normal aralığın üst yarısındaki serum sT4 veya T4 konsantrasyonudur (51):

Serum sT4 için hedef testin yapıldığı laboratuvarında kullanılan test yöntemine göre değişir (51). Örneğin, eğer belirli bir tahlil yöntemi için sT4 referans aralığı 0,8 ila 2,3 ng/dL (10.3 ila 30.0 pmol/L) ise tedavinin amacı serum sT4'ü 1.4 ile 2.3 ng/dL arasında tutmak olacaktır (70).

Serum T4 için hedef 10 ila 16 mcg/dl'dir (130 ila 206 nmol/L) (51).

##### **1.7.4.2. TSH**

Hedef serum TSH'ın normal aralıkta (yani 0,5 ila 5,0 mU/L) ve optimal olarak bu aralığın alt ucunda olmasıdır (yani 0,5 ila 2,0 mU/L) (51). Konjenital santral

hipotiroidili infantlarda serum TSH ölçümü yardımcı olmadığı için tedaviye rehberlik etmesi için serum serbestT4 kullanılmalıdır (51).

Bu sT4 ve TSH hedef aralıkları temel olarak uzman görüşüne dayanmaktadır çünkü bunları destekleyecek klinik deney kanıtları eksiktir (51).

Serum ST4 (veya T4) konsantrasyonu levotiroksin tedavisi başlandıktan sonra tipik olarak bir ila iki hafta içinde hedef aralığa ulaşır (51). Tedaviden önceki yükseklik derecesine bağlı olarak serum TSH'nin hedef aralığa ulaşması iki ila dört hafta sürebilir (51). Bununla birlikte, normal bir levotiroksin dozuna rağmen konjenital hipotiroidizmi olan bazı bebeklerde hafif TSH yüksekliği (5-20 mU/L) sebat ederken serum sT4 (veya T4) değerleri hedef aralıkta olur (85). Bu durum intrauterin hipotiroidizm nedeniyle hipofiz-tiroid geri bildirim eşiğinin resetlenmesi sonucunda oluşan geçici hafif tiroid hormon direncinin bir sonucu gibi görünmektedir (51). 42 tane konjenital hipotiroidizmi olan hastanın olduğu bir çalışmada tiroid hormon direncinin infantlarda daha büyük çocuklara göre daha yaygın (sırasıyla yüzde 43'e karşı yüzde 10) olduğu bulundu (86). Bu veriler tiroidin hormon direnci yaşla birlikte düzeldiğini ancak devam edebileceğini gösterir (51). Bu vakalarda serum TSH düzeyini düşürüp normal aralığa çekmek için levotiroksin dozu arttırılırsa infantlar aşırı tedavinin klinik özelliklerini gösterebilir (51). Bu nedenle bu vakalarda levotiroksin dozunu ayarlamak için primer test olarak serum sT4 (veya T4) kullanmanızı öneririz (51).

Komplikasyonlara yol açabileceğinden uzun süreli aşırı tedaviden (>3 ay) kaçınılmalıdır (51). Sebat eden yaşa göre yüksek serum sT4 veya T4 konsantrasyonları (özellikle sT4 2,4 ng/dL [30,5 pmol/L] veya T4 16 mcg/dl'nin üzerindeyse [206 nmol/L] ise) ile baskılanmış TSH konsantrasyonlarının (<0,5mU/L) beyin gelişimi, bilişsel gelişim, mizaç veya dikkat süresi üzerinde olumsuz etkileri vardır ve erken kraniosinostoza neden olur (87-90).

## **1.7.5. Laboratuvar takibi ve doz ayarlaması**

### **1.7.5.1. Takip programı**

#### **1.7.5.1.1. Primer hipotiroidizm**

Konjenital primer hipotiroidizmi olan infantlarda optimum levotiroksin dozunu sağlamak için serum sT4'ü (veya T4) ve TSH'ı aşağıda belirtilen aralıklarla izliyoruz (51):

- Levotiroksin tedavisine başlandıktan 2 hafta sonra ve serum TSH düzeyi normale gelene kadar 2 haftada bir

- Yaşamın ilk 12 ayında bir ila iki ayda bir ve orta ila ağır hipotiroidizmi olanlar için ayda bir (51). Bu yaş grubundaki infantlar, hızlı büyümeleri nedeniyle tipik olarak sık doz ayarlamasına ihtiyaç duyarlar ve orta ila ağır hipotiroidizmi olanların özellikle doz ayarlamasına ihtiyaç duymaları muhtemeldir (91,92).

- Bir ila üç yaş arasında her bir ila üç ayda bir (51).

- Daha sonra büyüme tamamlanana kadar her 6 ila 12 ayda bir (51).

- Dozdaki herhangi bir değişiklikten veya levotiroksinin markasını değiştirdikten (örn. bir jenerik farklı bir jenerik markaya) dört ila altı hafta sonra (51).

- Uyumun sorgulandığı veya anormal sonuçların alındığı durumlarda daha sık aralıklarla (51).

Bu takip programı daha ağır hipotiroidizmi olan infantlar ile bir ila üç yaş arasındakileri biraz daha sık takip etmemiz dışında yukarıda belirtilen rehberler (AAP, PES, ESPE ve ATA) ile benzerdir (51). Bu laboratuvar takibine ek olarak, yaşamın ilk üç yılında birkaç ayda bir klinik değerlendirme yapılmalıdır.

#### **1.7.5.1.2. Santral hipotiroidizm**

Konjenital santral hipotiroidizmi olan bebekler için takip programı primer hipotiroidizmi olanlara benzerdir, ancak tedaviye rehberlik etmek için serum sT4 kullanılmalıdır, serum TSH ölçümü yararlı değildir (51).

### 1.7.5.2. Doz ayarlaması

Levotiroksin dozu, serum sT4 veya T4'ü yaşa göre normal aralığın üst yarısındaki konsantrasyonda ve yaşa göre TSH'ın normal aralıkta (ve optimal olarak bu aralığın alt yarısı) olması hedeflenerek ayarlanmalıdır (51).

Önerilen levotiroksin dozları kullanılarak yapılan tedaviye rağmen, bazı infantlarda aynı doza devam edilmesinin mi yoksa doz artırımının mı azaltılmasının mı gerektiğini bilmeyi zorlaştıran tiroid fonksiyon test sonuçları olabilir (51). İki primer tiroid testi paterni şunları içerir (51):

sT4 referans aralığının üst yarısı içerisinde ve TSH hafif yükselmiş: Bu tür bulgular şu şekilde açıklanabilir (51):

- Planlanmış kan testi takibinden hemen önce birkaç atlanmış levotiroksin dozunun telafi edilmesi. Anne babadan bu öykü alınırsa doz artışı endikasyonu yoktur ancak bir ay sonra tiroid fonksiyon testlerinin tekrar kontrol edilmesini öneririz (51).

- Hafif düşük doz: Atlanan dozları telafi etme anamnezi olmadığında, küçük bir doz artışı yapmanızı ve serum sT4 ve TSH'ı dört hafta içinde yeniden kontrol etmenizi öneririz. Bu doz ayarlaması ile hafif düşük dozda levotiroksin alan hastalar ötiroid olacaktır (51).

- Tiroid hormon direnci: Bu durumda, TSH'ı normaleştirmek için levotiroksin dozu artırılırsa, hastalar tirotoksik klinik özellikler gösterebilir (51).

1) sT4 yükselmiş ve TSH normal referans aralığında: Bu tür bulgular şu şekilde açıklanabilir (51):

- Yüksek sT4, bu hastanın "genetik sınır noktasından" daha yüksek olmasına rağmen normal T3 seviyesi (örneğin, tiroid aplazisi olan hastalarda çünkü normal tiroid bezinin ürettiği T3'ün yüzde 20'sinden yoksundur) oluşturmak için gereklidir (51).

- Bu tahlil için rapor edilen sT4 referans aralığından biraz daha yüksek normal referans aralıklarına sahip olma eğilimi olan yenidoğan veya infantlar için uygun değildir (51).

- Yüksek sT4" aslında bu hasta için normal olabilir (yani >2 standart deviasyon referans aralığı belirlemede kullanılabilir) ancak bu hasta için "genetik sınır noktasında"(51).

Bu vakaların her birinde, TSH normal olduğu için levotiroksin dozunda herhangi bir azaltma endike değildir çünkü TSH normaldir (51). Aşırı tedavinin ana laboratuvar bulgusu baskılanmış serum TSH düzeyidir (51).

Doz ile sT4 ve TSH seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile önceki tiroid fonksiyon testi sonuçlarının gözden geçirilmesi gerekir (51). Bu levotiroksini aynı dozda devam etme ya da artırma konusunda karar vermek için yardımcı olacak ipuçları sağlayacaktır (51). Emin değilseniz tiroid fonksiyonun testlerinin daha sık aralıklarla izlenmesini öneririz (51). Yukarıda belirtildiği gibi optimum nörobilişsel gelişimi çocukların sT4 değerinin referans aralığının üzerindeki değerlerde sağladığına dair kanıt derecesi yüksek çalışmalar vardır (73).

### **1.8. Uzun vadeli yönetim**

Yenidoğan taramasının başlamasını takip eden ilk birkaç on yılda, vakaların yaklaşık yüzde 90'ında yaşam boyu tedavi gerektiren kalıcı konjenital hipotiroidizm vardı.2000'li yıllardan itibaren konjenital hipotiroidizm insidansı 1:4000'den 1:2000'e yükseldi (51). Bu artış tiroid uyarıcı hormonun geç yükseldiği ve genellikle hipotiroidizmin geçici olduğu preterm veya düşük doğum ağırlıklı infantlar da dahil olmak üzere daha hafif vakaların tespit edilmesinden kaynaklanmıştır (51). Bu daha hafif vakaların tespiti ile takip eden araştırmalar yaklaşık yüzde 70'inin kalıcı hipotiroidizm olduğunu, yüzde 30'unun ise geçici bir formda olduğunu gösterdi (51).

Konjenital hipotiroidizmi olan hastalar yaşamlarının ilk birkaç yılında hipotiroidizmin geçici formu kesin olarak belirlenmedikçe levotiroksin ile tedavi edilmelidir (51). Geçici durumlarda bile tiroid fonksiyonunun normale döndüğü belirlenene kadar levotiroksin tedavisini tavsiye ederiz (51).

#### **1.8.1. Kalıcı hipotiroidizm**

Hipotiroidizmin nedeni (eğer biliniyorsa) genellikle kalıcı mı yoksa geçici mi olduğunu belirlemek için yeterlidir. Aşağıdaki hastalarda kalıcı hipotiroidizm kesindir (51):

- Tiroid disgenezisi veya tiroid hormonu biyosentezinde veya salgılanmasında doğrulanmış bir kusur (dishormonogenezis): Ultrasonografi tiroid dokusu veya ektopik bez olmadığını gösteriyorsa veya ektopik bez gösteriliyorsa tiroid disgenezisi

muhtemeldir (51). Başlangıç radyonüklid taraması tiroid dokusunun olmadığını gösteriyorsa, bu ultrasonografi ile teyit edilmelidir çünkü hipotiroidizmin geçici formu olan TSH reseptör bloke edici antikoları olan bebeklerde sintigrafi taramasında aplazi görülebilir. (51). Bu testler ilk tanıda opsiyoneldir çünkü birçok vakada bu testlerin sonuçları hasta yönetiminde karar vermede gerekli değildir (51). Bazı klinisyenler 3 yaşından sonra kalıcı hipotiroidizm tanısı hala konulmamış olan vakalarda bu testleri yapmayı tercih eder (51). Üç yaşında yeniden değerlendirme yapılan 33 konjenital hipotiroidizmi olan çocuğun olduğu bir çalışmada yüzde 27'sinde tiroid yok veya ektopik tiroid vardı, yüzde 36'sında dishormonogenezis ve yüzde 36'sında geçici hipotiroidizm vardı (93).

- Santral hipotiroidizm: Doğrulanmış santral hipotiroidizmi olan infantların çoğunda özellikle diğer belgelenmiş hipofiz hormonu eksiklikleri olanlar ve konjenital orta hat defektleri (örneğin, optik sinir hipoplazisi/septo-optik displazi) kanıtlanmış olanlarda kalıcı hipotiroidizm vardır (51).

Buna karşılık konjenital santral hipotiroidizm vakaların yaklaşık yüzde 20'sinde ortaya çıkan bilinen bir konjenital anatomik defekt olmaksızın izole TSH eksikliği olan çocuklarda hipotiroidizm kalıcı olmayabilir (51). Bu vakalarda hipotiroidizmin kalıcı olup olmadığını belirlemek için üç yaşından sonra yeniden değerlendirilmesini öneririz (51).

Konjenital hipotiroidizmin nedeni bilinmiyorsa, tiroid fonksiyon test paternleri destekleyici kanıt sağlayabilir (51). Yetersiz levotiroksin replasmanı durumunda yaşamın ilk yılından sonra hastanın serum TSH konsantrasyonunda 10 mU/L'nin üzerinde bir artış olmuşsa kalıcı hipotiroidizm olasıdır (51).

### **1.8.1.1. Kalıcı hipotiroidizmi olan hastaların yönetimi**

Konjenital hipotiroidizmin kalıcı olduğu kanıtlanan hastalara hayatları boyunca tiroid hormon replasmanı yapılması gerekir (51). Bu hastalar edinilmiş hipotiroidizmi olan bir ergen veya yetişkin de olduğu gibi serum TSH ve sT4'ün (veya T4) periyodik ölçümlerine dayalı levotiroksin dozu ayarlanarak tedavi edilir çünkü tiroid hormon tedavisinin genel amacı optimal nörobilişsel gelişimi (işitme dahil olmak üzere), normal büyümeyi ve ergenlik gelişimini sağlamaktır (51). Rutin tiroid

fonksiyon testleri ile beraber bu klinik özelliklerin de izlenmesi özellikle önemlidir (51).

### 1.8.2. Geçici hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidizmin nedeni bilinmiyorsa, ultrason ile yapılan ilk görüntülemelerde normal yerleşimli (ötopik) ve normal büyüklükte tiroid bezi gösterilirse; infantta levotiroksin tedavisi sırasında anormal TSH yükselmesi hiç olmamışsa, hiç doz artışına ihtiyaç duyulmamışsa veya görece düşük doz (örn. <2.5 mcg/kg/gün) ile ötiroidizm sağlanmışsa geçici hipotiroidizm olasıdır (93-95).

Geçici hipotiroidizmin birkaç nedeni vardır ve tahmini süresi sebebe bağlı olarak değişir.

- Maternal TSH reseptör bloke edici antikorların transplasental geçişi ile maternal otoimmün tiroid hastalığı: Maternal TSH reseptör bloke edici antikor seviyeleri tipik olarak infantın yaşı altı hafta ile altı ay arasında iken düşer ve kaybolur. Tiroid hormon tedavisi bu noktada kesilebilir ancak tedaviyi kesmeden ve doğrulanmış normal tiroid fonksiyonlarını görmeden önce 2-3 yaşına kadar tedaviye devam edilmesi de mantıklıdır (51).

- Fetüse veya yenidoğana aşırı iyot maruziyeti: İyot fazlalığının neden olduğu hipotiroidizm vakalarının çoğu iyodun kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde normal tiroid fonksiyonunu geri kazanacaktır (51). Bu tür durumlarda ötiroidizme dönmeyi doğrulamak için TSH ve sT4 takibi gerekir ancak genellikle tedaviye gerek yoktur (51).

- İyot eksikliği: İyot eksikliği vakaları, yeterli iyot alımı ile hızla düzeltilir (51).
- Hepatik hemanjiyomlarla ilişkili "tüketim hipotiroidisi": Büyük hemanjiyomlarla ilişkili "tüketim hipotiroidi" vakaları genellikle birkaç ayda ya da bir yaşına kadar düzelir ancak hemanjiyom düzeline kadar levotiroksin tedavisi gerekir (96).
- Preterm infantlarda "gecikmiş TSH yükselmesi" paterni: Bazı preterm infantlarda serum TSH yükselmesi gecikmiştir. İlk yenidoğan taramasında düşük serum T4 değeri ve TSH değerinde gecikmeli yükselme (örneğin, 15 ila 30 günlükken TSH >20 mU/L [serum] veya >10 mU/L [tam kan]) ile

karakterizedirler. TSH yükselmesi geciken infantlarda iki ila üç yaşından sonra levotiroksin tedavisinin denenmesini öneriyoruz (51).

### **1.8.2.1. Geçici hipotiroidizmi olan hastaların yönetimi**

Geçici hipotiroidizm olası ise ve 30 günlük levotiroksin denemesinden sonra tiroid fonksiyon testleri normal ise çocuk levotiroksin verilmeden gözlemlenebilir. Çocuk periyodik olarak muayene edilmelidir. Çocukta büyümenin yavaşlaması gibi hipotiroidizm için şüpheli herhangi bir klinik özellik oluşursa tiroid durumunun laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır (51).

### **1.8.3. Tedavinin denemesi**

Yukarıdaki bulgulardan biri ile kalıcı hipotiroidizm tespit edilmemişse ve çocuk üç yaşında veya daha büyükse, geçici hipotiroidi olasılığı 30 gün boyunca levotiroksin tedavisinin kesilmesinin denemesi ile değerlendirilebilir (51).

Düşük serum sT4 (veya T4) ve yüksek TSH konsantrasyonu bulunursa, kalıcı hipotiroidizm doğrulanır ve tedaviye yeniden başlanmalıdır. Klinisyen henüz yapılmadıysa hipotiroidizmin nedenini belirlemek için daha fazla değerlendirme yapmayı düşünebilir (örneğin, tiroid görüntüleme ve/veya etkilenen kardeşleri olan ailelerde genetik testler) (51).

Serum sT4 (veya T4) ve TSH değerleri normal kalırsa, hipotiroidizm muhtemelen geçiciydi. Bu durumda, çocuk levotiroksin verilmeden gözlemlenebilir (51).

Tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları bir karara vardırılmazsa, dikkatli takip ve ardından tekrar test yapılması endikedir (51).

## **1.9. Prognoz**

Başta Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya olmak üzere birçok program yenidoğan taraması ile tespit edilen infantların uzun süreli takibini bildirmiştir. Genel olarak bu infantlar normal olarak büyür ve gelişir. Psikometrik sonuçlar tarama öncesi döneme göre çok daha iyidir ancak ağır hipotiroidisi olan veya yaşamın ilk iki veya üç yılında yetersiz tedavi gören bazı infantlarda zeka oranları (IQ) normal çocuklardan düşüktür (51).

### 1.9.1. Nörogelişim ve fonksiyonel sonuçlar

Konjenital hipotiroidizmi olan bireylerin nörogelişimsel ve fonksiyonel uzun vadeli sonuçları genellikle erken tedavi edilen (tedaviye infantın yaşı 2 ile 6 hafta arasındayken başlanan) infantlar için iyidir ve optimal olarak yaşamın ilk üç yılı boyunca onların IQ'ları normal infantların IQ'larına benzer (Neonatal hypothyroidism screening, Grant DB, Rovet JF, Derksen-Lubsen G). Örnek olarak, konjenital hipotiroidizmi olan 76 hastanın uzun süreli gözlemsel çalışması IQ puanlarının kardeşlerinininkinden farklı olmadığını bildirdi (73).

Bununla birlikte diğer raporlar konjenital hipotiroidizmi olan bireylerde 20 puana kadar değişken miktarlarda IQ eksikliği olabildiğini gösteren nörobilişsel sonuçlar elde etmişlerdir (LaFranchi SH, Grant DB). Değişken nörobilişsel sonuçlar aşağıdaki faktörlerle ilişkili olduğu görülmektedir (51):

1) Uyumsuzluk dahil yetersiz tedavi: Bebeklik döneminde optimal olmayan levotiroksin dozu ve yaşamın ilk birkaç yılı nörobilişsel sonuçları olumsuz etkiler. Bir çalışma yaşamın ilk üç yılında yetersiz tedavi alan infantların (tahmini levotiroksin dozu  $<5$  mcg/kg/gün) uygun tedavi alanlara göre daha kötü bilişsel sonuçları (ortalama IQ puanı 87'ye karşı 105) olduğunu buldu (97).

Uyumsuzluk daha büyük çocuklarda ve ergenlerde bilişsel performansı da etkileyebilir ancak bu yaş gruplarında eksiklik tersine çevrilebilir. Bu durum konjenital hipotiroidizmi olan 14 yaşındaki ergenler üzerinde önceden haber verilmeden yapılan ev ziyaretlerinde bakılan tiroid fonksiyon testleri ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (51). Bu hastaların yüzde 44'ünün kötü kontrol edildiğini (serum tiroid uyarıcı hormon [TSH konsantrasyonu  $>15$  mU/L) ve çoğunluğunun düşük serum tiroksin (T4) konsantrasyonları ( $<6.6$  mcg/dL [86nmol/L]) olduğunu sonuçlar gösterdi. Bilişsel testler normaldi ve daha iyi kontrollü hipotiroidizmi olanlarla benzerdi ancak yine de uyum vurgulandıktan ve serum tiroid hormon konsantrasyonları normalleştikten bir yıl sonra ortalama IQ puanında 106'dan 112'ye bir artışla iyileşti (51).

2) Hastalığın ciddiyeti: Bazı tarama programları tanı anında daha düşük düzeyde serum T4 konsantrasyonu veya olgunlaşmamış iskelet matürasyonu olması nedeni ile daha fazla etkilenmiş olduğuna karar verilen infantların yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha düşük IQ puanlarına sahip olduğunu bildirmektedir (98). Örnek

olarak, Quebec tarama ağı ağır hipotiroidizmi olan bebeklerin (2 mcg/dl'nin [26 nmol/L] altındaki başlangıç serum T4 değerleri ve 0,05 cm'den az kemik yüzey alanı) 12 yaşındaki IQ puanı ortalama 89 iken daha az etkilenen infantları 104'tü (99). Benzer şekilde Hollanda'da 70 hasta üzerinde yapılan daha uzun süreli bir takip çalışmasında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında alt motor puanı ve IQ puanı 21.5 yaşında (tüm ölçek IQ 95.8, sözel IQ 96.4 ve performans IQ 95.6). Eksiklik tedavinin başlangıç günü ile değil; hipotiroidizmin başlangıç derecesi ile orantılıydı (85). Ağır, orta ve hafif konjenital hipotiroidizmi olan infantlardaki psikometrik sonuçları karşılaştıran 30 çalışmayı içeren bir literatür incelemesinde dokuz çalışmada IQ'da fark olmadığı belirtilirken, 21 çalışmada daha ciddi şekilde etkilenen bebeklerde IQ'da 5,5 ila 23 puanlık bir düşüş rapor edilmiştir (51).

Ağır hastalığın işitme kaybı ile de ilişkili olduğu görünmektedir (51).

3) Erken tedavi ile gecikmiş tedavinin karşılaştırılması: Bir literatür incelemesinde, "erken" (12 ila 30 günlük) başlayan bebeklerin IQ puanları, "geç" (>30 günlük) başlayan bebeklerinkinden 15,7 puan daha yüksekti (51). Uzun süreli takipli çalışmaların çoğu (örneğin, erken yetişkinlikteki sonuçlar), 1980'lerde veya daha önce doğmuş hastaları içerir (85,100). Bu yetişkinler ilgili tarama programlarının ilk yıllarında doğmuşlardır ve daha geç yaşlarda ve şu anda tavsiye edilenden daha düşük dozlarda levotiroksin ile tedaviye başlamışlardır. Çoğu bebek artık daha erken yaşta başlatıldığından ve daha yüksek levotiroksin dozlarıyla tedavi edildiğinden gelecekteki sonuçlar daha iyi olabilir (51).

4) Yüksek ve düşük levotiroksin başlangıç dozu kıyaslaması: Levotiroksin başlangıç dozu ile nörobilişsel sonuçlar arasındaki ilişki için çoğu kanıt uzun süreli gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (73,101,102). Üstün kanıt niteliği taşıyan çalışmalar çocuklardan önerilen başlangıç dozu olan 10 ila 15 mcg/kg/gün ile tedavi edilenlerin daha düşük dozlarda tedavi edilenlere göre daha iyi IQ sonuçları olduğunu gösterdi. Örnek olarak longitudinal bir çalışma ciddi hipotiroidizmi olan hastaların levotiroksin tedavisi <10 mcg/kg/gün başlanırsa genç erişkinlikte sınırlı nörobilişsel sonuçlarının olduğunu buldu (73). Başka bir uzun süreli çalışma konjenital hipotiroidizmi olanların kardeşleri ile karşılaştırıldığında daha düşük total, sözel, performans IQ puanlarının olduğunu (total IQ102.4'e karşın 111.4) aynı zamanda aritmetik becerilerinin, hafızalarının, dikkatlerinin ve davranışlarının da kardeşlerine

göre eksik olduğunun buldu (101,102). Yüksek sözel IQ puanı ve aritmetik yetenekler, yüksek başlangıç levotiroksin dozu ve tanı anında yüksek ortalama serum T4 seviyesi ile bağlantılıydı (51).

Sadece bir küçük randomize çalışma bu konuyu incelemiştir. İnfantken 50 mcg/gün levotiroksin dozuna başlanan deneklerin tam ölçekli IQ puanları 37.5 mcg/gün ile başlayanlara kıyasla çocuklukta 11 puan daha yüksekti (51). Benzer şekilde, tedaviye başladıktan sonraki iki hafta içinde normal tiroid fonksiyonuna ulaşan infantlar, tiroid fonksiyonlarını normale dönmesi iki haftadan uzun süren infantlara kıyasla daha iyi bilişsel, dikkat ve başarı puanlarına sahipti (51). Bunun nedeni başlangıç levotiroksin dozu ile hedef serum T4 konsantrasyonuna ulaşma süresi arasında ters bir korelasyon bulunmasıdır (51).

### **1.9.2. Diğer nörolojik sekeller**

Normal IQ puanları olanlar da dahil olmak üzere konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin az bir kısmında, kaba ve ince motor koordinasyon bozukluğu, ataksi, artmış veya azalmış kas tonusu, kısa dikkat süresi, konuşma kusurları ve şaşılık gibi başka nörolojik problemler olabilir (103). Konjenital hipotiroidizmin sendromik formları olan infantlar, hipotiroidizmin kendisiyle doğrudan ilişkili olmayan ek nörolojik bozukluklar olabilir (51).

Kohortlarda yenidoğan tarama programlarının başlamasından önce teşhis edilen konjenital hipotiroidizmi olan çocukların yüzde 20'sine kadarında sensörinöral işitme kaybı rapor edildi (104). Yenidoğan tarama programları başladıktan sonra yapılan çalışmalarda konjenital hipotiroidizmi olan bireylerin yaklaşık yüzde 10'unda genç yetişkinlik döneminde bazı işitme bozukluklarının olduğu (genel popülasyondaki oranın yaklaşık üç katı) bildirildi (105). İşitme kaybı, atireozlu ve gland in situ olan hastalarda daha sık görülürken; ektopik bezi olan hastalarda daha sık görülmedi. Bu durum Pendred sendromu gibi dishormonogenezis ile bağlantılı olabileceğini gösterir. İşitme kaybı sensörinöraldi ve tanı anındaki konjenital hipotiroidizmin şiddeti (yenidoğan teşhisi sırasında kemik olgunlaşma gecikmesi ile ölçülür) ile bağlantılıydı. Etkilenen hastaların yüzde 17'sinde işitme cihazı gerekliydi (106).

Konjenital hipotiroidili bebeklerde rutin işitme testlerini öneriyoruz. Doğumda işitme kaybı taraması, artık Amerikan eyaletlerinin çoğu da dahil olmak üzere birçok

yenidoğan tarama programının bir parçasıdır (51). Özellikle öğrenim farklılığı tespit edildiyse işitme kaybı için tekrarlanan tarama yapılması önemlidir (51).

### **1.9.3. Büyüme**

Yenidoğan taraması ile saptanan konjenital hipotiroidizmi olan çocukların uzun süreli takibinde tedavi edilen çocukların normal büyüme paternlerinin olduğunu ve normal yetişkin boyuna ulaştıklarını göstermektedir (107,108). Ayrıca levotiroksinin yüksek ve düşük başlangıç dozlarını karşılaştıran bir çalışmada 18 aylık olana kadar daha yüksek dozla tedavi edilen bebeklerde somatik aşırı büyümeye dair bir kanıt bulunmadı (109).

### **1.9.4. Morbidite ve mortalite**

Bazı raporlar, hipotiroidizm nedeni ile tedavi olan çocuklarda olası metabolik anormallikleri bildirmiştir. İsviçre'de yapılan bir çalışma, beş yaşında aşırı kilo riskinin arttığını bildirdi (Arenz S). Konjenital hipotiroidizmi olan genç erişkinlerde kardiyak fonksiyonu araştıran bir başka çalışmada, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, bozulmuş egzersiz kapasitesi ve artmış intima-media kalınlığı bildirilmiştir (110). Bu bulguların önemi bilinmiyor; diğer araştırmacılar tarafından onaylanmaları gerekir (51).

Fransa'da yapılan ulusal popülasyona dayalı bir çalışma, yenidoğan taramasının ilk on yılında konjenital hipotiroidi tanısı konan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin (standartlaştırılmış mortalite oranı [SMR] = 1.24) biraz daha yüksek olduğunu bildirmiştir (111). SMR, merkezi sinir sistemi hastalıkları (SMR 5.22) ve konjenital malformasyonlar (SMR 3.15) için en yüksekti (51). Ek olarak ilişkili bir kronik hastalık geliştirme riski referans popülasyonun iki katıydı (51). Bu nedenle, artmış mortalite, hipotiroidizmle alakalı komorbiditeler (konjenital nörolojik anomaliler veya diğer malformasyonlar ve belki de mental hastalıklar) ile ilişkili olabilir (51).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine 2014-2020 yılları arasında ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında konjenital hipotiroidi ön tanısı ile yönlendirilmiş 209'u (%52,6) kız ve ortanca yaşı 21 gün (3-127) olan 397 bebek çalışmaya alındı. Çalışmanın etik kurul onayı 11.02.2021 tarihinde Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Hasta verileri hastane elektronik veri tabanı taranarak derlendi. Venöz sT4, TSH sonuçları değerlendirilerek doğumsal hipotiroidi tanısı kesinleştirildi. Nedene yönelik değerlendirme amacıyla; olgulardan tiroglobulin, tiroid otoantikörleri (TRAB, anti TPO, anti TG), tiroid ultrasonografisi verileri kaydedildi. Varsa annelerin serum sT4, TSH, tiroid otoantikörleri (TRAB, antiTPO, anti TG) kaydedildi. Hastalıkların ilk başvuruındaki fizik muayene bulguları ile ilk başvuruındaki ve takiplerindeki boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları kaydedildi. Hastaların takibi sırasında başlanan L tiroksin dozu hesaplandı ve olguların tedavi başladıktan sonraki takiplerindeki tiroid işlevleri değerlendirilerek doz ayarlaması not edildi. Tedavi kesimi yapılan olgularda nedensel tanıyı koymak amacı ile tiroid hormon testleri ve şayet varsa görüntülemeler ile tekrar değerlendirildi. Böylece kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi insidansı belirlenebildi. Kalıcı ve geçici hipotiroidi tanı almış çocukların klinik özellikleri (başvuru kapiller TSH düzeyi ve venöz tiroid işlevleri vs) açısından karşılaştırıldı.

### 2.1. Antropometrik ölçümler

0-2 yaş arası çocuklarda vücut ağırlığı çıplak olarak dijital bir terazide (Freely, EBSC-20) ölçülmüştü. Daha büyük yaştaki çocuklarda ise boy ölçerli dijital terazi (Seca 769) ile ayakta ölçülmüştü. Boy uzunluğu üç yaşına kadar mezura ile, daha büyüklerde standart bir ölçüm aracından (Seca 216 Boy Ölçüm Çubuğu) yararlanılarak ayakta ölçülmüştü. Hastaların boy SDS'leri ülkemiz verilerine göre aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Boy SDS} = (\text{Hastanın boyu (cm)} - \text{yaşa göre normal boy (cm)}) / \text{Standart sapma}$$

27.

Hastaların vücut ağırlığı SDS'leri ülkemiz verilerine göre aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Vücut ağırlığı SDS= (Hastanın vücut ağırlığı (kg)- yaşa göre normal vücut ağırlığı (kg)) / Standart sapma. 3.2.

## 2.2. Kullanılan cihazlar ve özellikleri

TSH ve sT4, Advia Centaur XP marka cihaz ile, Tiroglobulin Immulite 2000 marka cihaz ile, TRAB triturus grifols marka cihaz ile, antiTPO ve anti TG Abbott Architect marka cihaz ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü. İdrarda iyot ölçümü Synlab laboratuvarında ICP-MS analiz tekniği kullanılarak ölçüldü.

## 2.3. Serum örneklerinin değerlendirilmesi

Hastanemizde kullanılan referans aralıkları aşağıdaki gibidir:

Serbest T4 (sT4): 0,89-1,76 ng/dL

TSH: 0,5-5,5 mIU/L

Tiroglobulin: 1,4-78 ng/ml

TSH reseptör antikor (TRABS): 0-14 U/ml

ANTI TPO: <35 negatif

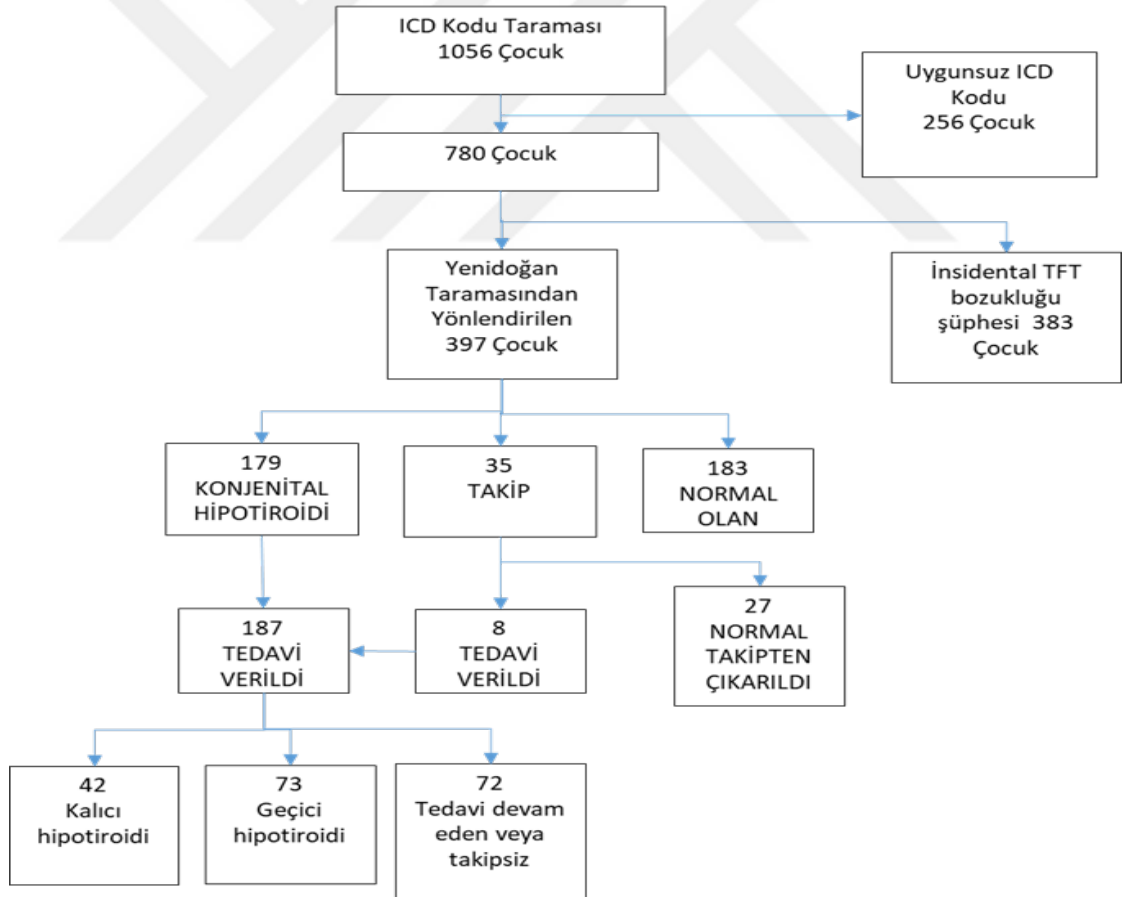
ANTI TG: <40 negatif

## 2.4. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler yardımı ile tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, sayı, yüzde) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılım uygunluğuna Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkiye Spearman 31 Korelasyon katsayısı ile bakılmıştır. Zamana bağlı değişimin anlamlılığını incelemek için; iki zaman arasındaki değişim için Wilcoxon İşaret Testi, ikiden fazla zaman arasındaki değişim için Friedman testi kullanılmıştır. Analizler için IBM SPSS v23 programı kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne 2014-2020 yılları arasında başvuran hastaların ICD kodu taraması yapılarak konjenital hipotiroidi ICD kodu olan 1056 hastaya ulaşıldı. 276'sı uygunsuz ICD kodu nedeni ile dışlandı. Geriye kalan 780 çocuğun 383'ü insidental tiroid fonksiyon testleri (TFT) bozukluğu şüphesi ile, 397 tanesi ulusal tarama programından yönlendirilerek başvurdu. Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH yüksekliği saptanarak Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirilen 397 infant dahil edildi. Vakaların 179'u (%45) başvuruda, 8'i (%2) izlemde olmak üzere toplam 187 (%47) vaka konjenital hipotiroidi tanısı aldı. (Şekil 1).



Şekil 2. Çalışmanın akış diyagramı

### 3.1. Başvuruda vakaların kapiller TSH değerleri

Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin kapiller TSH sonuçlarına göre dağılımları 1. kapiller TSH değeri 20 IU/ml'nin üzerinde olanlar 95 tane (%23,9), 2. kapiller TSH 5,5 IU/ml'nin üzerinde olanlar 103 tane (%25,9), 1. kapiller TSH 5,5-20 IU/ml arasında olup 2. TSH örneği olmayanlar 108 tane (%27,2), 30 günden büyük olması nedeni ile topu kanı veremeyenler 13 tane (%3,3) olarak saptandı. Kapiller TFT verisine ulaşılamayanlar 78 tanesiydi (%19,6) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin kapiller TSH sonuçlarına göre dağılımları

	n (%)
1. kapiller TSH > 20 IU/ml	95 (23,9)
2. kapiller TSH > 5,5 IU/ml	103 (25,9)
1. kapiller TSH 5,5-20 IU/ml 2. TSH örneği olmayan	108 (27,2)
Yaşı > 30 gün	13 (3,3)
Kapiller TFT verisine ulaşılamayanlar	78 (19,6)

TSH: Tiroid stimulan hormon, TFT: Tiroid fonksiyon testi

### 3.2. Başvuruda vakaların venöz TSH değerleri

Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin venöz TSH sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 179'una (%45,1) tedavi başlandı. 183'ünün (%46,1) ise normal tiroid fonksiyon değerleri vardı. 35'i (%8,8) izleme alındı. İzleme alınanların 8'ine (%2,0) izlemde tedavi başlanırken izleme alınan geriye kalan 27'si (%6,8) takipte normal tiroid fonksiyon değerleri olması nedeni ile takipten çıkarıldı.

**Tablo 2.** Ulusal tarama sonuçları ile değerlendirilen 397 bebeğin venöz TSH sonuçlarına göre dağılımları

	<b>n (%)</b>
Tedavi başlanan	179 (45,1)
İzleme alınan	35 (8,8)
• İzlemde tedavi başlanan	8 (2,0)
• Normal TFT	27 (6,8)
Normal TFT olanlar	183 (46,1)
TFT: Tiroid fonksiyon testi	

### **3.3. Ulusal taramadan yönlendirilen 397 vakanın tedavi alan ve almayanlarının karşılaştırılması**

TSH yüksekliği ile ulusal tarama programından yönlendirilen 397 vakanın 187 tanesine tedavi başlanıp 210'una başlanmadı. Kalıcı hipotiroidi tanısı almış bebeklerin %58,5'ine ilk 21 gün içinde; %82,5'ine ise ilk bir ay içinde tedavi başlandı. Tedavi başlanmış bebeklerde cinsiyet ve doğum şekli açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte tedavi başlanmış bebeklerin tedavi başlanma yaşı, doğum ağırlıkları ve başvurudaki serbest T4 düzeyleri daha düşük idi (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p=0,045$  ve  $p<0,001$ ). Başvuru TSH düzeyleri daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 3.** Tedavi alan ve almayan vakalarının klinik ve demografik olarak karşılaştırılması

	Tedavi başlanan n=187	Tedavi başlanmayan n=210	p
Başvuru yaşı (gün)	18 (3 - 88)	26 (5 - 88)	<0,001
Cinsiyet (E/K)	96/91	113/97	0,687
Grup tarama			<0,001
• Yüksek 1 kapiller örnek %	67 (35,8)	28 (13,3)	
• Yüksek 2. kapiller örnek %	43 (23,0)	60 (28,6)	
• 2. örneği vermeden gelenler	48 (25,7)	60 (28,6)	
• >30 gün örnek veremeyenler	1 (0,5)	12 (5,7)	
• Tarama verisi olmayan	28 (15,0)	50 (23,8)	
Prematüre (%)	26 (13,9)	22 (10,5)	0,439
Doğum şekli (NSVY-C/S)	81/76	63/98	0,032
Doğum ağırlığı	3000 (700-4550)	3100 (900-4500)	0,045
Ağırlık SDS	-0,31 (-4,52 – 2,73)	-0,12±1,24	0,050
Boy SDS	-0,04 (-5,10 – 3,18)	0,12±1,33	0,112
Baş çevresi SDS	-0,62 (-3,95 – 2,28)	-0,60±1,24	0,192
TSH (IU/ml)	49,6 (10,8 - >100)	4,72 (0,67 – 45,0)	<0,001
Serbest T4 (ng/dl)	0,74±0,38	1,24 (0,73 – 2,25)	<0,001
Tedavi dozu (mcg/gün)	37,5 (6,25 - 50)		
Tedavi dozu (mcg/kg/gün)	8,62±3,65		

C/S: Sezaryen, NSVY: Normal spontan vajinal yol, SDS: Standart sapma skoru TSH: Tiroid stimulan hormon

### 3.4. Kalıcı ve geçici hipotiroidi vakalarının klinik ve demografik olarak karşılaştırılması

Kalıcı ve geçici hipotiroidi vakalarının başvuru yaşı (gün), cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlıkları, başvurudaki TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Serbest T4 düzeyleri kalıcı konjenital hipotiroidilerde daha düşüktü ( $p=0,044$ ). Birinci kapiller örneği yüksek olan vaka sayısı kalıcı hipotiroidi olan hastalarda daha fazlaydı ( $p=0,003$ ). Kalıcı hipotiroidi tanısı almış bebeklerin %58,5'ine ilk 21

gün içinde; %82,5'ine ise ilk bir ay içinde tedavi başlandı. İlk bir ayda tedavi başlanmamış 7 (%17,75) hasta vardı ve bu hastalar il dışı başvurulardı.

**Tablo 4.** Kalıcı hipotiroidi ve geçici hipotiroidisi olan hastaların karşılaştırılması

	Kalıcı hipotiroidi n=42	Geçici hipotiroidi n=73	p
Başvuru yaşı (gün)	21 (4 - 88)	17 (5 - 88)	0,105
Cinsiyet (E/K)	16/26	42/31	0,054
Tarama grubu			0,003
• Yüksek 1 kapiller örnek %	23 (54,8)	19 (26,0)	
• Yüksek 2. kapiller örnek %	7 (16,7)	18 (24,7)	
• 2. örneği vermeden gelenler	4 (9,5)	26 (35,6)	
• >30 gün örnek veremeyenler	0	0	
• Tarama verisi olmayan	8 (19,0)	10 (13,7)	
Prematüre (%)	3 (7,1)	10 (13,7)	0,121
Doğum şekli (NSVY / CS)*	18/14	31/26	1,000
Doğum ağırlığı	3057±441	3090 (1090 - 4550)	0,829
Ağırlık SDS	-0,10±1,42	-0,29 (-4,33 - 2,73)	0,725
Boy SDS	-0,10±1,09	0,00 (-5,10 - 3,18)	0,613
Baş çevresi SDS	-0,58±1,13	-0,59 (-3,95 - 1,50)	0,954
TSH ( IU/ml)	77,8±48,5	43,7 (10,8 - >100)	0,172
ST4 (ng/dl)	0,63 (0,04 - 2,10)	0,75±0,31	0,044
Tedavi dozu (mcg/gün)	37,5 (12,5-50)	37,5 (6,25 - 50)	0,107
Tedavi dozu (mcg/kg/gün)	9,01±3,60	8,48±3,67	0,477

\* doğum şekli verisi olanlar

C/S: Sezaryen, NSVY: Normal spontan vajinal yol, SDS: Standart sapma skoru TSH: Tiroid stimulan hormon, Serbest T4: Serbest Tiroksin

### 3.5. Kalıcı hipotiroidi vakalarının cinsiyetlere göre klinik ve demografik karşılaştırılması

Kalıcı hipotiroidi olan erkek ve kız vakalar arasında başvuru yaşı, prematüre vaka sayısı, doğum şekli (NSVY / CS), doğum ağırlığı, ağırlık SDS, boy SDS, baş çevresi SDS, TSH, serbest T4, tedavi dozu (mcg/gün), tedavi dozu (mcg/kg/gün) açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5.** Kalıcı hipotiroidisi olanların cinsiyet gruplarına karşılaştırılması

	<b>Erkek n=16</b>	<b>Kız n=26</b>	<b>p</b>
Başvuru yaşı (gün)	20 (4-35)	21 (5 - 88)	0,183
Tarama grubu			0,559
• Yüksek 1 kapiller örnek %	11 (68,8)	12 (46,2)	
• Yüksek 2. kapiller örnek %	2 (12,5)	5 (19,2)	
• 2. örneği vermeden gelenler	1 (6,3)	3 (11,5)	
• >30 gün örnek veremeyenler	0	0	
• Tarama verisi olmayan	2 (12,5)	6 (23,1)	
Prematüre (%)	1 (6,3)	2 (7,7)	0,413
Doğum şekli (NSVY / CS)*	7/4	11/10	0,712
Doğum ağırlığı	3022±450	3081±443	0,695
Ağırlık SDS	-0,14±1,18	-0,08±1,55	0,895
Boy SDS	-0,30±1,04	0,00±1,12	0,427
Baş çevresi SDS	-0,98±0,65	-0,37±1,28	0,122
TSH ( IU/ml)	96,5 (13,4 - > 100)	61,8 (11,4 - >100)	0,698
Serbest T4	0,55 (0,10 – 1,20)	0,64 (0,04 – 2,1)	0,678
Tedavi dozu (mcg/gün)	43,75 (12,5 - 50)	37,5 (18,75 - 50)	0,641
Tedavi dozu (mcg/kg/gün)	9,52±4,37	8,70±3,11	0,544

C/S: Sezaryen, NSVY: Normal spontan vajinal yol, SDS: Standart sapma skoru TSH: Tiroid stimulan hormon, Serbest T4: Serbest Tiroksin

### 3.6. Kalıcı hipotiroidi vakalarının her birinin klinik ve demografik özellikleri

**Tablo 6** Kalıcı hipotiroidi vakalarının demografik ve klinik özellikleri

Vaka Numarası	Cinsiyet	Yaş Son Muayene (yıl)	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Doğum Şekli	Kapiller TSH 1 (IU/ml)	Kapiller TSH 2 (IU/ml)
1	Erkek	3,8	41	3400	NSVY	10,78	9,69
7	Kadın	3,8	39	3200	C/S	21,60	
12	Kadın	6,1	38	2500	NSVY		83,00
16	Erkek	4,1	38	3100			
17	Erkek	7,6	38	3700		90,00	
18	Kadın	4,3	38	3090	NSVY	12,50	
20	Kadın	4,5	38	2800	NSVY	86,00	
27	Kadın	5,4	38	2800	NSVY	5,11	21,58
28	Kadın	3,8	38	3990	NSVY		
30	Erkek	6,3	38	2000	NSVY	20,96	
32	Erkek	3,4	38	2950	NSVY	7,78	34,12
46	Erkek	3,6	38	3500		22,13	
52	Erkek	5,4	38	3270	C/S	37,20	
55	Erkek	4,1	38	3040	C/S	23,54	
61	Kadın	4,5	38		NSVY	27,35	
63	Kadın	4,8	38	3300	C/S	23,59	
64	Kadın	3,6	38				
68	Kadın	6,7	38	3400	C/S	84,00	
81	Kadın	6,1	38	3500	C/S	83,00	
88	Erkek	3,7	38	3320	C/S	33,21	
91	Erkek	3,9	38	3200		51,52	
92	Erkek	6,1	38	3200	NSVY	34,41	
94	Kadın	5,0	38	3000	NSVY		
100	Erkek	5,0	38	2600	NSVY	24,26	
101	Kadın	3,4	38	3400	NSVY	22,07	
102	Erkek	3,5	38	2700	NSVY	57,09	96,00
103	Kadın	7,5	38	3450	C/S	10,50	6,20
109	Kadın	4,0	38	3090		6,08	20,20
111	Kadın	6,7	38	3000	NSVY	84,00	
124	Erkek	5,5	38	3000	NSVY	10,71	
135	Kadın	6,1	38	2700	C/S	83,00	
297	Kadın	5,5	38	2700		10,43	
303	Kadın	3,5	38	2870	C/S	5,67	
310	Kadın	4,4	37	2800	C/S		
327	Kadın	5,1	36	2500	C/S	86,00	
335	Erkek	5,2	35	2350	C/S		
355	Kadın	5,6	34	2300	C/S	7,14	
371	Kadın	4,7					
372	Kadın	5,5		3900	NSVY	53,39	
373	Kadın	4,6		3500	NSVY	10,61	21,69
374	Kadın	4,0					
377	Erkek	4,8				51,92	

C/S: Sezaryen, NSVY: Normal spontan vajinal yol

**Tablo 7.** Kalıcı hipotiroidi vakalarının demografik ve klinik özellikleri

Vaka Numarası	TSH (IU/ml)	ST4 (ng/dl)	Yaş (gün)	LT4 dozu (mcg/gün)	USG
1	13,46	0,65	20	37,5	NORMAL
7	100,00	0,65	13	37,5	
12	150,00	0,10	51	50	NORMAL
16	29,14	0,65	35	50	NORMAL
17	100,00	0,10	32	50	NORMAL
18	20,49	0,75	31	50	NORMAL
20	150,00	0,23	29	50	AGENEZİ
27	21,27	0,64	22	50	
28	67,50	0,56	22	50	NORMAL
30	21,20	0,41	21	50	NORMAL
32	150,00	0,28	20	50	
46	96,54	0,55	10	50	NORMAL
52	85,20	1,09	7	50	NORMAL
55	49,80	1,21	4	50	
61	38,51	1,10	28	37,5	NORMAL
63	150,00	0,32	27	37,5	NORMAL
64	150,00	0,33	26	37,5	Hipoplazi
68	150,00	0,11	21	37,5	Hemiagenzi
81	100,00	0,04	13	37,5	NORMAL
88		0,21	13	35	NORMAL
91	100,00	0,46	8	30	Hipoplazi?
92	100,00	0,80	7	30	NORMAL
94	11,40	0,25	88	25	
100	15,31	0,95	26	25	NORMAL
101	19,34	0,69	25	25	NORMAL
102	96,70	0,58	25	25	
103	132,71	0,44	25	25	hemiagenzi
109	28,70	0,53	19	25	NORMAL
111	38,40	0,63	18	25	
124				25	
135	56,00	1,28	13	18,75	Hipoplazi?
297	22,50	1,66	14		
303	17,80	0,90	8		NORMAL
310	150,00	0,17	21	37,5	NORMAL
327	48,00	2,10	21	25	AGENEZİ
335	49,23	0,74	31	50	NORMAL
355	39,41	1,49	5		
371	15,69	1,15	38	50	
372	100,00	0,65	10	50	NORMAL
373	91,00	0,64	21	37,5	NORMAL
374	100,00	0,70	17	37,5	NORMAL
377	150,00	0,44	10	12,5	

#### 4. TARTIŞMA

Bu tez çalışması ile bir üçüncü basamak sağlık merkezine yenidoğan tarama programından konjenital hipotiroidi ön tanısı ile yönlendirilmiş bebeklerin klinik özellikleri değerlendirildi.

Yenidoğan döneminde en sık rastlanılan bir endokrinolojik problem olan konjenital hipotiroidi (KH), önlenebilir zekâ geriliklerinin en sık nedenidir. Türkiye'de KH prevalansının 2008-2010'da 1:650 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. (112) Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde beyin gelişimi ve işlevleri için gereklidir. Doğumdan sonraki ilk bir ayda tanı konulup tedavinin başlanması, mental retardasyon ve motor disfonksiyonu önlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (51).

Konjenital hipotiroidi geçici ve kalıcı olarak iki grubu ayrılır. Kalıcı konjenital hipotiroidide tiroid hormon eksikliği sebat eder ve bu nedenle hastalar yaşam boyu levotiroksine ihtiyaç duyar. Bununla birlikte yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tanısı alan bir kısım bebekte tiroid fonksiyon testlerindeki anormallikler geçici olmaktadır (113). Bu neden ile bebeklerin beyin gelişimlerinin önemli bir ölçüde tamamlandığı üç yaş civarında levotiroksin tedavisi 1 ay kesilerek TFT sonuçları ile hastalar tekrar değerlendirilir. Eğer tedavi kesimine rağmen normal TSH ve ST4 değerleri varsa geçici konjenital hipotiroidi; yüksek TSH ve düşük T4 değerleri varsa kalıcı konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilir (51).

Dilli ve arkadaşlarının Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü veri tabanını kullanarak Türkiye genelinde 2008 ile 2010 yılları arasında ulusal tarama programına katılan bebekler ile yaptığı çalışmada TFT bakılması için yönlendirilen 16621 bebekten 4966'sı konjenital hipotiroidi tanısı almıştır (114). Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında taramadan yönlendirilen 256 bebekten 114'ü konjenital hipotiroidi tanısı almıştır (115). 2008-2010 yılları arasında Kara ve arkadaşlarının Karadeniz Bölgesinde ulusal topuk kanı taramasından yönlendirilen 138 bebek ile yaptıkları çalışmada 122'sine (%88) konjenital hipotiroidi tanısı konulup tedavi başlanmıştır (112). Çalışmamızda 397 bebek ulusal tarama programından yönlendirildi. 187'sine konjenital hipotiroidi tanısı konulup tedavi başlandı fakat ilimizde birden fazla çocuk endokrin kliniği olması ve çevre illerden de bebeklerin tarafımıza yönlendirilebilmesi nedeni ile bu sonuçlar Elâzığ ili ulusal tarama

sonuçlarını değil sadece polikliniğimize başvuran bebeklerin sonucunu göstermektedir.

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında 58'i (%70) kalıcı, 25'i (%30) geçici konjenital hipotiroidi tanısı almıştır (115). 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 (112). Kalıcı KH oranı Tamam ve arkadaşlarının çalışmalarında %53,2; Ünüvar ve arkadaşlarının çalışmasında %54 olarak tespit edilmiştir (116,117). Bizim çalışmamızda literatürün aksine geçici KH oranı daha yüksekti. Hastaların %35'inde kalıcı KH, %65'inde ise geçici KH saptandı.

Kara ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başlanan bebeklerin 59'u kız 63'ü erkek olarak saptanmıştır (112). Dilli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada konjenital hipotiroidi tanısı alanlarda cinsiyet açısından bir fark saptamamışlardır(114). Çalışmamızda da benzer şekilde konjenital hipotiroidi tanısı alanlarda cinsiyet açısından bir fark tespit edilmedi.

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başlama yaşı ortalama değeri kalıcı hipotiroidi tanısı alanlarda  $18.9 \pm 7,7$  gün; geçici hipotiroidi tanısı alanlarda  $21.8 \pm 8,0$  gün saptanmıştı (115). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başlama yaşı ortanca değeri kalıcı hipotiroidi tanısı alanlarda 18(4-72) gün; geçici hipotiroidi tanısı alanlarda 18 (3-58) gün tespit edilmişti (112). Razavi ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başlama yaşı ortanca değeri kalıcı konjenital hipotiroidisi olanlarda  $34.70 \pm 13,84$  gün geçici hipotiroidi olanların  $41.70 \pm 26,27$  gün olarak saptanmıştı(118). Çalışmamızda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alanların tedavi başlama yaşı ortanca değeri 21 (4- 88) gün; geçici konjenital hipotiroidi olanların ise 17 (5- 88) gün olarak saptandı.

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (115). Razavi ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (118). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı hipotiroidi olan vakalarda kızların oranı erkeklerden daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0,02$ ) (112). Çalışmamızda kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (115). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı ve geçici hipotiroidi olan vakalar arasında doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (112). Çalışmamızda da benzer şekilde kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Razavi ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı ve geçici hipotiroidi olan vakalarda preterm ve term vaka sayısı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (118). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı ve geçici hipotiroidi olan vakalar arasında doğum haftaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (112). Çalışmamızda da literatür ile benze şekilde prematüre sayısı açısından kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakaları arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında TSH değeri kalıcı hipotiroidi olan vakalarda daha yüksek bulunmuştur ( $p= 0.002$ ) (115). Razavi ve arkadaşlarının çalışmasında TSH değeri kalıcı hipotiroidi olan vakalarda daha yüksek bulunmuştur. ( $p =0.001$ ).Kara ve arkadaşlarının çalışmasında TSH değeri kalıcı hipotiroidi olan vakalarda daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.009$ ) (112). Çalışmamızda literatürden farklı olarak TSH değeri açısından kalıcı ve geçici hipotiroidiler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında sT4 değeri açısından kalıcı ve geçici hipotiroidiler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (115). Çalışmamızda kalıcı hipotiroidilerin başvuruda laboratuvar özelliklerinin hipotiroidi lehine daha belirgindi. Kalıcı hipotiroidi olan vakaların ortanca sT4: 0,63 (0,04 – 2,10) iken geçici hipotiroidi olan vakaların ortalama sT4:  $0,75\pm0,31$ 'dir.

## 5. KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics* 2010; 125: 37-47.
4. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 268-277.
5. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in markazi province, iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6: 105–110.
6. 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.
7. Eugène D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2696-2700.
8. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoëy J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011; 21: 13-18.

9. LaFranchi S, Hoppin AG, Geffner ME. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism, 2021. Erişim tarihi: 10.10.2021
10. Worth C, Hird B, Tetlow L, Wright N, Patel L, Banerjee I. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2021; 106 (1): 77-79.
11. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2502-2506.
12. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2009-2014.
13. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343: 441-442.
14. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102 (5): 653-654.
14. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (9): 4072-4077.
15. Magne F, Ge B, Larrivée-Vanier S, Van Vliet G, Samuels ME, Pastinen T, Deladoëy J. Demonstration of Autosomal Monoallelic Expression in Thyroid Tissue Assessed by Whole-Exome and Bulk RNA Sequencing. *Thyroid* 2016; 26 (6): 852-859.
16. Medda E, Vigone MC, Cassio A, Calaciura F, Costa P, Weber G, et al. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: What Can We Learn From Discordant Twins? *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (12): 5765-5779.

17. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (4): 1981-1985.
18. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (1): 234-238.
19. Carvalho A, Hermanns P, Rodrigues AL, Sousa I, Anselmo J, Bikker H, et al. A new PAX8 mutation causing congenital hypothyroidism in three generations of a family is associated with abnormalities in the urogenital tract. *Thyroid* 2013; 23 (9): 1074-1078.
20. Baris I, Arisoy AE, Smith A, Agostini M, Mitchell CS, Park SM, et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (10): 4183-4187.
21. 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.
22. Shetty VB, Kiraly-Borri C, Lamont P, Bikker H, Choong CS. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27 (3-4): 373-378.
23. 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.
24. 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.
25. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, Guériouz M, Ramond C, Monus T, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet* 2017; 26 (3): 599-610.
  26. Stoupa A, Chaabane R, Guériouz M, Raynaud-Ravni C, Nitschke P, Bole-Feysot C, et al. Thyroid Hypoplasia in Congenital Hypothyroidism Associated with Thyroid Peroxidase Mutations. *Thyroid* 2018; 28 (7): 941-944.
  27. Narumi S, Muroya K, Abe Y, Yasui M, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1317-1323.
  28. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73 (5): 671-677.
  29. Persani L, Gelmini G, Marelli F, Beck-Peccoz P, Bonomi M. Syndromes of resistance to TSH. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72 (2): 60-63.
  30. Lado-Abeal J, Castro-Piedras I, Palos-Paz F, Labarta-Aizpún JI, Albero-Gamboa R. A family with congenital hypothyroidism caused by a combination of loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor and adenylate cyclase-stimulating G alpha-protein subunit genes. *Thyroid* 2011; 21(2): 103-109.
  31. 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.
  32. 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.

33. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 605-610.
34. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364 (9443): 1435-1437.
35. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, Visser WE, Fliers E, Wennink JM, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid* 2016; 26 (3): 338-346.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Collu R, Tang J, Castagné J, Lagacé G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (5): 1561-1565.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997; 71 (1): 29-32.
45. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997; 47 (1): 33-37
46. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009; 154 (2):263-266.
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. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Grand Rounds: Newborn screening and improved outcomes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 390-396.
49. Ercan O. Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 2003; 35: 59-64
50. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 63-69.
51. LaFranchi S, Ross DS, Hoppin AG. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism,2021, <https://www.uptodate.com>. Erişim tarihi: 15.01.2022
52. 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.
53. Asami T, Otabe N, Wakabayashi M, Kikuchi T, Uchiyama M. Congenital hypothyroidism with delayed rise in serum TSH missed on newborn screening. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37 :634-637.
54. Butler AM, Charoensiriwatana W, Krasao P, Pankanjanato R, Thong-Ngao P, Polson RC, et al. Newborn Thyroid Screening: Influence of Pre-Analytic Variables on Dried Blood Spot Thyrotropin Measurement. *Thyroid* 2017; 27: 1128-1134.
55. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, Bauer AJ, Hawkes CP. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism. *J Pediatr* 2018; 192:204-208.
56. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021, [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk\\_ergen\\_db/dokumanlar/KHT\\_Akis\\_Semasi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/KHT_Akis_Semasi.pdf)
57. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr* 2010; 156: 990-993.

58. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005; 116: 168-173.
59. 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.
60. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 360-366.
61. Takashima S, Nomura N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1117-1123.
62. Chang YW, Lee DH, Hong YH, Hong HS, Choi DL, Seo DY. Congenital hypothyroidism: analysis of discordant US and scintigraphic findings. *Radiology* 2011; 258: 872-879.
63. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5145- 5149.
64. Dias VM, Campos AP, Chagas AJ, Silva RM. Congenital hypothyroidism: etiology. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 815-826.
65. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142: 214-216.
66. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959-2967.

67. 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: 775-780.
68. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 559-578.
69. Germak JA, Foley TP. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211-219.
70. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.
71. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-1751.
72. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger 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.
73. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1459-1469.
74. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on

development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-297.

75. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147: 768-774.
76. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, Hofman P. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 142-147.
77. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2013; 162:1264-1269.
78. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, et al. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 50-54.
79. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 280-282.
80. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995; 96: 148-150
81. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004; 89: 37-40.
82. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Arch Dis Child* 2011; 96: 888-889.

83. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 610-617.
84. Lomenick JP, Wang L, Ampah SB, Saville BR, Greenwald FI. Generic levothyroxine compared with synthroid in young children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 653-658.
85. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has longterm consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4094-4100.
86. Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2722-2727.
87. Weichsel ME. Thyroid hormone replacement therapy in the perinatal period: neurologic considerations. *J Pediatr* 1978; 92: 1035-1038.
88. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4499- 4506.
89. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114: 63-68.
90. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 63-66.
91. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr* 2011; 158: 532-537.

92. Zdraveska N, Anastasovska V, Kocova M. Frequency of thyroid status monitoring in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 795-800.
93. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144: 643-647.
94. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:159-16.
95. Matejek N, Tittel SR, Haberland H, Rohrer T, Busemann EM, Jorch N, et al. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE "HypoDok"). *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2401- 2408.
96. Campbell V, Beckett R, Abid N, Hoey S. Resolution of Consumptive Hypothyroidism Secondary to Infantile Hepatic Hemangiomas with a Combination of Propranolol and Levothyroxine. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 294-298.
97. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *JPediatr* 1984; 104: 539-544.
98. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-445.
99. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121: 581-584.
100. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, et al. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital

hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2654-2661.

101. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and Lthyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-930.
102. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child* 2005; 90: 132-137.
103. Dattani M, Brook CG. Outcomes of neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 389-395.
104. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996; 74: 215-218.
105. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1771-1782.
106. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3644-3652.
107. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116: 33-37.
108. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 693-697.

109. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008; 93: 940-944.
110. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2486-2491.
111. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Léger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 785-793.
112. 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
113. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17-21.
114. 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: 73-79.
115. 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.
116. 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.
117. 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.

118. Razavi Z, Mohammadi L. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Hamadan West Province of Iran. *Int J Endocrinol Metab* 2016; 14: 38256.

