



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2008-2018 YILLARI ARASINDA ULUSAL DOĞUŞTAN
HİPOTİROİDİ TARAMASINDAN, GAZİANTEP
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALINA YÖNLENDİRİLEN
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Berat ÇOLAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2008-2018 YILLARI ARASINDA ULUSAL DOĞUŞTAN
HİPOTİROİDİ TARAMASINDAN, GAZİANTEP
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALINA YÖNLENDİRİLEN
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Berat ÇOLAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

GAZİANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

2008-2018 Yılları Arasında Ulusal Doğuştan Hipotiroidi Taramasından, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına Yönlendirilen Hastaların Klinik , Laboratuvar Ve Prognostik Özellikleri İle Değerlendirilmesi

Dr Berat ÇOLAK

TARİH

16.04.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof.Dr. Mehmet KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mehmet KESKİN (İmza)
2. Prof.Dr. Özlem KESKİN (İmza)
3. Prof.Dr. Bilgin YÜKSEL (İmza)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, tezimi tamamlamamda büyük emeği olan, zor günlerimde manevi desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a,

Eğitimime sağladıkları katkı ve özverilerinden dolayı anabilim dalımızda görevli değerli hocalarıma, Dr. Öğr. Üyesi Murat KARAOĞLAN ve Uzm. Dr. Emel Hatun Aytaç KAPLAN'a,

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

Eğitim hayatım boyunca desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkür ederim.

Dr. Berat ÇOLAK

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar	3
2.1.3. Tiroid Hormonu Üretiminin Düzenlenmesi.....	4
2.1.4. Tiroid Hormon Biyosentezi	6
2.1.5. Fetal Gelişim.....	7
2.1.6. Yenidoğan Tiroid Fonksiyonları.....	7
2.2. Doğuştan Hipotiroidi	8
2.2.1. Epidemiyoloji.....	8
2.2.2. Etyoloji.....	9
2.2.2.1.Kalıcı Doğuştan Hipotiroidi.....	11
2.2.2.1.1. Tiroid Disgenезisi	11
2.2.2.1.2. Dishormonogenezis	11
2.2.2.1.2.1.Tiroid Peroksidaz Kusuru	12
2.2.2.1.2.2.Tiroglobulin Sentez Kusuru.....	12
2.2.2.1.2.3.Deiyodinasyon Kusuru	12
2.2.2.1.2.4.İyot Transport Kusuru.....	13
2.2.2.1.3. TSH Direnci	13
2.2.2.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi.....	13
2.2.2.1.5. Periferik Hipotiroidi.....	14
2.2.2.1.6. Sendromik Hipotiroidi	14

2.2.2.2.Geçici Doğuştan Hipotiroidi	14
2.2.2.2.1. İyot Eksikliği.....	15
2.2.2.2.2. Anne veya Bebeğin İyoda Maruziyeti	17
2.2.2.2.3. Maternal TSH Reseptör Blokan Antikorlar	18
2.2.2.2.4. Maternal Antitiroid İlaç Kullanımı	18
2.2.2.2.5. İzole TSH Yüksekliği (Hipertirotropinemi)	18
2.2.2.2.6. Prematürite.....	18
2.3. Klinik Bulgular	19
2.4. Tanı	19
2.4.1. Tarama Yöntemleri	20
2.4.1.1.Primer TSH Ölçümünü Takiben T4 Ölçüm Metodu	20
2.4.1.2.Primer T4 Ölçümünü Takiben TSH Ölçüm Metodu	21
2.4.1.3.TSH ve T4'ün Birlikte Ölçümü	21
2.4.2. Yenidoğan Tarama Programı.....	21
2.4.3. Tiroid Fonksiyon Testleri	22
2.4.4. Tiroglobulin	22
2.4.5. Antitiroid Antikorlar	22
2.4.6. İdrarda İyot Düzeyi Ölçümü	23
2.4.7. Ultrasonografi	24
2.4.8. Sintigrafi	24
2.5. Tedavi	25
2.6. İzlem	25
2.7. Prognoz.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	84

III. ÖZET

2008-2018 YILLARI ARASINDA ULUSAL DOĞUŞTAN HİPOTİROİDİ TARAMASINDAN, GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALINA YÖNLENDİRİLEN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berat ÇOLAK

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Nisan - 2019, 95 Sayfa

Giriş ve Amaç : Doğuştan hipotiroidi (DH) günümüzde hala çocuklarda önlenebilir mental retardasyonun en sık sebeplerindendir. Kalıcı veya geçici hipotiroidi tablolarıyla karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada; ulusal taramadan ve yenidoğan merkezlerinden yönlendirilen doğuştan hipotiroidi hastaların etyolojilerinin ve prognozlarının izlemi planlandı. Bu şekilde; bölgemize özgü olarak doğuştan hipotiroidi taramasının etkinliği ve sonuçlarının çıkarılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında ulusal doğuştan hipotiroidi taramasından tarafımıza yönlendirilen 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların yaşı, boyu, kilosu, sT4, TSH, tiroglobulin, idrarda iyot konsantrasyonu, tiroid ultrasonografi, başvuru yaşı, başvuru ilaç kullanımı, premature ve miad doğum, klinik bulguları, tedavi dozları, tedavi süresi, tedavi kesilmişse kesim tarihindeki yaşı hastaların dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 istatistik paket programı kullanılarak çözümlendi. Nominal değişkenleri tanımlarken sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenleri tanımlarken ortalama, standart deviasyon, en düşük ve en yüksek değerler kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

Bulgular: Kız oranı erkek oranından fazla bulundu. Geçici DH, kalıcı DH ya göre daha yüksek oranda bulundu. Etiyolojik dağılımda; hem kalıcı hem geçici DH arasında en önde iyot yüksekliği saptandı. Kalıcı DH etiyojisinde en sık neden olarak tiroid disgenezisi saptandı. Klinik bulgular arasında en sık semptom sarılık bulundu. Kalıcı DH'li grupta tiroid volümünün daha düşük olduğu saptandı. Kalıcı DH'li grupta tiroglobulin düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışma; ülkemiz için iyot eksikliğinin yanında iyot yüklenmesinin de önemli bir sorun olduğunu ve tüm doğuştan hipotiroidi nedenleri arasında birinci sırada olduğunu çarpıcı olarak göstermektedir. Önerilmemesine rağmen; bebeğe (göbek bakımı) ve anneye doğum öncesi ve sonrası uygulanan iyot içerikli solüsyonlar, iyot yüklenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebekler için ciddi bir sorun yaratan bu durumu önlemek adına ülke genelinde politikalar geliştirmek gerekmektedir. Çoğu merkezde, çalışılmayan idrarda iyot düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Bu şekilde; sorunun tespiti yanında başlanacak tedavinin daha erken dönemde kesilebilme şansıda olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Doğuştan hipotiroidi, tiroid disgenezisi, iyot eksikliği, iyot yüklenmesi

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF THE CLINIC, LABARATORY AND PROGNOSTIC VALUES OF PATIENTS WHO REFERRED BY THE NATIONAL CONGENITAL HYPOTHYROIDISM SCREENING PROGRAMME BETWEEN 2008-2018 TO GAZİANTEP UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Dr. Berat ÇOLAK

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Prof. Dr. Mehmet KESKİN

April - 2019, 95 Pages

Introduction and purpose: Congenital hypothyroidism is still one of the most common preventable mental retardation causes. Permanent or transient hypothyroidism tables may occur. In this study; etiology and prognosis of congenital and neonatal hypothyroid patients referred from national screening programme were planned. In this way; The aim of this study was to evaluate the efficacy and results of congenital hypothyroid screening specific to our region.

Material and Method: A total of 132 patients who were referred to us from the national congenital hypothyroid scanned between 2008-2018 in Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology were included in the study. Age, height, weight, FT4, TSH, thyroglobulin, iodine concentration in the urine, thyroid ultrasonography, age at admission, admission drug use, premature and maternal birth, clinical findings, treatment doses, duration of treatment, if the treatment was discontinued, the age of the cut was retrospectively reviewed from the patients' files. The data were analyzed by using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 22 statistical package program. When defining the nominal variables, numbers and percentages were used to define numerical variables and mean, standard deviation, lowest and highest values were used. Significance level was accepted as 0.05.

Results: Congenital hypothyroidism rate was higher in girls. Transient CH rate was higher than permanent CH. High levels of iodine was found in the etiology of both permanent and transient CH. Thyroid dysgenesis was detected as the first etiology cause of persistent CH. Jaundice was the most common observed clinical finidings. Thyroid size was found to be lower in permanent CH group. Thyroglobulin levels were significantly lower in the group with permanent CH.

Conclusion: This study shows that; In addition to iodine deficiency in our country, iodine loading is also an important problem and it is striking that it is the first among all causes of congenital hypothyroidism. Although not recommended; applying iodine-containing solutions to the infant (belly care) and to the mother before and after the birth cause iodine loading. Therefore, it is necessary to develop policies throughout the country in order to prevent this situation which poses a serious problem for newborn babies. Iodine levels in urine should be measured in most centers. In this way, besides the detection of the problem, there will be a chance that the initial treatment will be stop earlier.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Thyroid Dysgenesis, Iodine Deficiency, Iodine Loading

V. KISALTMALAR

Anti-TPO	: Antitiroid-peroksidaz
DH	: Doğuştan Hipotiroidi
DİT	: Diiyodotirozin
H2O2	: Hidrojen Peroksit
IQ	: Intelligence Quotient (zeka katsayısı)
L-T4	: Oral Levotiroksin
MİT	: Monoiyodotirozin
NIS	: Sodyum-iyot Symporter
PAX8	: Paired Box Gen 8 A
rT3	: Reverse T3
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TG	: Tiroglobulin
TH	: Tiroid Hormonu
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRB-Ab	: TSH Reseptör Blokan Antikor
TR β	: Tiroid Hormon Resptör Beta
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TTF1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör 1
TTF2	: Tiroid Transkripsiyon Faktör 2
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
USG	: Ultrasonografi

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Doğuştan Hipotiroidinin Sınıflandırılması ve Etiyolojisi.....	10
Tablo 2. Önerilen Günlük İyot Miktarı Kullanımı.....	17
Tablo 3. Doğuştan Hipotiroidi Bulguları	19
Tablo 4. TSH ve sT4 Düzeylerinin Yaşla Birlikte Değişimi	22
Tablo 5. Okul Çağındaki Çocuklarda Ortalama İdrar İyot Düzeyine Göre İyot Alımının Değerlendirilmesi.....	23
Tablo 6. Doğuştan Hipotiroidi Tedavi Dozları	25
Tablo 7. Amerikan Pediatri Akademisinin Önerdiği TFT Ölçüm Aralıkları.....	26
Tablo 8. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Doğum Boyu ve Ağırlıklarının Dağılımı	29
Tablo 9. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerlerinin Dağılımı	32
Tablo 10. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	34
Tablo 11. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Şikayet ve Fizik Muayenedeki Bulgularının Dağılımı.....	35
Tablo 12. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Boy ve Kilolarının Dağılımı	38
Tablo 13. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Başvuru Anında İlaç Kullanım Durumunun Dağılımı	39
Tablo 14. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Şikayet ve Fizik Muayenedeki Bulgularının Dağılımı ...	40
Tablo 15. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Başvuru Anında Çocuğun Kaç Günlük Olduğu, İlaç Başlama Dozu, Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerleri, Başvuru Anındaki Tiroglobulin Değerleri ile İdrarda Atılan İyot Miktarının Dağılımı.	41
Tablo 16. Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı	42

Tablo 17. Cinsiyete Göre Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı	42
Tablo 18. Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Başvuru Anında Kaç Günlük Olmalarına Göre Dağılımı	43
Tablo 19. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı	43
Tablo 20. Cinsiyete Göre Geçici Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı	44
Tablo 21. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Başvuru Anında Kaç Günlük Olmalarına Göre Dağılımı	44
Tablo 22. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde Başvuru Anında ve İlaç Kesimindeki Tiroglobulin, TSH ve T4 Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 23. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde Etiyolojiye Göre İlaç Kesim Yaşının Karşılaştırılması	45
Tablo 24. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İlacın Kesildiği Dönemki TSH, T4, Tiroglobulin ve Hastanın Kaç Günlük Olduğunun Dağılımı.....	46
Tablo 25. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İlacın Kesildiği Dönemki TSH, T4, Tiroglobulin ve Hastanın Kaç Günlük Olduğunun Cinsiyete Göre Dağılımı	46
Tablo 26. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Tiroid Ultrasonografide Saptanan Tiroid Volümlerinin Dağılımı.....	48
Tablo 27. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Tiroid Ultrasonografide Saptanan Tiroid Volümlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	49
Tablo 28. USG Bakılan Bireylerin Gruplara Göre Tiroid Volüm ve Standart Sapma Skoruna Göre Dağılımı.....	51
Tablo 29. Araştırmaya Dahil Edilen Doğuştan Hipotiroidili Hastalarda Sayısal Değerlerin Başlangıç İlaç Dozu İle Korelasyonları.....	52

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fetüs ve Yenidoğanda TSH, T3 ve T4 Düzeyleri	5
Şekil 2. Prematüre ve Zamanında Doğan Bebeklerde Doğum Sonrası İlk 5 Gün İçinde Görülen T4 ve TSH Değişimleri.....	8
Şekil 3. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	28
Şekil 4. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Doğum Ağırlığına Göre Sınıflandırmaları	29
Şekil 5. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Cinsiyete Göre Doğum Ağırlığı Sınıflandırmaları	30
Şekil 6. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Prematürite Varlığına Göre Dağılımı.....	31
Şekil 7. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Prematürite Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı	31
Şekil 8. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH Değerlerinin Kategorizasyonu	32
Şekil 9. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki T4 Değerlerinin Kategorizasyon	33
Şekil 10. Hastaların Başvuru Anındaki Tiroglobulin Değerlerinin Kategorizasyonu....	35
Şekil 11. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Dağılımı	36
Şekil 12. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Cinsiyete Göre Geçici ve Kalıcı Olma Durumunun Dağılımı.....	37
Şekil 13. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Prematüritenin Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Etkisinin Dağılımı.....	38
Şekil 14. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İyot Düzeylerinin Dağılımı.....	47
Şekil 15. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Hastaların İdrarda Atılan İyot Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımları.....	48
Şekil 16. USG Bakılan Bireylerin Tiroid Standart Sapma Skoruna Göre Dağılımı.....	50
Şekil 17. USG Bakılan Bireylerde Cinsiyete Göre Tiroid Standart Sapma Skoru Dağılımı	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğuştan hipotiroidi (DH); yenidoğan bebeklerde tiroid hormonu (TH) eksikliğiyle giden bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/2000-4000 doğumda bir görülmesiyle yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1,2). Tiroid hormonu; büyüme ve beyin fonksiyonlarının gelişimi için çok önemlidir. DH tanısı geç alan bebeklerde mental retardasyon, ataksi, spastisite, hipotoni, şaşılık, öğrenme güçlüğü ve dikkat dağınıklığı gibi nörolojik bozukluklar ortaya çıkar (3-5).

Bebeklerin en kısa zamanda tanı alması ve tedaviye başlanması için ülkemizde yenidoğan tarama programı uygulanmaktadır. Türkiye'de, doğuştan hipotiroidi tarama programı 2006 da Sağlık Bakanlığı tarama programına alınmıştır. Tarama programı sayesinde hastalara en kısa sürede tanı konarak tedavinin başlanması planlanmaktadır. Bu şekilde, günümüzde çocukluk çağının en sık tedavi edilebilir mental retardasyonun nedeni olan doğuştan hipotiroidi ile başarılı bir şekilde mücadele edilmektedir (6). Türkiye'de yapılan bir çalışmada tarama öncesi ve tarama sonrası DH sonucu ortaya çıkan mental retardasyon oranı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tarama programı faaliyete geçmeden önce DH hastalarında mental retardasyon görülme sıklığı %13,3 gibi yüksek sayılabilecek bir değerken tarama programı sonrasında ise bu değer %4'lere kadar gerilemiştir (7). Tarama programı öncesi yapılan bir başka çalışmada ise DH tanılı hastaların yaklaşık IQ seviyelerinin 76 olarak raporlandığı bildirilmiştir ayrıca özel eğitime ihtiyaç duyanların oranı ise %40 olarak bildirilmiştir (8).

Yapılan bazı çalışmalarda en kısa sürede tanı alıp tedavisi başlanan bazı hastaların motor koordinasyonları ve görmeyle ilgili bazı problemler yaşadıkları, bununla birlikte dikkat eksiklikleri ve hafızayla ilgili sorunlarda yaşayabildikleri ortaya çıkmıştır (9,10). Eğitim ve öğretim sürecinde matematik başta olmak üzere öğrenmeyle ilgili sorunlar yaşadıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca doğuştan hipotiroidi tanılı bazı hastalarda zaman

geçtikçe dikkat eksikliğinden kaynaklanan davranış bozuklukları kendini gösterebilmektedir (11,12).

Kalıcı doğuştan hipotiroidi; tiroid bezinin gelişimsel anomalisi olan tiroid disgenezis, tiroid hormonu sentezi veya sekresyonunda görülen kusurlarla dishormonogenezis ve hipofizer-hipotalamik nedenlere bağlı tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı santral DH sonucu oluşur. Bu hastalar yaşam boyu TH tedavisi almaktadırlar. Geçici doğuştan hipotiroidi; iyot yüklenmesi, iyot eksikliği, prematürite, TSH reseptör blokan antikörler, annenin antitiroid ilaç kullanması yada radyoaktif iyoda maruz kalması nedenler arasındadır (13-15).

DH belirtileri ortalama olarak 6. haftadan sonra daha çok kendini gösterdiğinden bu hastalarda semptomlara bakarak DH teşhisi koymak çok düşük bir olasılıktır (16-18).

Bu çalışmada; 2008-2018 yılları arasında ulusal doğuştan DH taramasında Gaziantep Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirilen hastaların klinik, laboratuvar ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesi planlandı. Bu şekilde bölgemize özgü olarak DH taramasının etkinliği ve sonuçlarının çıkarılması hedeflenmişti.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi

2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Tiroid bezi embriyolojik yaşamda ortalama 3. hafta civarında dil kökünde yer alan endodermden gelişir. Burada gelişen doku, kaudala doğru yönelerek gebeliğin 7. haftasında trakea önündeki yerine gelip yerleşir (19). Tiroid bezi gebeliğin 8-9. haftasına kadar isthmus ve lateral loblardan oluşan görünüme sahip olur. Göç esnasında tiroglossal kanal olarak bilinen bir kalıntı oluşur. Bu tiroglossal kanal ise gebeliğin 7-8. haftasına doğru atrofiye uğrayarak geriler (20-22).

Gebeliğin 8. haftasında tiroid bezinde hücrelerde önce tübüler yapı, 10 haftada ise foliküler yapısı belirginleşir. Foliküller meydana gelmeye başladıktan sonra bu yapılarda kolloid birikmeye başlar. 12. haftada iyot bağlanmaya ve daha sonrasında tiroid uyarıcı hormon (TSH) sentezi başlar (19).

Embriyogenezde bir sorun olduğunda tiroidin tam veya kısmi eksikliğine sebep olur. Tiroid dokusunda bu sebeple oluşabilecek göç yolundaki sorunlardan dolayı ektopiye neden olabilmektedir (22).

2.1.2. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar

Tiroid bezinin büyümesinde, gelişmesinde ve boyunda olması gereken yerleşiminden birtakım transkripsiyon faktörlerinin sorumluluğundadır. Bu transkripsiyon faktörleri; TTF-1, TTF-2, PAX-8 ve NKX2-5 dir. Bu faktörlerin yapılan çalışmalarda tiroid bezini oluşumunda ve foliküllerin görevlerini yapmasında yardımcı oldukları vurgulanmıştır. Bu faktörlerin eksikliğinde veya işlevlerinde herhangi bir aksaklık olduğunda tiroid bez gelişiminde sorunlar ortaya çıkmaktadır (23).

TTF-1 geni kromozom 14q12-13.3 lokalizasyonunda yer alır. Homozigot TTF-1 gen mutasyonu olan farelerde akciğer parankim agenezi, solunum güçlüğü, nörolojik bozukluklar, hipofiz ve tiroid aplazisi ortaya çıkmıştır (24).

Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu olan kişilerde ağır solunum güçlüğü ve doğuştan hipotiroidi tanımlanmıştır (25,26).

TTF-2 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır. Homozigot TTF-2 gen mutasyonu olan farelerde yarı damak ortaya çıktığı ve tiroid bezinin olması gereken yerleşim yerinde bulunmadığı belirtilmiştir. Heterozigot gen mutasyonunda herhangi bir anomali saptanmamıştır (27).

Homozigot TTF-2 gen mutasyonu olan iki kardeşin yarı damak, koanal atrezi ve tiroid disgenezisi olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (28).

PAX-8 geni kromozomu 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. Homozigot PAX-8 gen mutasyonu şimdiye kadar insanlarda tanımlanmamıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda ise bu gen mutasyonu olan farelerde bazı renal hastalıklar görülmüş ve tiroid hipoplazisine neden olmuştur (29,30).

Heterozigot PAX-8 mutasyonu olan kişilerde, tiroid bezinin doğum anında hipoplazik olmadığı sonrasında büyümesindeki eksiklikten dolayı hipoplazik olduğu ortaya çıkmıştır. Bu yüzden DH için yapılan yenidoğan taraması ve tiroid bezinin tetkikleri sonucu normal olması, PAX-8 gen eksikliğini ekarte ettirmez (31).

NKX2-5 geninin tiroid disgenezisinde görev yaptığı yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Hem miyokartta, hem de tiroide tanımlanmıştır. DH hastaların % 4'ünde doğuştan kalp hastalığı mevcuttur. Bu gende meydana gelen mutasyonlar, doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda gösterilmiştir (32-34).

2.1.3. Tiroid Hormonu Üretiminin Düzenlenmesi

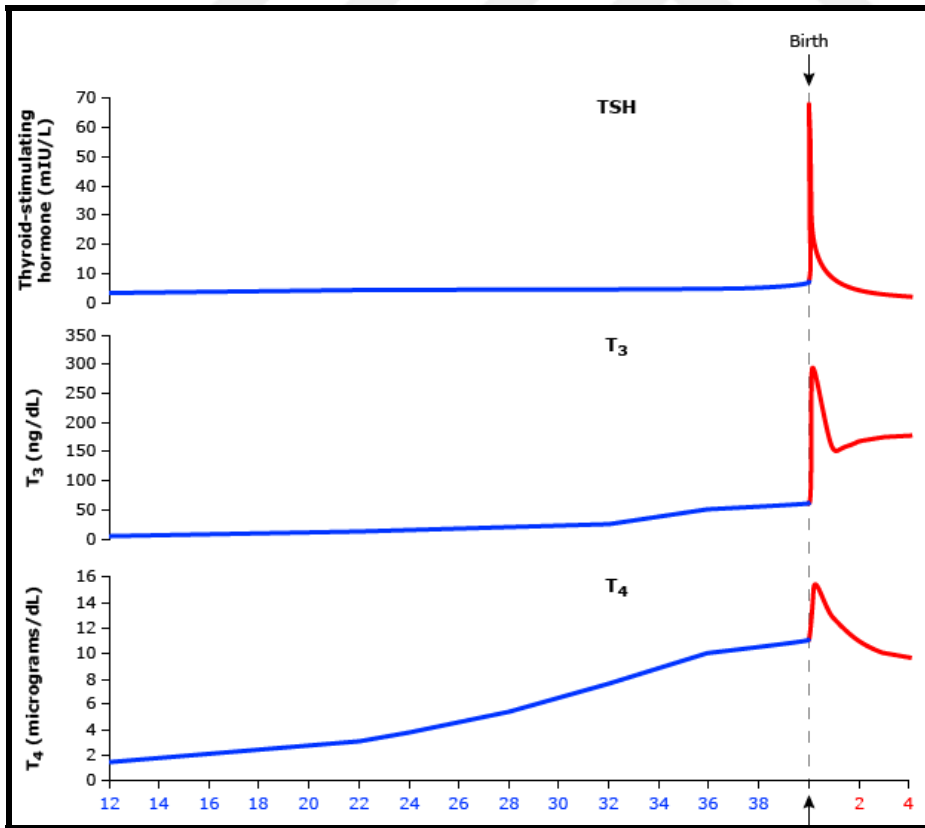
Tiroid hormonu sentezini sağlayan en önemli 2 etken TSH ve iyodtur (35). TSH; anterior hipofizden üretilen bir glikoproteindir. TSH, tiroid bezinde bulunan adenilat siklazı uyararak iyodun tutulmasında, tiroid hormonunun üretilmesinde, triiyodotironin (T3) yapımı ve salınımında görevlidir (36).

İyodun düşük miktarda alınması, tiroid hormonlarının yeterli düzeyde üretilmemesi, TSH yüksekliğine ve guatra sebep olurken, yüksek miktarda bulunmasında 'Wolff

Chaikoff' etkisiyle tiroid hormonunun üretilmesinin engellenmesine sebep olur. Wolff Chaikoff etkisi; artan iyot alımının hidrojen peroksit (H_2O_2) üretilmesinde görev alan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 oluşmasını ve tiroglobulin iyodinasyonunun azalmasıdır (37).

İyot daha çok et, süt, tahıl, sebze ve iyot içeren tuzlarda vardır. İyodun kandaki konsantrasyonu 1 ug/dl'den düşüktür. İyot, kandan böbrek ve tiroid aracılığıyla vücuttan atılır (38,39).

Doğumdan hemen sonra bebeğin yaşadığı stres ve dış ortama uyum süreci sebebiyle artan tiroid hormon gereksinimini sağlayabilmek için yükselen hipofizer TSH ve hipotalamik TRH sayesinde sağlanır. Bebeğin doğumuyla birlikte soğukla tetiklenen TRH-TSH yüksekliği 30 dakikada 60-70 $\mu U/L$ düzeyine ulaşır. Doğumla birlikte ani yükselen TSH artışı 24-48. saatler aralığında seviyesi azalır, 3-5. günlerde sağlıklı infantlardaki seviyeye geriler. sT4'ün normal seviyelere gelmesi haftalarca zaman alabilir (40).



Şekil 1. Fetüs ve Yenidoğanda TSH, T3 ve T4 Düzeyleri (41,42)

2.1.4. Tiroid Hormon Biyosentezi

Folikül hücrelerde bazal membranda mevcut olan 'sodyum-iyot symporter' (NIS) adlı protein iyodun tiroide taşınmasından görevlidir. Tiroid bezinin folikül hücrelerine inorganik bir yapıda gelen iyot, sonradan geriye kalan basamaklarıda geçerek tiroid hormon üretimini sağlar. Bu basamakları genel olarak bu şekilde sıralayabiliriz (39,43);

- 1) İyodun tiroid bezi tarafından alınarak oksidasyonu
- 2) Tiroglobulindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ve organifikasyonu
- 3) Tiroglobulinde yer alan monoiyodotirozin (MIT) ve deiyodotirozin (DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3,T4) meydana getirmesi
- 4) T4,T3 ve MIT/DIT in tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma serbestlenmesi
- 5) Tiroidte yer alan iyodotirozinlerin deiyonidasyonu ile oluşan iyodun tekrardan tiroid hormon sentezinde kullanılması
- 6) T4'ün T3'e deiyodinaz enzimiyle dönüşümünün sağlanması (43-45)

İnsan dokusundaki tiroid hormon deiyodinasyonu 3 enzim tarafından katalize edilir.

- 1) Tip 1 monodeiyodinaz; iyodotironin iç ve dış halkalarının deiyodinasyonunu katalize olmasını sağlar. T4'ün periferde aktif tiroid hormonu T3'e dönüşmesinde görev alır. Tip 1 monodeiyodinaz aktivitesi daha çok karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde görev alır (46).
- 2) Tip 2 monodeiyodinaz; iyodotironinlerin dış halkası üzerinde etki sahibidir. T4'ün T3'e ve sT3'ün T2'ye dönüşmesinde görevlidir. Beyin için önemli olan tip 2 monodeiyodinaz ayrıca kalp, tiroid, kas, böbrek, plasenta, pankreas ve spinal kordta yer alır (46).
- 3) Tip 3 monodeiyodinaz; iyodotironinlerin iç halkası üzerinde etki sahibidir. T4'ün sT3 ve T3'ün T2'ye dönüşmesinde görevlidir. Plasenta, uterus ve beyinde yer alır (47).

2.1.5. Fetal Gelişim

Fetal tiroid bezinin aktivitesi 7-8. haftalarda başlar. 10. haftada tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapı gelişir. Tiroid bezinde tiroglobulin (TG) sentezi 4. haftada, iyodun tutulması 8-10. haftada, T4 ve düşük miktarda T3 üretimi 12. haftada başlamaktadır (41). Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) üretilmesi 6-8. haftalarda, hipofiz portal damar sisteminin gelişimi 8-10. haftalarda, TSH üretimi 12. haftada başlamaktadır (48).

Plasentanın TSH ve TG'ye geçirgenliği yoktur. Tiroid agenezi tanısı olan hastalarda TG çok düşük seviyededir. Plasentanın, tiroid hormonlarına belirli bir seviyede geçirgen özelliği vardır. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı anneden etkilenmez. Ancak fetal hipotiroidide annenin tiroid hormonlarının fetüsa geçişi artar (29,49).

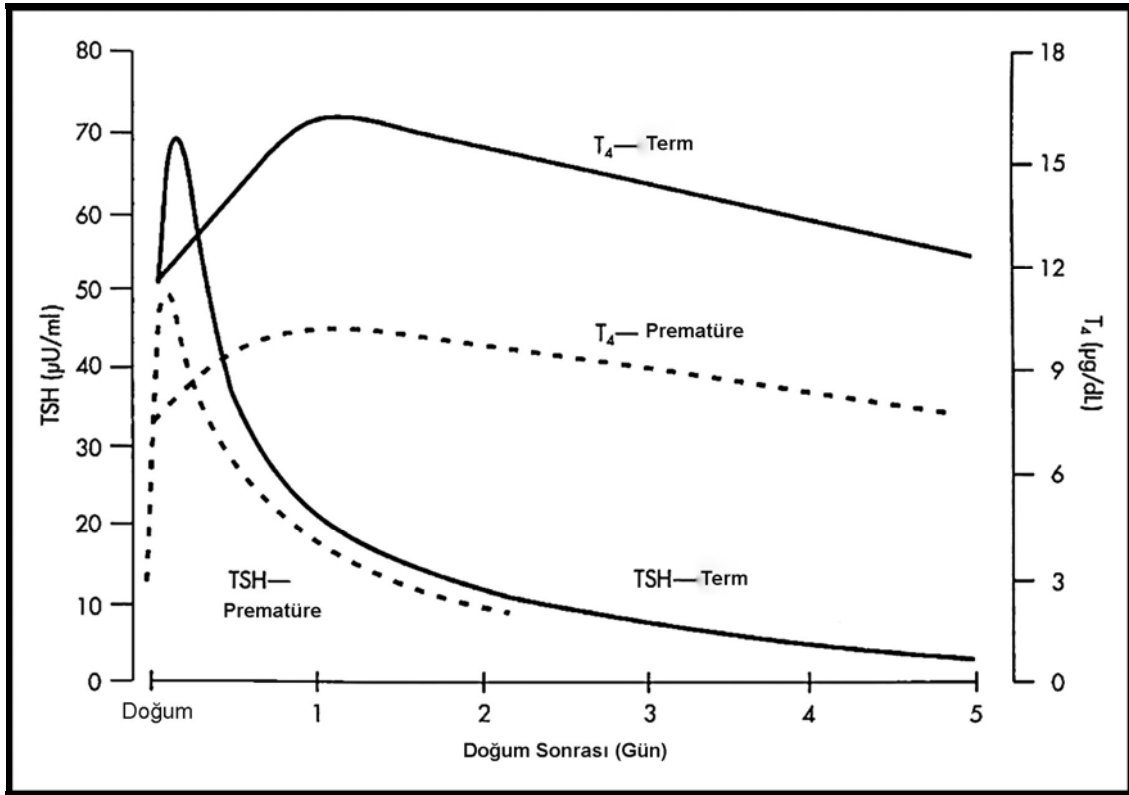
Plasenta, tiroid hormonunun üretimine etkisi olan bazı ilaçların, immunglobulinlerin (G tipi) geçişine neden olduğundan tiroid işlevlerini engelleyebilmektedir. Yüksek miktarda iyodun, propiltiourasilin veya metimazolün plasentadan geçerek hipotiroidiye sebep olduğu örnek verilebilir (49).

2.1.6. Yenidoğan Tiroid Fonksiyonları

Doğumu takiben ilk 30 dakika içerisinde serum TSH konsantrasyonu 60-70 mIU/L'ye kadar yükselir ve 24 saat içerisinde ani bir azalış görülür ve 20 mIU/L'nin altına geriler. T4 ve T3 düzeyleride ilk 24 saat içerisinde yükselirler (50). Daha sonra serum T3 1. hafta sonuna doğru azalarak normal değerlerine ulaşırlar (51).

Premature yenidoğanda tiroid işlevlerini etkileyen durumlar hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatüritesi, tiroid hormonunun yapım eksikliği, yüksek düzeyde iyot alımı veya iyot eksikliği, bazı ilaçlar ve sistemik hastalıklardır (51).

Prematürlerde TRH sentezi, TSH ya cevap T4 ün T3 e deiyodinasyonu ve tiroglobulin düşük seviyelerdedirler. Prematürlerde T4 ve T3 düzeyleri ilk 24 saatte az da olsa artış gösterebilir kord kanındaki seviyenin altındadır (52,53). Term bebeklerin T4 seviyelerine pretermiler ortalama 4-8 haftada ulaşırlar (54).



Şekil 2. Prematüre ve Zamanında Doğan Bebeklerde Doğum Sonrası İlk 5 Gün İçinde Görülen T4 ve TSH Değişimleri (53)

2.2. Doğuştan Hipotiroidi

DH, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan tiroid hormonunun yetersizliği ile giden endokrinolojik bir hastalıktır (13).

2.2.1. Epidemiyoloji

DH, yenidoğan tarama programı öncesinde yapılan çalışmalarda 1:10.000 civarındayken, tarama programından sonra ise 1:3000 ile 1:4000 olarak rapor edilmiştir (55,56). Tüm dünyada tarama programları sonrasındaki çalışmalarda bu oranlar 1:2000 ile 1:4000 arasında olduğu bildirilmiştir. Fransada 20 yıl süren tarama programında doğuştan hipotiroidi 1:10.000, Yunanistanda 11 yıl süren bir başka tarama programında ise 1:800 olduğu bildirilmiştir (57).

Dünya genelinde DH taraması; ilk olarak 1974 te Dussault ve arkadaşları tarafından planlanıp hayata geçirilmiştir. Türkiye’de ise Aralık 2006 da ulusal yenidoğan tarama programına DH taraması başlamıştır (58).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatri Endokrinoloji Ünitesinin takip ettiği tarama programında kalıcı hipotiroidi sıklığı 1:2512 olarak bildirilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalının takip ettiği tarama programında ise kalıcı hipotiroidi görülme sıklığı 1:2354 olarak raporlanmıştır (59,60).

2.2.2. Etyoloji

DH; kalıcı ve geçici olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Kalıcı DH; agenezi, hipoplazi, ektopi, dishormonogenezis sık görülen nedenler arasındadır. Geçici DH; maternal ve neonatal nedenlerden dolayı ortaya çıkar. İyot yüklenmesi, iyot eksikliği ve prematüriteyi sık nedenler arasında sayabiliriz (14,16).

Tablo 1. Doğuştan Hipotiroidinin Sınıflandırılması ve Etiyolojisi (16)

Primer Hipotiroidi
Geçici Tip:
İyot eksikliği
Prenatal-perinatal iyot yüklenmesi
İlaçlar (PTU, MMI,D-penisilamin, lityum, propranolol) Fin tipi nefrotik sendrom
Geçici organifikasyon kusurları (THOX2 veya DUOXA2 heterozigot mutasyonları)
Maternal inhibitör antikorlar
Kalıcı Tip:
Disgenezi:
Ektopi
Agenezi
Hipoplazi
Hemiagenezi
Dishormonogenezi:
TSH bağlanma-sinyal direnci (Reseptör veya G-protein kusuru, psödohipoparatiroidizm tip 1)
İyot yakalama kusuru (NIS gen mutasyonu)
Oksidasyon-organifikasyon ve kenetlenme (TPO, DUOX2 ve DUOXA2, pendrin) kusurları
Defektif proteoliz ve T4 sekresyonunda yetersizlik
İodotirozin dehalojenaz kusuru (izole tiroital veya komplet)
Tiroglobulin sentez, glikozilasyon ve transport kusuru
Gebelikte radyoiodin tedavisi veya radyasyona maruziyet
Santral Hipotiroidi (Hipotalamo-pitüiter)
Geçici Tip:
Kardiyo-pulmoner bypass sonrası Prematürite
Fetal tirotoksikoz sonucu TSH baskılayan ilaçlar
İdiopatik
Kalıcı Tip:
Doğuştan enfeksiyonlar (sifiliz,toksoplazma)
Hipotalamik displazi
TRH eksikliği (izole, pitüiter sap kesisi, hamartoma)
TRH direnci (TRH reseptör gen mutasyonları)
Pitüiter aplazi-hipoplazi
İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu)
Leptin reseptör mutasyonlarına eşlik eden hipofiz disfonksiyonu
Kombine hipofizer hormon eksikliği (PIT-1, PROP-1, HESX-1, LHX-3 ve LHX-4 kusurları)
Periferik Hipotiroidi
Tiroit hormon direnci
Tiroit hormon transport anomalileri (Allan-Herdnon-Dudley Sendromu- MCT8 defekti)
Doğuştan hepatik hemanjioma-hemanjiomendotelyoma
Sendromik Hipotiroidi
Bamforth-Lazarus Sendromu: hipotiroidizm, yarı damak, dikensi saçlar (ITF2 mutasyonu)
Hipohidrotik ektodermal displazi: hipotiroidizm, silier diskinezi
Beyin-akciğer-tiroit sendromu (NKX2.1 mutasyonları) Johanson-Blizzard sendromu
Endokrin bozucular

2.2.2.1. Kalıcı Doğuştan Hipotiroidi

2.2.2.1.1. Tiroid Disgenezisi

Embriyolojik gelişim sürecindeki anormallikten dolayı tiroid bezindeki hastalıklara denir. Görülme sıklığı ortalama olarak 1:4500 dür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada disgenezi insidansı 1:3517 olarak raporlanmıştır (59,61).

Bu grupta; agenezi, ektopi ve hipoplazi yer alır. Tiroid agenezisi, tiroid bezinin tümüyle yokluğu olarak adlandırılır. Tiroid hemiagenezisinde tiroidin bir lobu gelişmiş diğer lobu gelişmemiştir (62). Ektopik tiroid, tiroid bezinin gelişim yerinden boyunda olması gereken göçüyle ilgili sorunlardan kaynaklanmasıdır (sublingual, lingual, thyroglossal, pre-trakeal, laringotrakeal yerleşim gösterirler). Tiroid hipoplazisi ise bezin kısmi gelişmesine verilen isimdir (59,63,64).

Tiroid disgenezisi nedenleri arasında genetik ve çevresel etkenlerin neden olduğu söylene de kesin neden ortaya konamamaktadır. Tiroid disgenezisiyle ilgili genler sendromik (TTF-1, TTF-2, PAX-8) ve sendromik olmayan (TSH reseptörleri) DH sebeplerindendir. Çevresel faktörlerde ise maternal otoimmüniteyle ilişkilendirilmektedir (65-67).

2.2.2.1.2. Dishormonogenezis

Tiroid bezinin hormon sentez aşamalarında meydana gelen bozukluklara dishormonogenezis denir. Tiroid hormonunun sentezi için en önemli 2 etken iyot ve tirozindir. TSH; cAMP yi artıracak iyot transportunu, tiroglobulin oluşumunu, iyodun oksidasyonu ve organifikasyonu, kolloid endositoz etkinleşmesini, tiroglobulinden iyodotirozinlerin hidrolizini, monoiyodotirozin ve deiyodotirozinlerin deiyodonizasyonu, T4 ve T3'ün dolaşıma aktarılmasına yardımcı olur. Dishormonogenezis bozuklukları; iyot alım azlığı, iyodun organifikasyonunda bozulma, tiroglobulin bozuklukları, iyodoirozin deiyodinaz eksikliği ve geri dönüşüm sorunlarıdır (14,68,69).

2.2.2.1.2.1. Tiroid Peroksidaz Kusuru

Tiroid bezi aracılığıyla alınan iyot okside edilmekte ve sonrasında ise tiroglobuline bağlı tirozil üniteleri iyodonize edilmektedir. Bu aşamalardaki en önemli enzim, tiroid peroksidazdır (TPO). Bu enzim hidrojen peroksit aracılığıyla organifikasyonu sağlar. Tiroid peroksida tiroid folikül hücre membranında yer alır ve bir çeşit glikoproteindir. Tiroid peroksidaz enzim sisteminde kusurlar; tiroid peroksidaz tam eksikliği, fonksiyon bozukluğu ve hidrojen peroksit yapım problemlerini içerir. Organifikasyon kusuru, perklorat kovma testiyle ortaya çıkar. Bu testi yapmadan önce radyoaktif iyot verilir sonrasında ise perklorat planlanır. Bunun sonucunda herhangi bir organifikasyon ile ilgili bir problem oluşursa tiroidal radyoaktif kısa süre içinde boşalır (70,71).

Pendred sendromu otozomal resesif kalıttır. DH, ailesel guatr, sensörinöral işitme kaybıyla giden bir sendromdur. Pendred sendromu iyot-klor transport proteini diye bilinen pendrin gen mutasyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu sendrom pendrin genini kodlayan SLC26A4 gen kusuruyla ortaya çıkmaktadır. Çin de yapılan bir araştırmada 192 DH tanılı hastada SLC26A4 geninin hasarlı varyantları %4 olarak bildirilmiştir (72,73).

2.2.2.1.2.2. Tiroglobulin Sentez Kusuru

Genetik hasarlar tiroglobulin düşüklüğüne ve tiroglobulin protein fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Görülme sıklığı ortalama olarak 1:80.000 civarındadır. Doğumla birlikte guatr ve hipotiroidi tespit edilen bulgulardır. Dishormonogenezis tanılı hastaların en sık sebepleri; tiroglobulin sentez kusuru ve tiroid peroksidaz enzim kusurudur (74).

2.2.2.1.2.3. Deiyodinasyon Kusuru

İyodotirozin deiyodinaz, iyot metabolizmasında rol alan enzimlerden biri olup iyot geri dönüşümünde görev alır. Bu enzim eksikliğinde monoiodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) deiyodizasyonda problem olmaktadır bu yüzden bunlar idrar

yoluyla vücuttan uzaklaştırılırlar. Böylece iyot eksikliği, ailesel guatr ve konjenital hipotiroidi görülür (75-77).

2.2.2.1.2.4. İyot Transport Kusuru

Tiroid hormon biyosentezinde ilk olarak tiroid folikül hücre membran boyunca plazmadan sitozole iyot taşınması gerçekleşir. İyodun sitozole taşınmasında görev alan proteinin geninde (SECISBP2) kusur olmasıyla birlikte iyot transport kusuru oluşur. Otozomal resesif geçişlidir ve nadir görülür (78,79).

Hastaların bir kısmında DH görülür, bu hastalar geri kalan hayatları boyunca levotiroksin tedavi almaları gerekmektedir. Bir diğer kısım hasta ise guatr ile başvururlar, bu hastalara serum TSH yükselmesi ve radyoaktif iyot maruziyeti olmamasıyla tanı konur (80).

2.2.2.1.3. TSH Direnci

Tiroid hormon direnci nadir görülür. Bu hastalar genellikle asemptomatiktir ve daha çok ileri yaşlarda tanı konulur. Bu hastaların çoğunda tiroid reseptör gen kusuru vardır ve otozomal dominant geçiş gösterirler. Görülme sıklığı, ortalama 1:50.000 dir (81). Tiroid hormon direnci mevcut olan hastalarda yüksek veya normal TSH, yüksek sT4 ve sT3 seviyeleriyle birlikte görülebilmektedir. Bu hastalığı direnç düzeylerine göre yaygın, periferik ve kısmi hipofizer direnç başlıkları altında toplanılabilir. Tiroid hormon direnci; hipotiroidi ve hipertiroidi semptomlarına neden olur. Tiroid hormon direnç sendromuyla ilgili istenilen düzeyde bilgi sahibi olunmadığı için ve semptomların özgün olmamasından dolayı bu hastalar tanı aşamasında atlanabilir (82,83).

2.2.2.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Hipofizer ve hipotalamik kaynaklı TSH üretim bozukluğundan dolayı ortaya çıkar. Görülme sıklığı ortalama 1:100.000 dir. Yenidoğan taramalarında hedef daha çok TSH ölçümü olduğundan dolayı santral hipotiroidi tanısı çoğu zaman atlanmaktadır (84,85).

Santral hipotiroidi daha çok doğuştan hipopituitarizmle birlikte dir. Santral hipotiroidi tanısı alan hastaların çoğunda hipofiz gelişim anomalileri (orta hat kusuru, hipofizer aplazi-hipoplazi, anorektal) veya panhipopituitarizm (inmemiş testis, hipoglisemi, mikropenis, yarık damak - dudak) tablosu görülebilir (86,87).

Özel gen mutasyonları da santral hipotiroidiye sebep olur. Örnek verirsek; TSH beta gen kusurundan köken alan izole TSH eksikliği ve TRH reseptör gen kusurundan köken alan TRH direncini sayabiliriz (88).

2.2.2.1.5. Periferik Hipotiroidi

Vücutta tiroid miktarının yeterli olmasına rağmen periferik dokularda TH'ya karşı direnç olması durumuna periferik hipotiroidi denir. Daha çok tiroid hormon reseptör beta (TR β)'yı kodlayan genlerdeki kusurlardan kaynaklanır. TSH normal olmasına rağmen T3 ve T4 yüksektir ve bu yüzden yenidoğan tarama testlerinde tanı alamazlar (89).

2.2.2.1.6. Sendromik Hipotiroidi

Doğuştan hipotiroidiye bazı sendromlar ve malformasyonlar eşlik edebilir. En sık kardiyak anomaliler olmak üzere doğuştan anomaliler kontrol grubuna göre dört kat arttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (90).

Down sendromlu bebeklerde DH görülme sıklığı yüksektir. Pendred sendromunda ise hipotiroidi, sensörinöral sağırılık ve guatr görülür (91). Kas güçsüzlüğü semptomunun ön planda olduğu Kocher-Debre-Semelaigne sendromu daha çok DH tanısı alıp tedavi edilmediği olgularda görülür, bu hastalar tedaviye cevap verirler (92).

2.2.2.2. Geçici Doğuştan Hipotiroidi

Geçici hipotiroidi, doğumda T4 düşüklüğü ve serum TSH yüksekliği tespit edilen daha sonra ilerleyen zamanlarda normale dönmesine denir (93). Görülme sıklığı Fransada yenidoğan tarama sonucunda yapılan bir çalışmada %40 olarak raporlanmıştır

(94). Türkiye’de; 11770 yenidoğanda yapılan bir çalışmada DH insidansı 1:840, geçici DH insidansı ise 1:308 olarak bildirilmiştir (60).

2.2.2.2.1. İyot Eksikliği

İyot, tiroid hormonunun üretiminde görev alan bir elementtir. Günlük alınması gereken miktarın altında alındığında ise iyot eksikliği ortaya çıkar (95). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre okul öncesi (0-59 ay) çocuklarda günlük 90 mcg, gebelerde ise 200 mcg günlük iyot alımı önerilmektedir. Yeterli miktarda iyot tüketilmezse tiroid hormonunun üretiminde problemler ortaya çıkar. Hipotalamus-hipofizer-tiroid aksının matür olmaması ve iyot depolarının yeterli düzeyde olmamasından dolayı prematüre doğan bebeklerin, iyot eksikliğine bağlı hipotiroidizm için risk taşımaktadırlar (96).

İyot eksikliği dünya genelinde önemli sorunlardan biridir. Dünya genelinde iyot eksikliğinden kaynaklanan yaklaşık 20 milyon kişide zeka geriliği mevcuttur. Bu nedenle iyot eksikliği, önlenabilir zeka geriliğinin en önemli nedeni olarak sayılır. İyot tüketimini etkileyen en önemli faktörler, bulunduğu yerdeki suyun ve toprağın iyot içeriğinin az olması ve toplumun beslenme alışkanlığıdır. İyot bakımından toprağın yeterli olmadığı yerlerde çıkan suların, yetişmekte olan bitkilerin ve hayvansal besinlerin iyot bakımından fakir olduğu beklenir. Kapalı ekonomiye sahip olup daha çok kendi ürettiğini tüketen toplumlarda, bölgelerindeki suların ve yiyeceklerin iyot bakımından fakir olması iyot eksikliğine sebep olabilmektedir. Böylece bölgede yer alan topraklarda yetişmekte olan besinlerin, bölgedeki toprağın ve sularının iyot içeriği toplumun almakta olduğu iyot miktarının bir belirteci olarak gösterilebilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan toplumlarda ise besin çeşitliliğinden faydalanabilmeleri ve diğer bölgelerde üretilen yiyecekleri kolayca temin edilebilmesinden dolayı bu kişiler bölgelerindeki iyot eksikliğinden etkilenmeleri daha düşük olasılıktır. Bu toplumlarda, bölgelerindeki suyun iyot miktarı oradaki toplumun yeterli ya da yetersiz iyot alımı hakkında bir gösterge değildir bu durumda toplumun iyot alımı seviyesini gösterebilmek için en ideal yol idrarda iyot miktarıdır (97).

İyot daha çok okyanuslarda bulunur. Deniz suyunda yer alan iyot konsantrasyonu ortalama 50 g/L dir. Deniz suyunda yer alan iyot iyonları elemental forma okside olarak

atmosfere buharlaşırlar ve daha sonra yağmur aracılığıyla toprağa geri dönüş yapıp döngüsünü tamamlarlar. Ancak çoğu bölgede bu iyot döngüsü eksik ve yavaş olduğundan dolayı iyot, içme suyunda ve toprakta yetersiz bulunur. Bu bölgelerde yetişmekte olan ürünler düşük miktarda iyot içerdiğinden iyot eksikliğine sebep olur. İyot eksikliği olan bölgeler daha çok dağlık yerler ve sık sık sel olan yerlerde daha yaygındır (97).

Kadınlarda iyot eksikliği görülme sıklığı erkeklere göre daha fazladır. Kadınlarda daha çok hamilelik ve emzirme dönemlerinde vücudun iyot ihtiyacı daha fazla olduğundan iyot eksikliğine bağlı problemlerin daha kolay ortaya çıkmasına sebep olur. Ayrıca iyot eksikliğinin daha sık görüldüğü, sosyoekonomik düzeyi düşük olan yerlerdeki kadınlar bulundukları yerlerde erkeklere göre daha fazla zaman geçirdiklerinden, erkeklerin daha sık seyahat etmeleri ve yaşamlarının bir bölümünü başka yerlerde daha sık geçirmeleri ve tükettikleri besin çeşitliliği daha fazla olduğundan erkekler bulundukları bölgedeki iyot eksikliğinden daha az etkilenirler (97).

Günlük iyot ihtiyacı %90 yiyeceklerden, %10 ise içme suyundan karşılanır. Besinlerle alınan iyodun ortalama %50'si emilir. Beslenme bozukluğu olduğunda iyot eksikliği ortaya çıkar. Çoğu ülkede sofraya tuzuna iyot eklenmektedir (97).

İyot eksikliği annenin, fetüsün ve yenidoğanın tiroidin görevini etkilediğinden dolayı çocukların nörolojik gelişiminde sorunlar ve mental retardasyon ortaya çıkmaktadır. Mental retardasyonun nedenleri arasında kromozom anomalileri, gen mutasyonlar ve çevresel faktörleri sayabiliriz ancak önlenemez mental retardasyonun en sık sebebi iyot eksikliğidir (97).

Yenidoğan döneminde fetal dönemin devamı olarak iyot eksikliği devam edebilir ve yenidoğan sürecinde iyot eksikliği ortaya çıkabilir. Alınması gereken iyodu, yenidoğan bebekler anne sütünden almak zorundadırlar. Bu yüzden anne sütünde 10-20 mg/dl seviyesinde olmalıdır. Anne yeterli düzeyde iyot almıyorsa, vejetaryan diyet yapıyorsa veya meme dokusuna iyot transportunu yapan NIS (soyduym iyot simporter) protein işlevine etkileyen nitrat, perklorat ve sigaraya maruz kaldığı takdirde anne sütüne geçen iyot miktarı azalır. Ayrıca anne sütünün yeterli miktarda olmaması, prematürite ve diğer sebeplerden dolayı hastane yatışı olan bebeklerde TPN de düşük miktarda iyot olması, mamalardaki iyodun yeterli miktarlarda olmaması veya diüretik kullanımı sonucunda iyot eksikliği olabilmektedir (97).

Yeterli miktarda iyot alınmadığı takdirde hem fetüs, hem anne bu durumdan etkilenir. Annede izole hipotiroidinemi veya subklinik hipotiroidi görülebilir (98). Fetal iyot eksikliğinde; hipotiroidi, guatr, ölü doğum, spontan abortus, doğumsal malformasyonlar, nörolojik fonksiyonlarda bozulma ve büyüme-gelişme geriliği görülebilir. Ağır iyot eksikliğinde kretinizm gözlenir (99).

Tablo 2. Önerilen Günlük İyot Miktarı Kullanımı (PDA) (100)

Yaşam Evresi	Yaş	Erkek (µg/gün)	Kadın (µg/gün)
Bebekler	0-6 Aylık	110(AI)	110(AI)
Bebekler	7-12 Aylık	130(AI)	130(AI)
Çocuklar	1-3 Yaş	90	90
Çocuklar	4-8 Yaş	90	90
Çocuklar	9-13 Yaş	120	120
Ergen-Genç	14-18 Yaş	150	150
Yetişkin	+19 Yaş	150	150
Hamile	Tüm Yaşlar	-	220
Emzirme Dönemi	Tüm Yaşlar	-	290

2.2.2.2.2. Anne veya Bebeğin İyoda Maruziyeti

İyot yüksekliği, iyot eksikliği gibi geçici konjenital hipotiroidiye sebep olabilir. Yüksek miktarda iyot alınması tiroid hormonlarının üretimini engeller (Wolff-Chaikoff fenomeni) TSH yükselir, T4 geçici olarak azalır. Doğumda anne veya bebeğin iyot içeren antiseptiklere maruz kalması sonucu geçici DH görülür. Yenidoğan bebeklerin ciltlerinin ince olması ve iyodun ciltten emiliminin kolay olması bu maruziyeti kolaylaştırmıştır. Ayrıca gebelikte annenin kontrast maddelerdeki iyoda, gebelikte ilaç ve gıdalar aracılığıyla iyoda maruz kalmasında geçici DH'e yol açabilir (101,102).

İyot yüklenmesi, tuzlarda mevcut olan iyodun miktarının fazla olması ve kontrolünün iyi yapılamadığı durumlarda sık olarak karşımıza çıkar. İyot açısından zengin olan deniz ürünleri, et, süt gibi besinlerin fazla olarak tüketilmesi sonucu sık olmasada iyot yüksekliğine sebep olabilir. Normal miktarda iyot tüketildiğinde güvenilirdir ancak bazen bu durumda bile bazı kişilerde alerji gelişebilir. İyot duyarlılığı

semptomları olarak ateş, eklem ağrısı, lenfadenopati, anjioödem, ürtiker ve anafilaksiyi sayabiliriz. Akut iyot zehirlenmesi durumunda ise bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, koma ve siyanoza sebep olabilir. Yüksek miktarda iyot alımı bezen ürtiker, akne ve kaşıntılı lezyonlara sebep olabilmektedir (97).

2.2.2.2.3. Maternal TSH Reseptör Blokan Antikorlar

Maternal TSH reseptör blokan antikorların (TRBAb) geçici doğuştan hipotiroidiye sebep olur. Ortalama görülme sıklığı 1:100.000 civarındadır. Bu antikorlar TSH'nin hem görev yapmasını hem de etki göstermesini engeller. Bu antikorların vücuttan temizlenmesi 6 ay a kadar uzayabilir. Graves hastalığı, hashimoto tiroiditi ve hipotiroidi tanısı alan annelerin bebeklerinde görülür (101).

2.2.2.2.4. Maternal Antitiroid İlaç Kullanımı

Hipertiroidi tanısı olan propiltiourasil veya metimazol kullanan annelerin bebeklerinde yenidoğan geçici hipotiroidiye sebep olabilir. Bu bebekler taramada TSH yüksekliği olduğu için tespit edilir. Genelde tedavi gerekmez (103-106).

2.2.2.2.5. İzole TSH Yüksekliği (Hipertirotiropinemi)

Yüksek TSH düzeyi ve normal T4 düzeyi olarak tanımlanır. Daha çok prematürlerde görülür. İzole yüksek TSH; iyot yüksekliği, iyot eksikliği ve hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatüritesi nedenleri arasındadır. Tedavisi ise doktorun kararına ve semptomlara bağlıdır (107).

2.2.2.2.6. Prematürite

Hipotalamus-hipofizer aksın immatüritesi, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düşüklüğü ve TSH geç yükselmesi gibi nedenlerden dolayı prematürlerde geçici DH ye sebep olabilir. 30 haftadan önce doğan bebeklerde DH görülme oranı daha da yüksektir (5,85,108).

2.3. Klinik Bulgular

Doğuştan hipotiroidili yenidoğanlarda belirtiler genellikle nonspesifikler. Bu bebekler genellikle normalden iri ve postmature doğarlar. Ayrıca arka fontanelin geniş olması, beslenememe, sarılık, umbilikal herni, kabızlık, kaba sesle ağlama, kuru deri, makroglossi, hipotoni, letarji ve konjenital malformasyonları da klinik belirti ve fizik muayene bulguları arasında sayabiliriz (109).

Tiroid agenezisi veya dishormonogeneziste tam blok olan hastalar doğumda en çok klinik belirti verme eğilimindedirler. Ektopi ve hipoplazi tanısı alan DH hastalarında ise belirtiler daha çok postnatal dönemde kendini gösterirler (109).

Tablo 3. Doğuştan Hipotiroidi Bulguları (110)

• Kabızlık
• Emme gücü, iştahsızlık
• Letarji
• Uzamış sarılık
• Soğuk cilt
• Deride mermer görünümü
• Göbek fıtığı
• Makroglossi
• Gemis fontanel ve suturların açıklığı
• Karın gerginliği
• Hipotoni
• Deri kuruluğu
• Hipo-refleksi

2.4. Tanı

Doğuştan hipotiroidi tanılı bebeklerde klinik bulgular hemen belirti vermediğinden ilk haftada yapılan tarama programlarının amacı bu bebeklerin erken tanı alması ve

tedavilerine en kısa zamanda başlanarak komplikasyonların engellenmesi planlanmaktadır (111).

2.4.1. Tarama Yöntemleri

3 tarama yöntemi belirlenmiştir (93).

- 1) Primer TSH ölçümünü takiben T4 ölçüm metodu
- 2) Primer T4 ölçümünü takiben TSH ölçüm metodu
- 3) TSH ve T4'ün birlikte ölçümü

2.4.1.1. Primer TSH Ölçümünü Takiben T4 Ölçüm Metodu

Tarama metodları arasında en yaygın olarak kullanılan TSH ölçümüdür. ABD, Japonya ve Avrupa gibi yerlerde uygulanan tarama metodlarında TSH düzeyine bakılır, TSH düzeyi fazla olan bebeklerde T4 düzeyine bakılır. Bu tarama metodu ile ortaya çıkan yüksek TSH değeri tiroid hormonlarının yüksekliğinin üzerinden zaman geçtiğinin göstergesidir. Böylece TSH değerleriyle beyin hasarına sebep olan hipotiroidi vakalarının birçoğu tespit edilir. TSH geçici yüksekliği ve normal T4 ile ortaya çıkan orta derecede iyot eksikliği olan yerlerde yaygın olarak saptanan geçici hipertitotropinemi vakalarda saptanır. TSH taraması aracılığıyla doğuştan TBG düşüklüğü ve santral hipotiroidi tanısı mümkün değildir. Primer doğuştan hipotiroidi TSH tarama yönteminin duyarlılığı %97,5, özgünlüğü ise %99 oranında olduğu raporlanmıştır (93,109).

Bu tarama kullanımı için hazırlanan 'cut-off' (kesim) değeri mevcuttur. American Pediatrik Akademisi'ne göre kesim değeri $TSH > 40 \text{ mIU/L}$ olarak bildirilmiştir. Türkiye'de ise Ankara'da yapılan bir çalışmada $TSH > 30 \text{ mIU/L}$, İstanbul'da yapılan bir başka çalışmada $TSH > 40 \text{ mIU/L}$ ve Bolu'da yapılan diğer bir çalışmada ise $TSH > 20 \text{ mIU/L}$ olarak bildirilmiştir (109,112,113).

Bu tarama metodunda, daha önceden kabul edilen kesim değerinden yüksek bir değer ortaya çıktığında bu bebekler tarama testine tekrardan çağırılırlar, diğer bebekler ise normal olarak kabul edilir. Kontrole çağırılan bebeklerde tekrardan TSH düzeyi kesim değerinden yüksek bir değer ise ilgili sağlık kuruluşuna gitmesi sağlanır ve serum

tiroid hormon tetkikleri istenir. TSH > 50 mIU/L olduğunda ise bu bebeklere kontrol test tekrarı gerekmeden en yakın sürede ilgili sağlık kuruluşuna başvurması ve serum tiroid hormon değerlerine bakılması gerekmektedir (93).

2.4.1.2. Primer T4 Ölçümünü Takiben TSH Ölçüm Metodu

Bu tarama testinde filtre kağıdına alınan kan örneğinden T4 değeri tetkik edilir. Bu tarama yöntemi daha çok yüksek TSH ve düşük yada düşük-normal T4 değerleriyle uyumlu primer DH hastalarını tespit etmek için tercih edilir. Primer DH tanısı dışında bu yöntem TBG düşüklüğü ve santral hipotiroidi bebeklerin saptanmasında yardımcı olur ancak bu tarama yöntemi subklinik hipotiroidi (yüksek TSH ve normal T4) vakalarının gözden kaçmasına sebep olabilmektedir (56,109).

2.4.1.3. TSH ve T4'ün Birlikte Ölçümü

TSH ve T4'ün birlikte ölçümlerinin yapılmasıdır. DH taramalarının arasında en uygun olanıdır fakat yüksek maliyet sebebiyle kullanımı çok tercih edilmemektedir. Bu tarama yönteminin diğerlerinden farkı ise bebekler bu tarama yöntemiyle santral hipotiroidi tanısı alabilmektedirler (109).

2.4.2. Yenidoğan Tarama Programı

DH yenidoğan tarama programı; Türkiye'de 25 Aralık 2016'da faaliyete geçmiştir (88). Tarama programı öncesinde yapılan bir araştırmada ortalama tanı yaşının 49 ay, %54'nün iki yaşından sonra, %14'nün 1-2 yaş arasında , %3.1'nin yenidoğan döneminde tanı aldığı raporlanmıştır (114). Yenidoğan taraması için doğum sonrası yapılan bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 23 ± 14 gün olarak bildirilmiştir (112).

DH taraması için doğum sonrası 2-5. günde topuk kanı alınmalıdır. Prematüre bebekler, iyoda maruz kalan bebekler ve kritik hastalarda ikinci kez tarama yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda ilk taramada TSH yükselmemiş olabileceğinden, ikinci bir tarama planlanarak daha sonradan TSH yükselmesinin saptanması planlanmaktadır (88,115).

Yenidoğan taraması için Guthrie kağıdı mevcuttur. Bu tarama testi TSH ölçümüne dayalı olarak çalışılmaktadır. DH için her yenidoğana tarama yapılması, tanı geç konduğunda ve tedavisi geciktiğinde bebeklerde mental retardasyona sebep olacağı unutulmamalıdır (85,116).

2.4.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Yaşa göre TSH, T4 ve sT4 ölçümleri yapılarak tanı konur. DH tanısı düşük T4 ve sT4, yüksek TSH seviyesiyle konur. Doğumla birlikte ısı farkından dolayı TSH'da başlarda geçici bir yükselme olur (88).

Tablo 4. TSH ve sT4 Düzeylerinin Yaşla Birlikte Değişimi (40)

Yaş	TSH Aralığı mIU/L	sT4 Aralığı pmol/L (ng/dL)
Kord Kanı	1.3-20	8-17(0.64-1.4)
3 Günlük	1.1-17	22-49(1.8-4.1)
10 Haftalık	0.6-10	9-21(0.8-1.7)
14 Aylık	0.4-7	8-17(0.6-1.4)
5 Yaş	0.4-6	9-20(0.8-1.7)
14 Yaş	0.4-5	8-17(0.6-1.4)
Yetişkin	0.4-4	9-22(0.8-1.8)

2.4.4. Tiroglobulin

Tiroglobulin, tiroid dokusunun kitlesini gösterir. TSH yüksekliğinden ve enflamasyon olduğunda dolaşıma daha fazla aktarılır. Tiroglobulin düzeyi agenezi olgularında çok düşük değerlerde ölçülür. Ektopik tanılı bebeklerde orta, dishormonogenezis ve iyot eksikliğinde yüksek düzeyde ölçülür (117).

2.4.5. Antitiroid Antikorlar

Maternal otoimmün tiroidit, kadınlarda insidansı %5 civarındadır ve bu hastalarda antitiroid-peroksidaz (anti-TPO) ya da antitiroglobulin antikorları mevcuttur. Bunlar

TRB-Ab üretimini sağlayabilirler. TSH bağlanmasını önleyerek fetal tiroid bezinin gelişmesini engellerler (118).

Otoimmün tirodit tanılı gebelere ve diğer bebeklerinde geçici DH tanısı olan gebelerde TRB-Ab açısından tetkik edilmesi önerilir (88).

2.4.6. İdrarda İyot Düzeyi Ölçümü

İyot eksikliği görülen bölgelerde ve iyoda maruziyet olduğunda idrarda iyot düzeyine bakmak gerekmektedir (88). Bebek doğduktan sonra anne ve bebekte yedi günden sonra idrarda iyot testi yapılabilir. Bebek idrarındaki iyot düzeyi 100 µg/L'nin altındaysa iyot düşüklüğünü düşünülür. İdrarda bakılan iyot düzeyi 50-100 µg/L arasındaysa hafif, 20-50 arasındaysa µg/L orta, 20 µg/L'nin altındaysa ağır iyot eksikliğin göstergesidir. İdrarda iyodun 200 µg/L nin üstünde bir değer olması iyot yüklenmesini işaret eder. Doğum esnasında veya doğumdan sonra iyotlu antiseptik maruziyetine kalan anne veya bebeklerde iyot yüksekliği sık görülen bir durumdur (119).

Tablo 5.Okul Çağındaki Çocuklarda Ortalama İdrar İyot Düzeyine Göre İyot Alımının Değerlendirilmesi (DSÖ 2007, 120)

Ortanca idrar iyodu (µg/L) İyot alımı	İyot alımı	Klinik etki
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta derece iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif derece iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Optimal iyot alımı
200-299	Fazla	Altta yatan tiroid hastalığı olanlarda 5-10 yıl içinde hipertiroidizm gelişebilir,
>300	Aşırı	Ciddi yan etkiler(hipotiroidi, hipertiroidi, otoimmün tiroid hastalığı)

2.4.7. Ultrasonografi

Tiroid bezinin görüntülenmesi için ultrasonografi (USG) kullanışlı, non-invazif ve pratik bir yöntemdir. Tiroid bezinin boyutları ve lokalizasyonunu tespit etmeyi sağlar. Tiroid agenezisi tanısında USG önemli rol oynar ancak ektopik tanısı için sintigrafi kadar yeterli değildir (121).

Yapılan bir çalışmada; sintigrafiyle tanı konan ektopik tiroid tanılı bebeklerin %90 na yakınında renkli doppler USG ile ektopik tiroid tanısı konabildiği gösterilse bile ektopik tiroid tanısında önerilmemektedir (122).

2.4.8. Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi; tiroid bezinin büyüklüğünü, fonksiyonunu ve mevcut yerinin saptanmasında kullanılır. Tiroid sintigrafilerinde tercih edilen iyot-123, iyot -131 ve teknesyum -99 m'dir (123).

İyot-123; yarı ömrünün az olması, tiroid hücre uptake'i ve görüntü taranmasında daha güvenilir olduğu bildirilmiştir ancak yüksek maliyeti ve ülkemizde üretimi olmadığından kullanımı sınırlıdır (123).

İyot-131; yarı ömrünün uzun olması ve yüksek gama enerjisinden dolayı vücudun karşılaşılabileceği radyasyon yüksek seviyede olacağından tercih edilmez (123).

Teknesyum-99 m; gama enerjisinin normal sınırlarda olması, uygun maliyeti ve yarı ömrünün kısa olmasından dolayı ülkemizde tiroid sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan radyoaktif maddedir (123).

Tiroid agenezi tanılı hastalarda radyoaktif madde tutulumu görülmez. Ektopik tanılı hastalarda ise tiroid lojunda tutulum yoktur fakat ektopik dokunun olduğu yerde tiroid dokusuyla ilgili fokal tutulum gözlenir. Dishormonogeneziste bez normal olması gereken bölgededir, radyoaktif madde tutulumu normal yada artmıştır. Tiroid sintigrafisi planlanan bazı hastaların aileleri bebeğin maruz kalabileceği radyasyondan dolayı bu tetkiğe karşı çıkabilmektedirler ancak tiroid kanseri sıklığını yükseltebilecek elimizde yapılan herhangi bir veri yoktur (123).

2.5. Tedavi

Tedavide asıl amaç DH tanısı erken konup tedaviye en kısa zamanda başlanarak bu hastalarda normal nörolojik gelişim sağlanması amaçlanmaktadır. Tedavide oral levotiroksin (l-T4) tercih edilir. Yenidoğan taramasında hipotiroidizm bulguları gösteren testler tekrarlanmalı ve tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır (14,93).

American Pediatri Akademisi (APA) ve Avrupa Pediatri Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) başlangıç dozu olarak 10-15µg/kg/gün levotiroksin başlanmasını önermektedir. Böylece serum T4 düzeyinin normal sınırlara en hızlı şekilde getirmeyi planlanmaktadır (124).

Tablo 6. Doğuştan Hipotiroidi Tedavi Dozları (AAP,1993) (124)

Yaş	LT4 (µ/kg/gün)
Başlangıç	10-15
1-6 Ay	6-10
6-12 Ay	5-8
1-3 Yaş	4-6
3-10 Yaş	3-4
10 Yaş Üzeri	1.75-3

Tedavide asıl hedef sT4 konsantrasyonunu yaşa göre olması gereken aralığın üst yarısına yakın planlamak ve TSH'yı baskılamaktır. Tedavi daha etkili olabilmesi için tabletler iyice ezilip (su, formül mama veya anne sütüyle birlikte) sabah aç karnına olacak şekilde verilmelidir. Vücuda alınan T4 ün ortalama %80 i emildikten sonra 3-4 saat sonra maksimum düzeye ulaşır, 8-10 saat kanda yüksek olarak seyreder. Yarı ömrü ise ortalama 6-7 gündür. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda levotiroksin tedavisi alan bebeklerde TSH ve sT4'ün daha kısa sürede normale döndüğü bildirilmiştir (3,125,126).

2.6. İzlem

Tedavi başladıktan sonra bebekler büyüme, gelişme ve tiroid hormonları bakımından takip edilmelidirler. Takiplerinde TSH, sT4, tiroglobulin (gerektiğinde)

tetkikleri, boy-kilo ölçümleri ve fizik muayeneleri yapılır. Hastalar tetkik vermek için hastaneye geldiklerinde levotiroksin alımından en az 9 saat geçmesi gerekmektedir. Yapılan tetkiklerde TSH ve sT4 düzeyleri istenen düzeyde değilse veya hastanın ilaç dozu artırılıp azaltıldıysa hasta üç dört hafta sonra tetkik edilmek üzere tekrardan hastaneye başvurulmalıdır. Kalıcı veya geçici ayrımı yapılamamış tedavi alan bebeklerin 3 yaşından sonra tedavilerine ara verilerek TSH ve sT4 düzeyleri istenir. TSH yüksekse ve sT4 düşük seviyede ise kalıcı hipotiroidi tanısı alır ve levotiroksin tedavisini yaşamının geri kalan kısmında kullanması gerekir. Ancak TSH ve sT4 düzeyleri normal aralıkta çıkarsa hastanın tedavisi tekrardan başlanmaz. Bu durumda da hastanın belli aralıklarla kontrole gelmesi gerekir (93,95,127).

Tablo 7. Amerikan Pediatri Akademisinin Önerdiği TFT Ölçüm Aralıkları (85)

Tedavi Başlangıcından	2-4 hafta sonra
0-6 Aylık	Her 1 veya 2 ayda bir
6 Ay-3 Yaş	Her 3 veya 4 ayda bir
3 Yaş sonrası	Her 6-12 ayda bir
Doz Değişikliklerinde	2 hafta sonra
Tedavi Uyumsuzluğu-Anormal Sonuçlar	Daha sık aralıklarla

2.7. Prognoz

Yenidoğan tarama programının hayata geçirilmesiyle birlikte sağlanan erken tanı ve tedaviyle doğuştan hipotiroidinin komplikasyonları azalmıştır. Tiroid hormonları; nöronal migrasyon, dentrit-akson formasyonu ve myelinizasyona kadar birden fazla nörolojik gelişim aşamalarında görev alır. Beyin gelişimine tiroid hormonlarının katkısı 3 yaşa kadar sürmektedir. Bu süre zarfında ilk 6 ay en önemlisidir. Ağır hipotiroidi tanısı olan bebeklerin kanlarında sT4 seviyesinin normal değerlere ulaşmasının 7 günü aştığı takdirde IQ skorlarında düşük puan aldığı bildirilmiştir. Görme ve işitme sorunları DH tanılı bebeklerde daha sık görülmektedir. Ayrıca davranış bozuklukları, öğrenme zorluğu, dikkat dağınıklığı ve hafızayla ilgili problemlerde görülmektedir (128,129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif son 10 yıl içerisinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne doğuştan hipotiroidi nedeniyle başvuran 1000'den fazla hasta tarandı. Düzenli takiplere gelmeyen hastalar araştırma dışı bırakıldı. Düzenli takiplere gelen 132 çocuk araştırmaya dahil edildi.

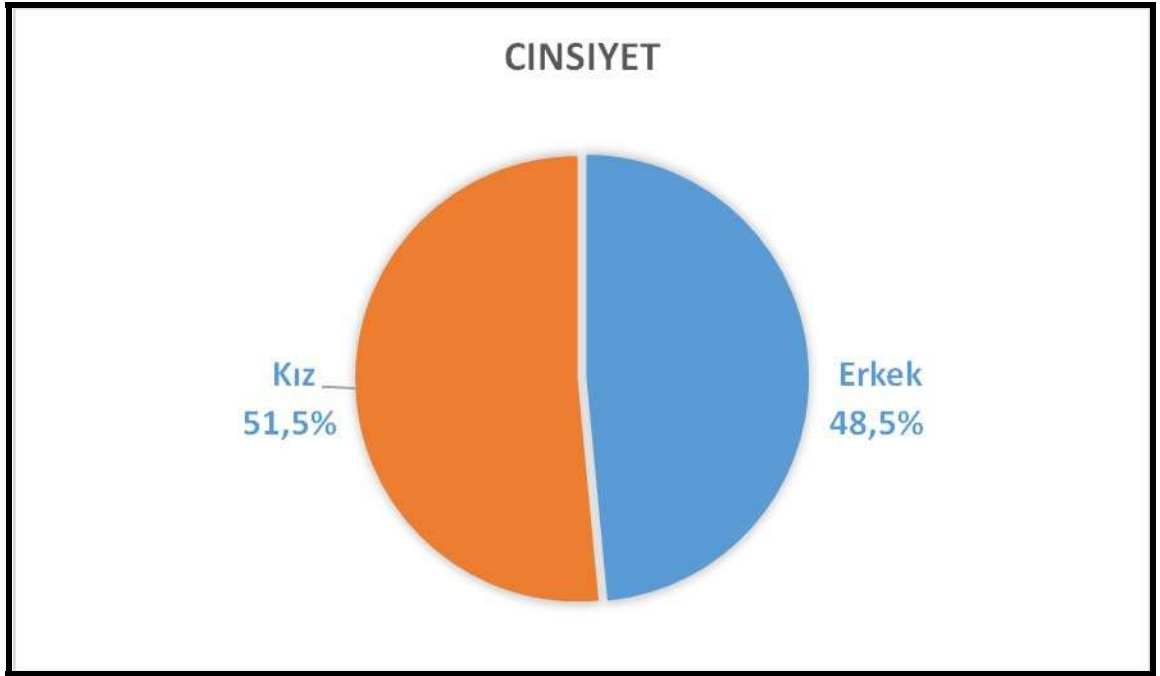
Araştırmaya dahil edilen bireylere ait cinsiyet, doğum tarihi, yaş, prematürite varlığı, doğum boy ve kiloları, klinik bulguları, TSH, sT4, tiroglobulin ve idrarda iyot düzeyleri, tiroid ultrasonografi ve tedavi dozlarıyla ilgili bilgiler Enlil Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'ne kaydedilen verilerden alındı. Hastaların Tiroid ultrasonografileri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Polikliniği'nde ACUSON s2000 marka cihaz ve 13-5 lineer prob ile yapılmıştı. Bireylerin sT4, TSH ve tiroglobulin tetkikleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvar'ında çalışılmıştır. TSH, sT4 ve tiroglobulin düzeylerinin ölçülmesinde Electrochemiluminescence Immunoassay 'ECLIA' yöntemi ile Beckman Coulter DXİ800 cihazı ile analiz edildi. İdrarda iyot ise İCP-MS yöntemi ile Agilent 7500ce cihazı ile analiz edildi.

Araştırma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02/01/2019 tarihli, 2018/387 karar nolu etik kurul onayı alındı (Ek).

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 istatistik paket programı kullanılarak çözümlendi. Tanımlayıcı istatistiklerle beraber Ki-Kare, Student T Testi, Kruskal Wallis, Bağımlı Gruplar T Testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Nominal değişkenleri tanımlarken sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenleri tanımlarken ortalama, standart deviasyon, en düşük ve en yüksek değerler kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 132 birey dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin cinsiyetlere göre dağılımı Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerin %51,5’i (n=68) kız, %48,5’i (n=64) erkek hastalardan oluşmaktaydı.

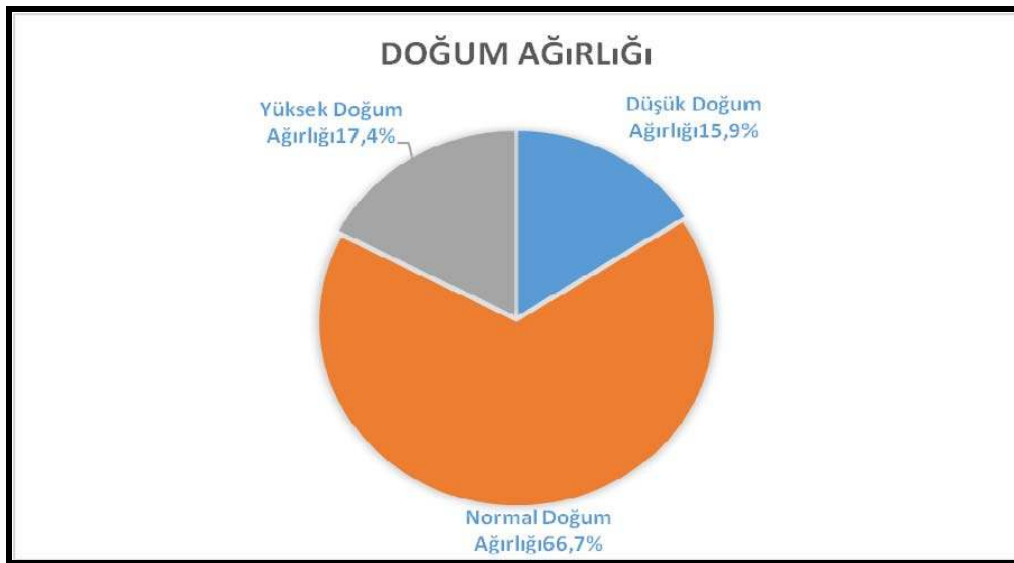
Araştırmaya dahil edilen hastaların doğum boyları ortalama $49,9 \pm 3,1$ (En düşük=40, En yüksek=58) cm, doğum kiloları ortalama $3296,8 \pm 733,7$ (En düşük=1260, En yüksek=5030) gr olarak hesaplandı. Cinsiyete göre doğum boy ve kilolarının ortalamaları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Doğum Boyu ve Ağırlıklarının Dağılımı

Değişken	Cinsiyet				P Değeri
	Kız		Erkek		
	Ortalama±SD	En Düşük - En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük - En Yüksek	
Doğum Boyu	49,4±3,0	40,0-55,0	50,5±3,2	42,0-58,0	0,036
Doğum Ağırlığı	3191,2±684,2	1260,0-5030,0	3409,1±772,5	1850,0-5020,0	0,088

Araştırmaya dahil edilen erkek hastaların doğum boyu ortalaması kızlardan anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,036$). Erkeklerin doğum boyu ortalaması $50,5\pm3,2$ (En düşük=42, En yüksek=58) cm iken, kızların doğum boyu ortalaması $49,4\pm3,0$ (En düşük=40, En yüksek=55) cm olarak hesaplandı. Araştırmaya dahil edilen bireylerde cinsiyete göre doğum ağırlıkları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,088$). Erkeklerin doğum ağırlığı ortalaması $3409,1\pm772,5$ (En düşük=1850, En yüksek=5020) gr iken, kızların doğum ağırlığı ortalaması $3191,2\pm684,2$ (En düşük=1260, En yüksek=5030) gr olarak hesaplandı.

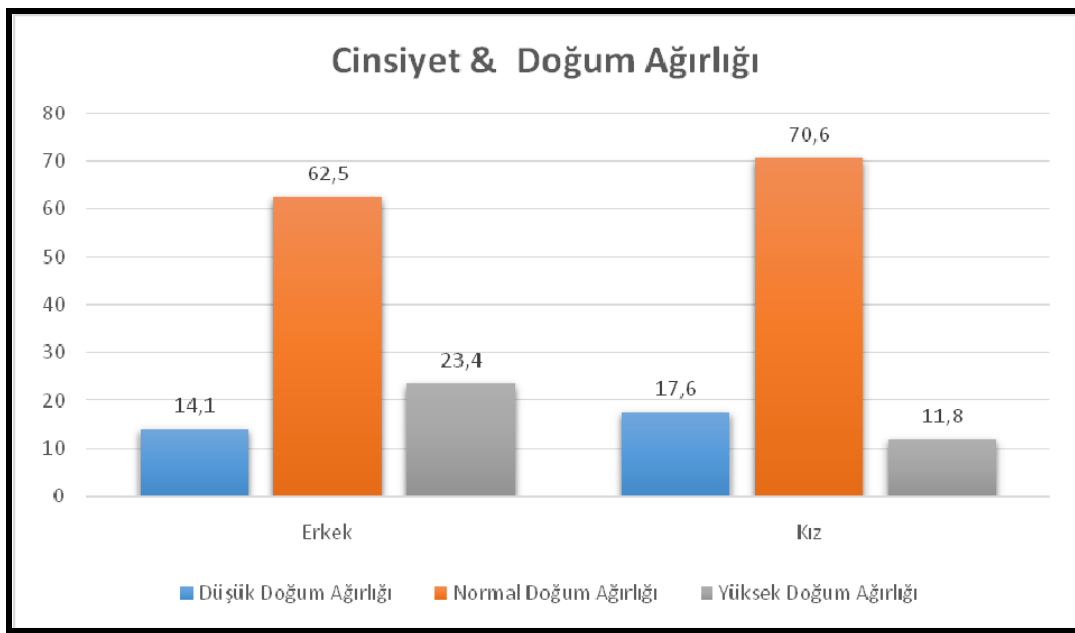
Araştırmaya dahil edilen bireylerin doğum ağırlığına göre sınıflandırmaları Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Doğum Ağırlığına Göre Sınıflandırmaları

Doğum ağırlığına göre bebeklerin %15,9'u(n=21) düşük doğum ağırlıklı, %66,7'si(n=88) normal doğum ağırlıklı, %17,4'ü(n=23) yüksek doğum ağırlıklı gruptaydı.

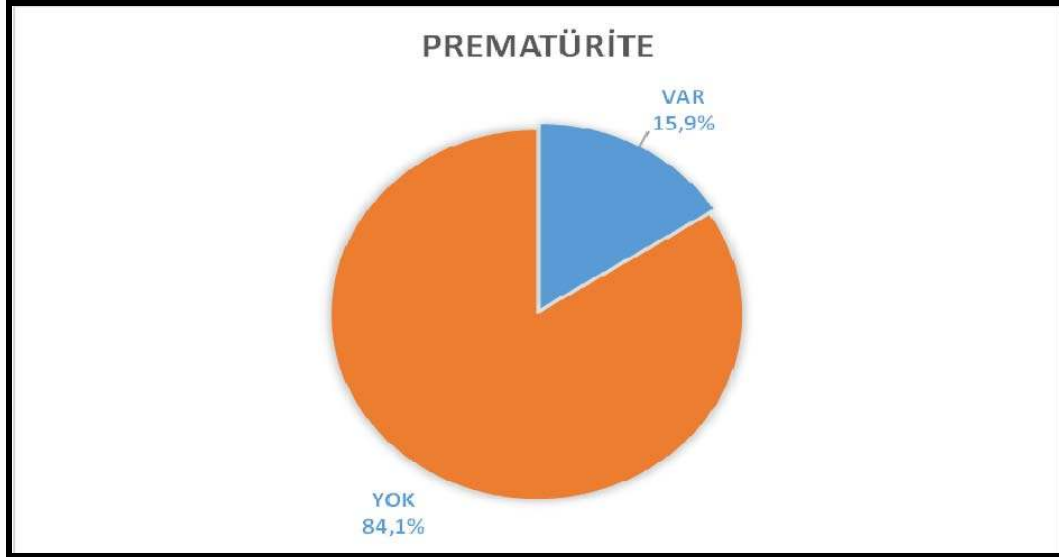
Araştırmaya dahil edilen bireylerin cinsiyete göre doğum ağırlığı sınıflandırmaları Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Cinsiyete Göre Doğum Ağırlığı Sınıflandırmaları

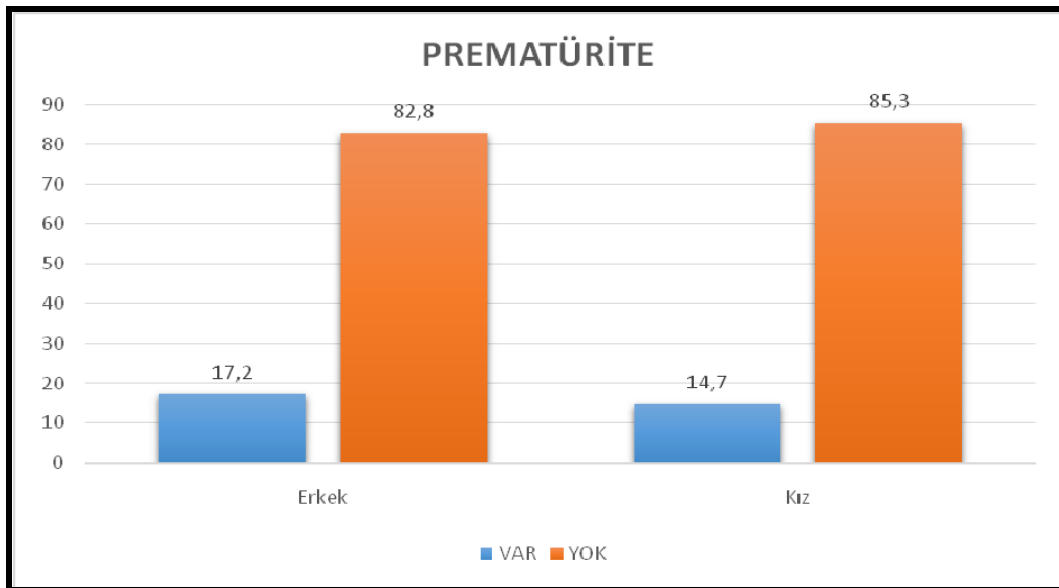
Cinsiyete göre doğum ağırlığı sınıflamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,205$). Erkeklerin %14,1'i ($n=9$) düşük doğum ağırlıklı, %62,5'i ($n=40$) normal doğum ağırlıklı, %23,4'ü ($n=15$) yüksek doğum ağırlıklı iken, kızların %17,6'sının ($n=12$) düşük doğum ağırlıklı, %70,6'sının ($n=48$) normal doğum ağırlıklı, %11,8'inin ($n=8$) yüksek doğum ağırlıklı olduğu gözlemlendi.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin doğum haftasına dikkate alındığında prematürite varlığına göre dağılımı Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Prematürite Varlığına Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerin %15,9’unda (n=21) prematürite varlığı tespit edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerde prematürite varlığının cinsiyete göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Prematürite Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerde prematürite varlığının cinsiyete göre dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,697$). Erkeklerin %17,2'sinin ($n=11$), kızların %14,7'sinin ($n=10$) doğum haftasına göre prematüre olduğu tespit edildi.

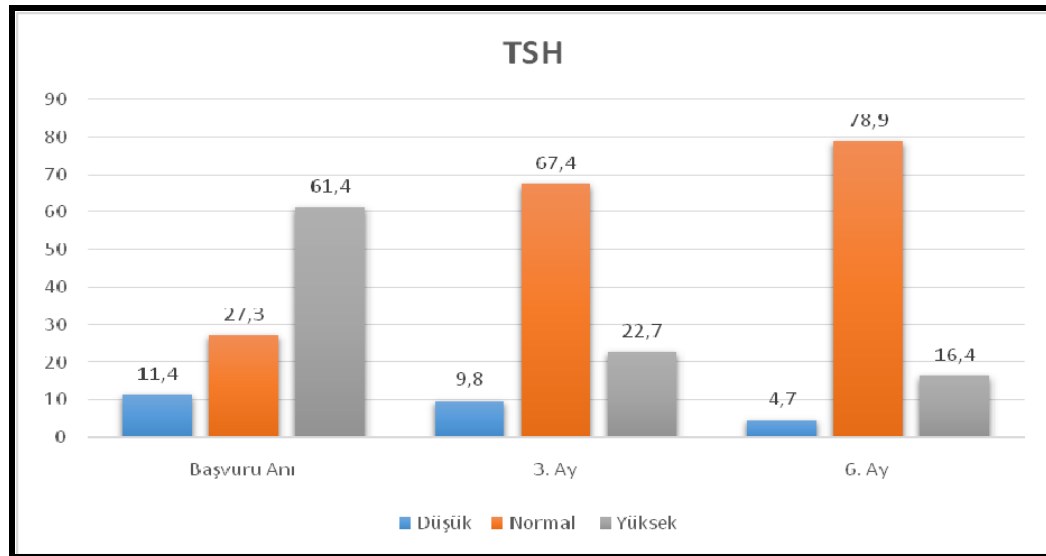
Araştırmaya dahil edilen bireylerin ortalama $25,9 \pm 12,2$ (En düşük=7, En yüksek=65) günlük iken sağlık kurumuna başvurduğu tespit edildi.

Hastaların başvuru anındaki, 3. aydaki ve 6. aydaki TSH ve T4 değerlerinin dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerlerinin Dağılımı

Değişken		Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek
TSH	Başvuru Anı	38,4	41,6	0,0	111,0
	3. Ay	5,1	12,7	0,0	100,0
	6. Ay	4,4	9,0	0,0	84,1
T4	Başvuru Anı	1,2	0,9	0,0	5,2
	3. Ay	1,4	0,5	0,0	4,1
	6. Ay	1,3	0,3	0,0	2,9

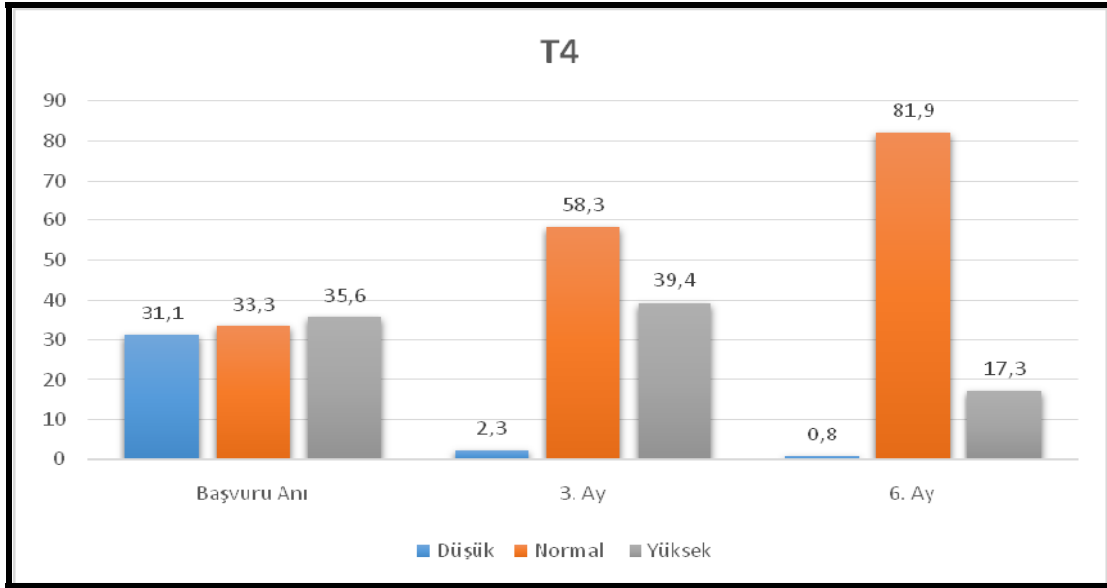
Hastaların başvuru anındaki, 3. aydaki ve 6. aydaki TSH değerlerinin kategorizasyonu Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH Değerlerinin Kategorizasyonu

Hastaların %27,3'ünün (n=36) başvuru anında, %67,4'ünün (n=89) 3. Ayda, %78,9'unun (n=101) 6. Ayda TSH değerleri normal aralıkta saptandı.

Hastaların başvuru anındaki, 3. aydaki ve 6. aydaki T4 değerlerinin kategorizasyonu Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki T4 Değerlerinin Kategorizasyonu

Hastaların %33,3'ünün (n=44) başvuru anında, %58,3'ünün (n=77) 3. Ayda, %81,9'unun (n=104) 6. Ayda T4 değerleri normal aralıkta saptandı.

Hastaların başvuru anındaki, 3. aydaki ve 6. aydaki TSH ve T4 değerlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

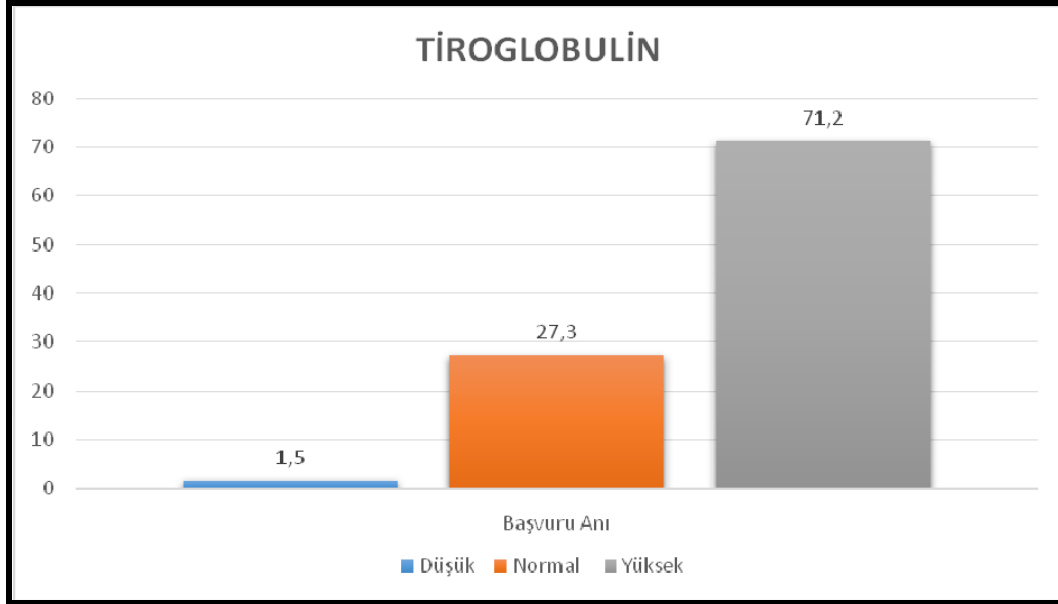
Tablo 10. Hastaların Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Değişken		Cinsiyet				P Değeri
		Kız		Erkek		
		Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	
TSH	Başvuru Anı	42,2±42,0	0,0-100,0	34,3±41,2	0,0-111,0	0,280
	3. Ay	7,2±±17,2	0,0-100,0	3,0±3,6	0,0-18,0	0,055
	6. Ay	5,9±12,2	0,1-84,1	2,9±2,8	0,0-16,5	0,058
T4	Başvuru Anı	1,2±0,9	0,0-4,6	1,2±0,9	0,1-5,2	0,983
	3. Ay	1,4±0,5	0,5-4,1	1,4±0,4	0,0-2,2	0,926
	6. Ay	1,2±0,3	0,8-2,2	1,3±0,4	0,0-2,9	0,330

Cinsiyete göre hastaların başvuru anındaki, 3. aydaki, 6. aydaki ve ilaç kesim anındaki TSH ve T4 değerleri anlamlı düzeyde farklı değildi (Sırasıyla $p=0,280$, $p=0,055$, $p=0,058$, $p=0,983$, $p=0,926$ ve $p=0,330$).

Hastaların başvuru anındaki tiroglobulin ortalaması $170,9 \pm 111,0$ (En düşük=0,2, En yüksek=300,0) olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyete göre tiroglobulin ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,282$). Erkeklerin başvuru anındaki tiroglobulin ortalaması $181,7 \pm 108,3$ (En düşük=0,8, En yüksek=300,0) iken kızların başvuru anındaki tiroglobulin ortalaması $160,8 \pm 113,4$ (En düşük=0,2, En yüksek=300,0) olarak hesaplandı.

Hastaların başvuru anındaki tiroglobulin değerlerinin kategorizasyonu Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. Hastaların Başvuru Anındaki Tiroglobulin Değerlerinin Kategorizasyonu

Başvuru anında hastaların %1,5’inin (n=2) tiroglobulin değeri düşük, %27,3’ünün (n=36) normal, %71,2’sinin (n=94) ise yüksek tespit edildi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların şikayet ve fizik muayenedeki bulgularının dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

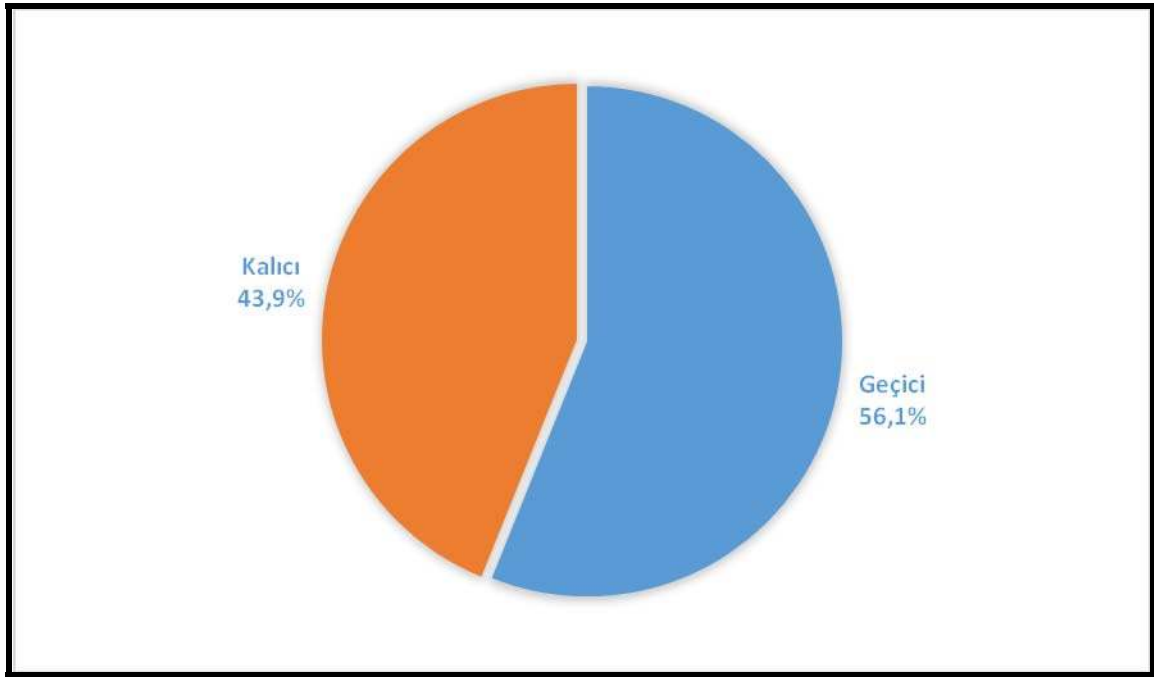
Tablo 11. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Şikayet ve Fizik Muayenedeki Bulgularının Dağılımı

Semptom ve Bulgu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sarılık	22	56,4
Ek Anomali	5	12,8
Kabızlık	3	7,7
Herni	3	7,7
Down Sendormu	2	5,1
Diğer *	4	10,3
Total	39	100,0

* Hipotoni, İshal, Huzursuzluk, Kaba Sesli Ağlama

Semptomu olan doğuştan hipotiroidili hastaların %56,4'ünün (n=22) sarılık, %12,8'inin (n=5) ek anomali, %7,7'sinin (n=3) kabızlık, %7,7'sinin (n=3) herni, %5,1'inin (n=2) down sendromu, %10,3'ünün de (n=4) hipotoni, ishal, huzursuzluk, kaba sesli ağlama gibi diğer semptom ve bulguları bulunmaktaydı.

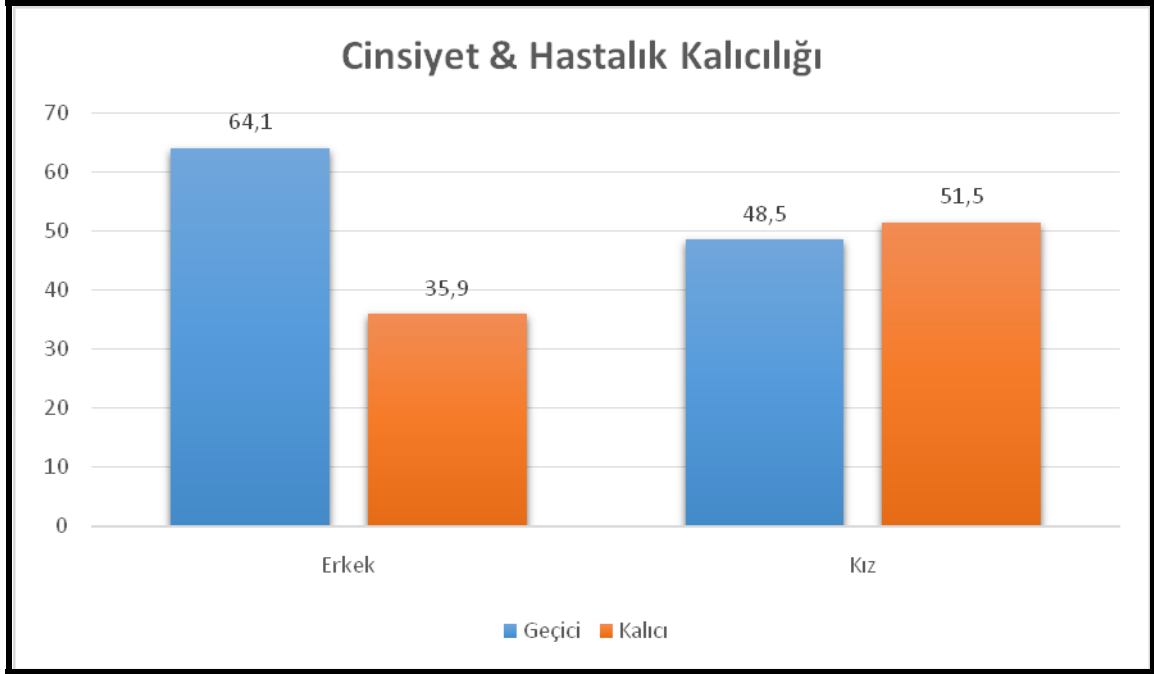
Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerin hastalıklarının %56,1'i (n=74) geçici iken, %43,9'u (n=58) kalıcı olarak tespit edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin cinsiyete göre geçici ve kalıcı olma durumunun dağılımı Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Cinsiyete Göre Geçici ve Kalıcı Olma Durumunun Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin cinsiyete göre geçici ve kalıcı olma durumları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,072$). Erkeklerin %35,9’unun ($n=23$), kızların %51,5’inin ($n=35$) hastalığının kalıcı olduğu görüldü.

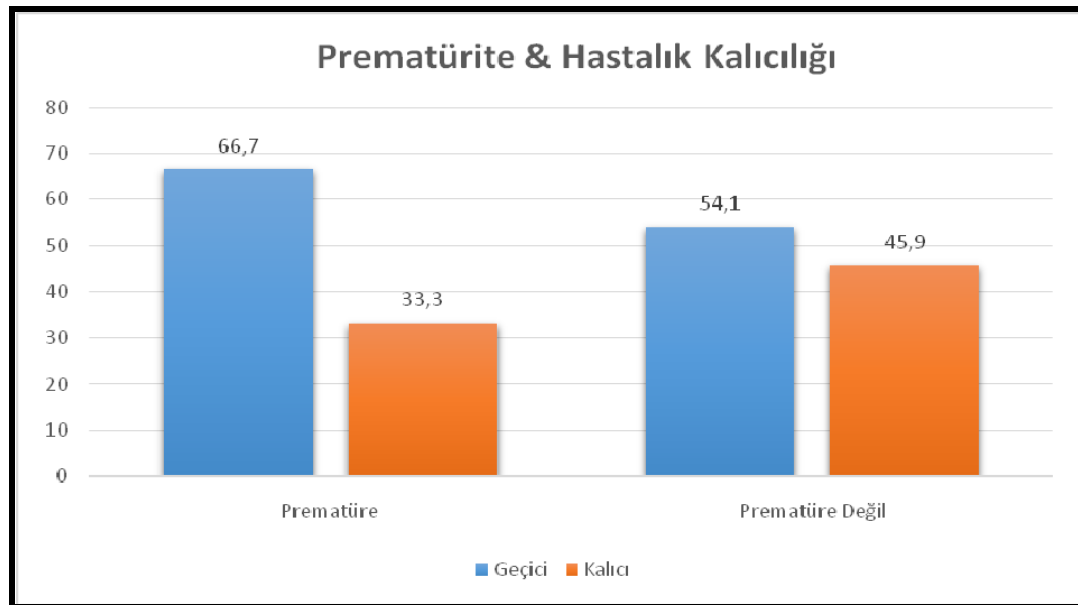
Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre boy ve kilolarının dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Boy ve Kilolarının Dağılımı

Değişken	Kalıcı & Geçici				P Değeri
	Geçici		Kalıcı		
	Ortalama±SD	En Düşük – En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük – En Yüksek	
Doğum Boyu	49,8±3,7	40,0-58,0	50,2±2,3	45,0-55,0	0,489
Doğum Ağırlığı	3345,5±872,3	1260,0-5030,0	3234,7±505,6	2300,0-4360,0	0,391

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre doğum boy ve kiloları anlamlı düzeyde farklı değildi (Sırasıyla p=0,489 ve p=0,391).

Araştırmaya dahil edilen bireylerde prematüritenin doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna etkisinin dağılımı Şekil 13’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Prematüritenin Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Etkisinin Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerde prematüritenin doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı tespit edildi ($p=0,286$). Prematüre bireylerin %66,7'si ($n=14$) geçici, %33,3'ü ($n=7$) kalıcı doğuştan hipotiroidili iken, prematüre olmayan bireylerin %54,1'i ($n=60$) geçici, %45,9'u ($n=51$) da kalıcı doğuştan hipotiroidili gruptaydı.

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre başvuru anında ilaç kullanım durumunun dağılımı Tablo13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Başvuru Anında İlaç Kullanım Durumunun Dağılımı

Başvuru Anında İlaç Kullanımı	Kalıcı & Geçici				P Değeri
	Geçici		Kalıcı		
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	
Hayır	22	29,7%	23	39,7%	0,232
Evet	52	70,3%	35	60,3%	
Toplam	77	100,0%	58	100,0%	

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre başvuru anında ilaç kullanım durumunun anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi ($p=0,232$).

Araştırmaya dahil edilen hastalarda doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre şikayet ve fizik muayenedeki bulgularının dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Şikayet ve Fizik Muayenedeki Bulgularının Dağılımı

Semptom ve Bulgu	Kalıcı & Geçici				P Değeri
	Geçici		Kalıcı		
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	
Sarılık	18	72,0%	4	28,6%	0,093
Kabızlık	1	4,0%	2	14,3%	
Down Sendormu	0	0,0%	2	14,3%	
Herni	2	8,0%	1	7,1%	
Ek Anomali	2	8,0%	3	21,4%	
Diğer *	2	8,0%	2	14,3%	

*Hipotoni, İshal, Huzursuzluk, Kaba Sesli Ağlama

Araştırmaya dahil edilen hastalarda doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre şikayet ve fizik muayenedeki bulgularının anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi ($p=0,093$). Her iki grupta da en yüksek oranda semptom ve bulgu sarılıktı.

Araştırmaya dahil edilen bireylerde saptanan doğuştan hipotiroidinin geçici ve kalıcı olma durumuna göre başvuru anında çocuğun kaç günlük olduğu, ilaç başlama dozu, başvuru anındaki, 3. aydaki ve 6. aydaki TSH ve T4 değerleri, başvuru anındaki tiroglobulin değerleri ile idrarda atılan iyot miktarının dağılımı Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerde Saptanan Doğuştan Hipotiroidinin Geçici ve Kalıcı Olma Durumuna Göre Başvuru Anında Çocuğun Kaç Günlük Olduğu, İlaç Başlama Dozu, Başvuru Anındaki, 3. Aydaki ve 6. Aydaki TSH ve T4 Değerleri, Başvuru Anındaki Tiroglobulin Değerleri ile İdrarda Atılan İyot Miktarının Dağılımı

Değişken	Kalıcı & Geçici				P Değeri
	Geçici		Kalıcı		
	Ortalama±SD	En Düşük – En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük – En Yüksek	
Başvuru Anındaki Yaş(Gün)	26,3±12,5	10,0-65,0	25,6±12,0	7,0-60,0	0,759
Başvuru TSH	33,2±39,0	0,0-100,0	45,0±44,2	0,0-111,0	0,105
3 Aylık TSH	2,3±2,7	0,0-18,0	8,8±18,3	0,0-100,0	0,003
6 Aylık TSH	2,4±1,9	0,3-9,8	7,1±13,2	0,0-84,1	0,004
Başvuru T4	1,2±,8	0,0-4,6	1,2±1,0	0,1-5,2	0,921
3 Aylık T4	1,4±,3	0,7-2,6	1,3±0,6	0,0-4,1	0,030
6 Aylık T4	1,3±0,3	0,8-2,9	1,3±0,4	0,0-2,6	0,629
Başvuru Tiroglobulin	228,5±83,6	22,6-300,0	97,5±97,9	0,2-300,0	0,000
İdrarda İyot Miktarı	671,1±916,6	20,6-4350,0	167,2±113,5	69,0-646,0	0,004
İlaç Başlama Dozu	10,2±3,0	4,0-15,0	11,1±3,1	5,0-15,0	0,106

Kalıcı doğuştan hipotiroidili bireylerin 3. aydaki ve 6. aydaki TSH değerlerinin ortalaması geçicilerden anlamlı düzeyde yüksekti (Sırasıyla p=0,003 ve p=0,004). Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerin 3. aydaki T4, başvuru anındaki tiroglobulin ve idrarda atılan iyot miktarı anlamlı düzeyde daha yüksekti (Sırasıyla p=0,030, p=0,000).

ve $p=0,004$). Bebeğin kaç günlük olduğu, başvuru anındaki TSH ve T4 düzeyi, 6. aydaki T4 düzeyi ve ilaç başlama dozu, doğuştan hipotiroidinin kalıcı, geçici olmasına göre anlamlı düzeyde değişmemektedir (Sırasıyla $p=0,759$, $p=0,105$, $p=0,921$, $p=0,629$ ve $p=0,106$).

Kalıcı doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı

Etyoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Agenezi	24	41,4
Hipoplazi	16	27,6
Ektopi	7	12,1
Dishormonogenezis	5	8,6
Hemiagenezis	4	6,9
Santral	2	3,4
Total	58	100,0

Cinsiyete göre kalıcı doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Cinsiyete Göre Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı

Etyoloji	Cinsiyet				P Değeri
	Kız		Erkek		
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	
Agenezi	16	45,7%	8	34,8%	0,043
Hipoplazi	6	17,1%	10	43,5%	
Ektopi	6	17,1%	1	4,3%	
Dishormonogenezis	3	8,6%	2	8,7%	
Hemiagenezis	4	11,4%	0	0,0%	
Santral	0	0,0%	2	8,7%	
Toplam	35	100,0%	23	100,0%	

Cinsiyete göre kalıcı doğuştan hipotiroidili çocukların etyolojileri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p=0,043$). Kızlarda etyolojisi agenezi, ektopi ve hemiagenezis olanlar, erkeklerde ise etyolojisi hipoplazi ve santral hipotiroidisi olanlar daha yüksek oranda tespit edildi.

Kalıcı doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin başvuru anında kaç günlük olmalarına göre dağılımı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Kalıcı Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Başvuru Anında Kaç Günlük Olmalarına Göre Dağılımı

Etiyoloji	Başvuru Tarihindeki Yaş (Gün)				P Değeri
	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	
Agenezi	24,3	12,0	7,0	50,0	0,362
Hipoplazi	27,8	15,0	8,0	60,0	
Ektopi	28,0	9,7	20,0	46,0	
Dishormonogenezis	17,0	5,6	10,0	24,0	
Hemiagenezis	29,5	6,8	22,0	38,0	
Santral	30,5	6,4	26,0	35,0	

Kalıcı doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojisinin başvuru anındaki gün olarak yaşa anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı tespit edildi ($p=0,362$).

Geçici doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı

Etiyoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
İyot Yüksekliği	39	52,7
İyot Düşüklüğü	23	31,1
Prematürite	12	16,2
Total	74	100,0

Cinsiyete göre geçici doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Cinsiyete Göre Geçici Doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı

Etiyoloji	Cinsiyet				P Değeri
	Kız		Erkek		
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	
İyot Yüksekliği	15	45,5%	24	58,5%	0,226
İyot Düşüklüğü	10	30,3%	13	31,7%	
Prematürite	8	24,2%	4	9,8%	
Toplam	33	100,0%	41	100,0%	

Cinsiyete göre geçici doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,226$).

Geçici doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojilerinin başvuru anında kaç günlük olmalarına göre dağılımı Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Geçici doğuştan Hipotiroidili Çocukların Hastalık Etiyolojilerinin Başvuru Anında Kaç Günlük Olmalarına Göre Dağılımı

Etiyoloji	Başvuru Tarihindeki Yaş (Gün)				P Değeri
	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	
İyot Yüksekliği	23,9	9,6	11,0	52,0	0,077
İyot Düşüklüğü	24,9	11,2	10,0	50,0	
Prematürite	36,5	18,3	12,0	65,0	

Geçici doğuştan hipotiroidili çocukların hastalık etyolojisinin başvuru anındaki gün olarak yaşa anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı tespit edildi ($p=0,077$).

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde başvuru anında ve ilaç kesimindeki tiroglobulin, TSH ve T4 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde Başvuru Anında ve İlaç Kesimindeki Tiroglobulin, TSH ve T4 Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	P Değeri
Başvurudaki Tiroglobulin	228,5	83,6	22,6	300,0	0,000
İlaç Kesimindeki Tiroglobulin	35,5	19,5	4,2	88,0	
Başvurudaki TSH	33,2	39,0	,0	100,0	0,000
İlaç Kesimindeki TSH	2,6	1,2	,9	5,4	
Başvurudaki T4	1,2	,8	,0	4,6	0,202
İlaç Kesimindeki T4	1,3	,2	,9	1,9	

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde başvuru anındaki tiroglobulin ve TSH ortalaması, ilaç kesimindeki değerlerden anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$). Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde başvuru anındaki T4 ortalaması ile ilaç kesimindeki T4 ortalaması arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,202$).

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde etyolojiye göre ilaç kesim yaşının karşılaştırılması Tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 23. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde Etiyolojiye Göre İlaç Kesim Yaşının Karşılaştırılması

Etyoloji	İlaç Kesim Yaşı (Gün)				P Değeri
	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	
İyot Yüksekliği	280,0	256,8	60,0	1080,0	0,001
İyot Düşüklüğü	527,9	259,0	90,0	1080,0	
Prematürite	395,8	282,2	80,0	950,0	

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde etyolojiye göre ilaç kesim yaşı anlamlı düzeyde değişmekteydi ($p=0,001$). Etiyolojisinde iyot düşüklüğü olan bireylerin ilaç kesim yaşı en ileriydi.

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde ilacın kesildiği dönemki TSH, T4, tiroglobulin ve hastanın kaç günlük olduğunun dağılımı Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İlacın Kesildiği Dönemki TSH, T4, Tiroglobulin ve Hastanın Kaç Günlük Olduğunun Dağılımı

İlaç Kesiminde	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek
TSH	2,6	1,2	0,9	5,4
T4	1,3	0,2	0,9	1,9
Tiroglobulin	35,5	19,5	4,2	88,0
Yaş(Gün)	377,1	280,8	60,0	1080,0

Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde ilacın kesildiği dönemki TSH, T4, tiroglobulin ve hastanın kaç günlük olduğunun cinsiyete göre dağılımı Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İlacın Kesildiği Dönemki TSH, T4, Tiroglobulin ve Hastanın Kaç Günlük Olduğunun Cinsiyete Göre Dağılımı

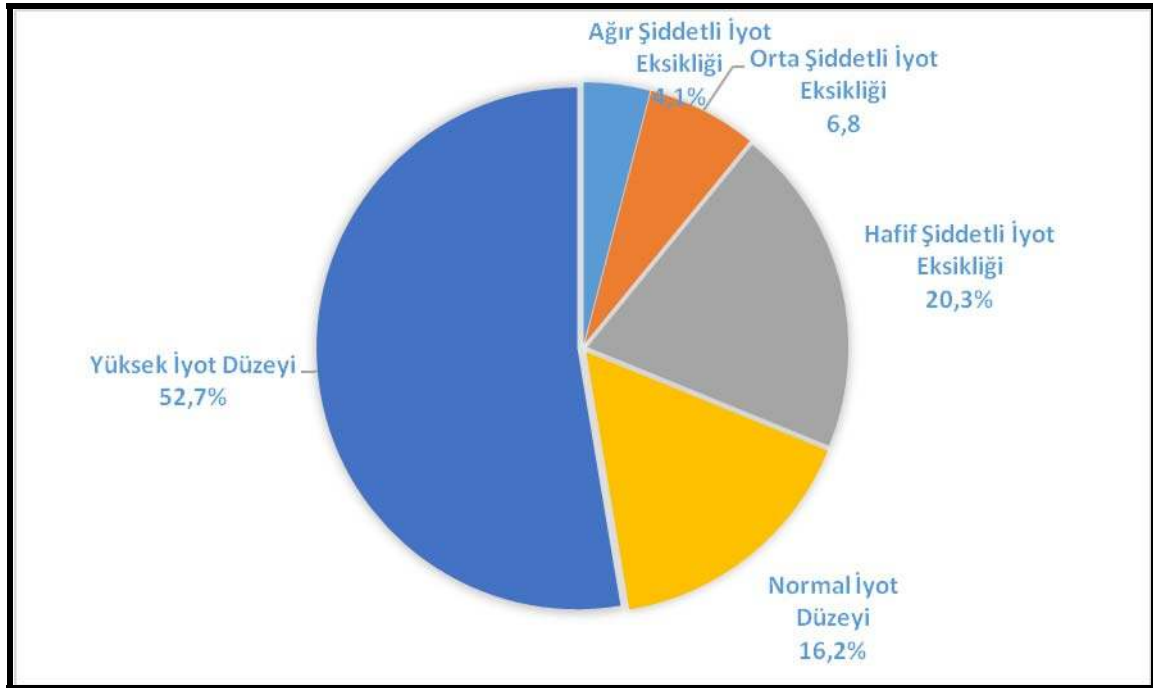
İlaç Kesiminde	Cinsiyet				P Değeri
	Kız		Erkek		
	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	
TSH	2,7±1,3	0,9-5,4	2,6±1,0	0,9-5,4	0,790
T4	1,3±0,2	1,0-1,6	1,3±0,2	0,9-1,9	0,555
Tiroglobulin	37,7±20,1	4,2-82,0	33,7±19,1	9,0-88,0	0,392
Yaş(Gün)	365,8±315,7	60,0-1080,0	386,5±252,3	75,0-1080,0	0,756

Cinsiyete göre geçici doğuştan hipotiroidili bireylerin ilaç kesimindeki TSH, T4, tiroglobulin ve kaç günlük olduğu arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Sırasıyla p=0,790, p=0,555, p=0,392 ve p=0,756).

Geçici doğuştan hipotiroidili hastaların idrarda atılan iyot ortalamaları 529,2±810,3 (En düşük=20,6, En yüksek=4350,0) olarak tespit edildi. Cinsiyete göre hastaların idrarda atılan iyot ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p=0,889). Erkeklerin idrardaki iyot düzeyi ortalaması 540,1±784,1 (En düşük=20,6, En

yüksek=3813,0) iken kızların idrardaki iyot düzeyi ortalaması $517,7 \pm 845,1$ (En düşük=23,0, En yüksek=4350,0) olarak hesaplandı.

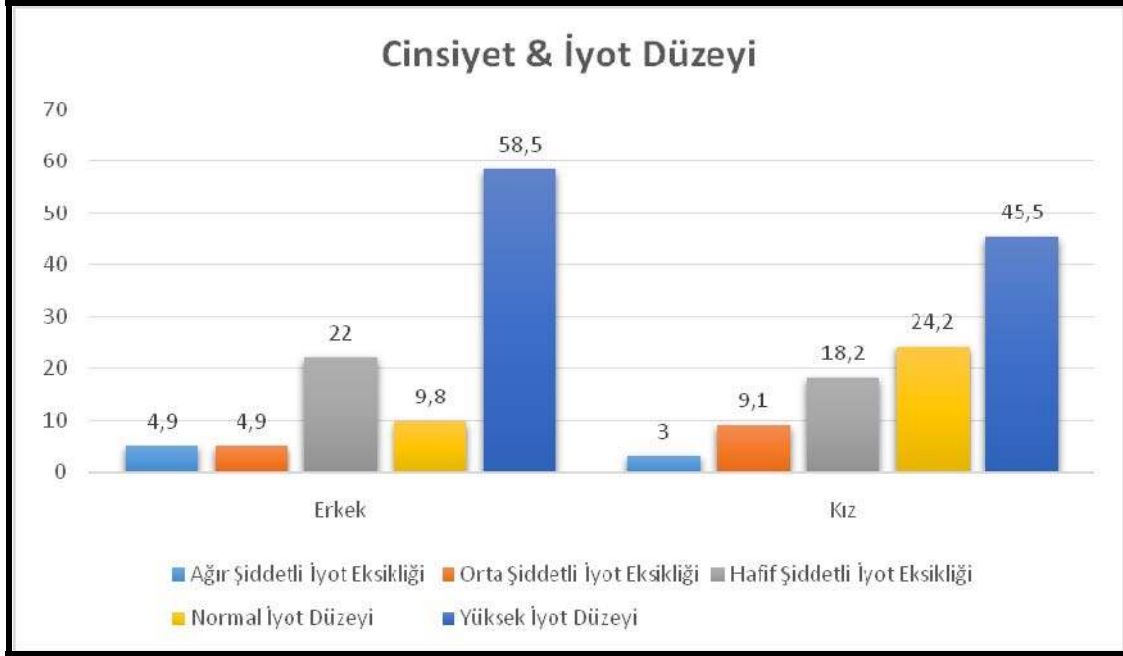
Geçici doğuştan hipotiroidili bireylerde iyot düzeylerinin dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Bireylerde İyot Düzeylerinin Dağılımı

Geçici doğuştan hipotiroidili hastaların %52,7'sinin (n=39), iyot düzeyi yüksek, %16,2'sinin (n=12) normal olup, %20,3'ünde (n=15) hafif, %6,8'inde (n=5) orta, %4,1'inde (n=3) ağır derecede iyot eksikliği tespit edildi.

Geçici doğuştan hipotiroidili hastaların idrarda atılan iyot düzeylerinin cinsiyete göre dağılımları Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Geçici Doğuştan Hipotiroidili Hastaların İdrarda Atılan İyot Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımları

Hastalarda cinsiyete göre idrarda atılan iyot düzeyleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,445$).

Araştırmaya dahil edilen hastalarda tiroid ultrasonografide saptanan tiroid volümlerinin dağılımı Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Tiroid Ultrasonografide Saptanan Tiroid Volümlerinin Dağılımı

Değişken	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek
Tiroid	0,6	0,3	0,2	2,1
Sağ Lob	0,3	0,2	0,1	1,4
Sol Lob	0,3	0,2	0,1	0,7
Tiroit SDS (Standart Sapma Skoru)	-0,5	1,2	-2,2	1,96

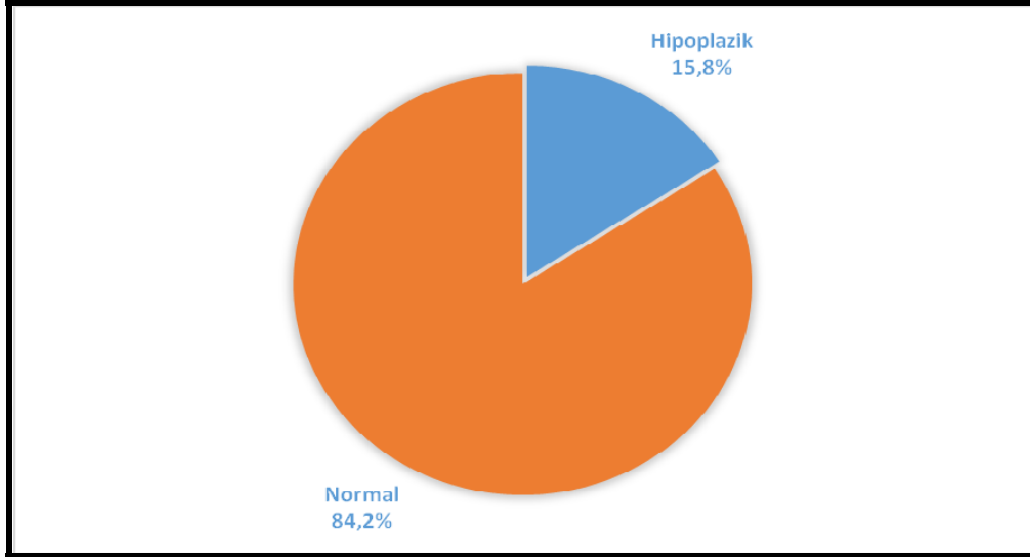
Araştırmaya dahil edilen hastalarda tiroid ultrasonografide saptanan tiroid volümlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Araştırmaya Dahil Edilen Hastalarda Tiroid Ultrasonografide Saptanan Tiroid Volümlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Değişken	Cinsiyet				P Değeri
	Kız		Erkek		
	Ortalama ±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama ±SD	En Düşük- En Yüksek	
Tiroid	0,6±0,4	0,2-2,1	0,6±0,3	0,2-1,2	0,967
Sağ Lob	0,3±0,2	0,1-1,4	0,3±0,2	0,1-0,8	0,887
Sol Lob	0,3±0,2	0,1-0,7	0,3±0,2	0,1-0,6	0,913
Tiroid SDS (Standart Sapma Skoru)	-0,6±1,2	-2,2-1,9	-0,5±1,2	-2,2-1,9	0,606

Araştırmaya dahil edilen hastalarda tiroid ultrasonografide saptanan tüm tiroid, sağ lob, sol lob volümlerinin ve tiroid standart sapma skorunun cinsiyete göre dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Sırasıyla p=0,967, p=0,887, p=0,913 ve p=0,606).

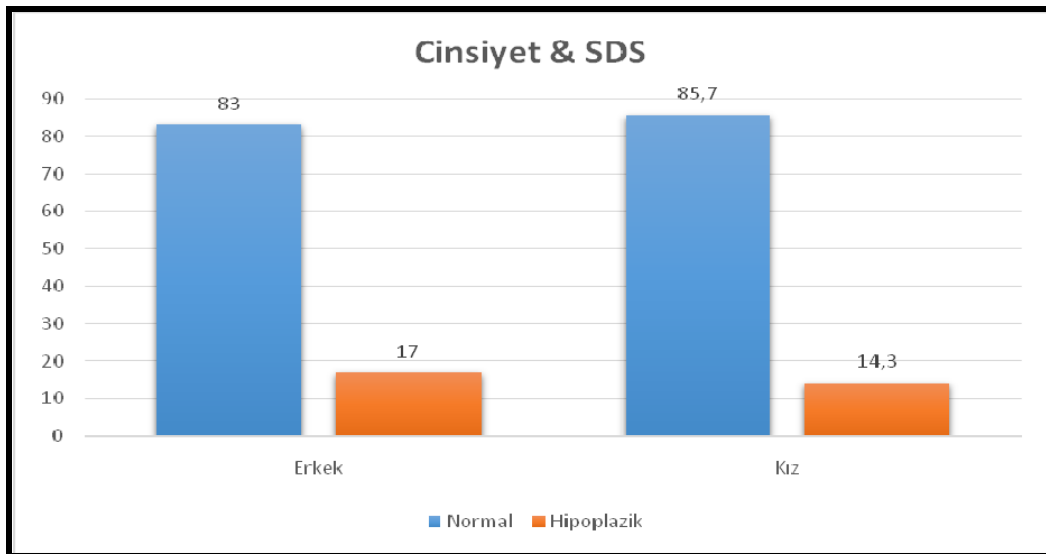
USG bakılan bireylerin Tiroid standart sapma skoruna göre dağılımı Şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16. USG Bakılan Bireylerin Tiroid Standart Sapma Skoruna Göre Dağılımı

USG bakılan bireylerin Tiroid standart sapma skoruna göre tiroid dokularının %84,2’sinin (n=80) normal, %15,8’inin (n=15) hipoplazik olduğu tespit edildi.

USG bakılan bireylerde cinsiyete göre tiroid standart sapma skoru dağılımı Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. USG Bakılan Bireylerde Cinsiyete Göre Tiroid Standart Sapma Skoru Dağılımı

Cinsiyete göre Tiroid standart sapma skoru dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,720$). Erkeklerin %17,0'ı ($n=9$), kızların %14,3'ü ($n=6$) tiroid SDS değerlerine göre hipoplazikti.

USG bakılan bireylerin gruplara göre Tiroid volüm ve standart sapma skoruna göre dağılımı Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. USG Bakılan Bireylerin Gruplara Göre Tiroid Volüm ve Standart Sapma Skoruna Göre Dağılımı

Değişken	Grup				P Değeri
	Geçici		Kalıcı		
	Ortalama ±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama ±SD	En Düşük- En Yüksek	
USG Tiroid Hacmi	0,7±0,3	0,2-1,3	0,4±0,5	0,2-2,1	0,008
USG Tiroid Sağ Lob Hacmi	0,3±0,2	0,1-0,8	0,2±0,3	0,1-1,4	0,045
USG Tiroid Sol Lob Hacmi	0,3±0,1	0,1-0,7	0,2±0,2	0,1-0,7	0,002
USG Tiroid Hacmi SDS	-0,3±1,1	-1,9-2,0	-1,4±1,4	-2,3-1,9	0,000

USG bakılan bireylerde kalıcı doğuştan hipotiroidili grupta tüm, sağ ve sol lob tiroid volümü ile tiroid standart sapma skoru anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi (Sırasıyla $p=0,008$, $p=0,045$, $p=0,002$ ve $p=0,000$).

Araştırmaya dahil edilen doğuştan hipotiroidili hastalarda sayısal değerlerin başlangıç ilaç dozu ile korelasyonları Tablo 29’da belirtilmiştir.

Tablo 29. Araştırmaya Dahil Edilen Doğuştan Hipotiroidili Hastalarda Sayısal Değerlerin Başlangıç İlaç Dozu İle Korelasyonları

Değişken	Başlangıç İlaç Dozu	
	P Değeri	r Değeri
Doğum Boyu	0,773	-0,025
Doğum Ağırlığı	0,058	-0,165
Başvuru Anı TSH	0,000	0,458
Başvuru Anı T4	0,006	-0,238
Başvuru Anı Tiroglobulin	0,392	0,075
3. Ay TSH	0,878	0,013
3. Ay T4	0,546	-0,053
6. Ay TSH	0,494	0,061
6. Ay T4	0,283	0,096
Başvuru Anındaki Yaş (Gün)	0,163	-0,122
İdrar İyot Düzeyi	0,124	-0,153
USG Tiroid Hacmi	0,092	0,174
USG Tiroid Sağ Lob Hacmi	0,176	0,140
USG Tiroid Sol Lob Hacmi	0,054	0,199
USG Tiroid Hacmi SDS	0,073	0,185

Hastaların başvuru anındaki TSH değerleri ile ilaç başlama dozu arasında pozitif yönde, anlamlı, lineer, orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,000$, $r=0,458$). Hastaların başvuru anındaki T4 değerleri ile ilaç başlama dozu arasında negatif yönde, anlamlı, lineer, zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,006$, $r=-0,238$). Bireylerin doğum boyu, doğum ağırlığı, 3. ve 6. aydaki TSH ve T4 değerleri, başvuru anındaki yaşları, idrarda atılan iyot düzeyleri, USG’deki tiroid, sağ lob ve sol lob hacimleri ve SDS değerleri ile ilaç başlama dozu arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla $p=0,773$, $p=0,058$, $p=0,392$, $p=0,878$, $p=0,546$, $p=0,494$, $p=0,283$, $p=0,163$, $p=0,124$, $p=0,092$, $p=0,176$, $p=0,054$ ve $p=0,073$).

5.TARTIŞMA

Doğuştan hipotiroidi (DH), yenidoğan döneminde en sık rastlanan endokrinolojik problemidir. Tedavisi kolay, ucuz ve güvenilir olmasına rağmen tedavi edilmediğinde mental retardasyon, ataksi, spastik displeji, hipotoni, strabismus, öğrenme güçlükleri ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekellere yol açabilir. Bu yüzden erken tanı konulup tedavi başlanması önemlidir (6,53,130). Yenidoğan tarama programları öncesinde klinik tanı alan DH insidansı 1/7000 ile 1/10000 aralığında iken (131), tarama programları sonrasında bu oranlar dünya genelinde 1/2000 ile 1/4000 olarak rapor edilmiştir (14). ABD’de 1987’de 1/4094 olan doğuştan hipotiroidi insidansı 2002 de 1/2372 olarak rapor edilmiştir (132). Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi’nin yaptığı tarama çalışmalarında 1/2700 gibi yüksek rakamların bulunması ülkemizde sorunun önemini ortaya koymaktadır (114). Bu çalışmada, Gazinatep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine tarama programından yönlendirilen DH tanısı konulan olgularda kalıcı ve geçici DH prevelansının saptanması, etiyolojilerinin saptanması ve bu hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların belirlenmesi amaçlandı.

Doğuştan hipotiroidi, altta yatan neden ve hastalık periyodu açısından değerlendirildiğinde kalıcı ve geçici DH olarak iki ana alt gruba ayrılır. Kalıcı DH, tiroid bezinin gelişimsel bir kusuru olan tiroid disgenezisi veya TH üretim kusuru olan dishormonogenezis sonucu oluşur ve tedavi ömür boyu TH replasmanıdır (14). Geçici DH ise doğumda ve doğumu takip eden aylar hatta yıllar sürebilen tiroid hormon eksikliğinin zamanla düzelmesi ve TH sentezinin normalleşmesi ile karakterize bir durumdur. Geçici DH’nin başlıca nedenleri iyot yetersizliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentayı geçebilen maternal Tiroid Stimulan Hormon (TSH) reseptör antikorları, annenin radyoaktif iyoda veya antitiroid ilaçlara maruz kalması ve prematüritedir (13-15). Gaudino ve arkadaşları (94); 79 DH’li hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların % 32’sinde geçici, % 68’inde kalıcı DH tespit etmişlerdir.

İran’da yapılan bir çalışmada ise Hashemipour ve arkadaşları (133) geçici DH oranını % 40 olarak rapor etmişlerdir. Tamam ve arkadaşlarının (134) Türkiye’de yaptıkları 182 hastayı kapsayan çalışmalarında % 70 kalıcı DH, % 30 oranında ise geçici DH saptanmıştır. Korzeniewski ve arkadaşlarının (135) 72 DH olgusunu içeren çalışmasında (2003-2007) geçici DH oranı %25 saptanmıştır. Mitchel ve arkadaşlarının (136) İngiltere’de 2001-2004 yılları arasında yaptıkları bölgesel bir çalışmada geçici hipotiroidinin oranını %28 bulmuştur. Kemper ve arkadaşlarının (137) 2001-2006 arasında 700 DH olgusunu içeren çalışmasında ise geçici hipotiroidi oranı %38 olarak bulunmuştur. Ünüvar ve arkadaşlarının (138) İzmir’de yaptığı, 1997-2007 yılları arasında başvuran 122 DH olgusunu içeren çalışmada geçici hipotiroidi oranı %23,7 olarak bulunmuştur. Günbey’in (139) çalışmasında araştırmaya dahil edilen 71 hastanın; %46,4’ü kalıcı, 43,7’si geçici DH’li hastalar idi. Türkiye’de yapılan ve 48 hastayı kapsayan bir diğer çalışmada ise kalıcı DH oranı % 47,8, geçici DH oranı % 52,2 olarak tespit edilmiştir (140). Işıklar’ın (141) araştırmasında tüm olguların %50’si geçici DH, %30’u kalıcı DH ve %20’si belirsiz olarak değerlendirildi. Yanmaz’ın (142) araştırmasında hastaların %41,5’i kalıcı, %58,5’i ise geçici konjenital hipotiroidili saptandı. Bizim araştırmamızda ise vakaların %43,9’u kalıcı iken, %56,1’i geçici gruptaydı. Literatürde genel olarak kalıcı hipotiroidi oranları daha yüksek olmakla beraber, Bezen’in, Yanmaz’ın ve Işıklar’ın araştırmasıyla uyumlu olarak araştırmamızda geçici hipotiroidi oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Yeterli iyot düzeyine sahip ülkelerde kalıcı doğuştan hipotiroidi nedeni %85 oranda tiroid disgenezisidir (agenezi, hipoplazi, ektopi). Kalan %15’i ise dishormonogenezis veya tiroid hormonlarının periferik transport, metabolizma ve etkisindeki kusurlara bağlıdır (14,16). Günbey’in (139) araştırmasında Kalıcı DH grubunda 19 hasta tiroid disgenezisi, 14 hasta ise tiroid dishormonogenezisi idi. Tiroid disgenezisi grubundaki hastaların 4’ü (%5,6) agenezi, 13’ü (%18,3) ektopi, 1’i (%1,4) hipoplazi, 1’i (%1,4) hemiagenezi idi. Yanmaz’ın (142) araştırmasında, kalıcı DH tanısı alan hastaların %34’ü tiroid disgenezileri grubundaydı. Bu hastaların %13,6’sı tiroid agenezisi, %13,6’sı tiroid hipoplazisi ve %6,8’i ektopik tiroid idi. Ayrıca hastaların %4,5’inde santral hipotiroidi, %4,5’inde prematürite, %15,9’unda dishormonogenezis saptanırken, %40,9’unda etyoloji aydınlatılamamıştır. Demirel’in (111) araştırmasında değerlendirdirilen 169 hastanın dağılımında vakaların etyolojik dağılımında %

39,1'inde hipoplazi, % 6,1'inde ektopi, %18,4'ünde agenezi, % 22,4'ünde dishormonogenezis saptanmıştır. Klett'in (143) araştırmasında doğuştan hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde tiroid displazisini %35-42, tiroid agenezisini % 22-42, dishormonogenezisi %24-36 olarak bulmuşlardır. Eugster ve arkadaşları (144) ektopiyi % 27, dishormonogenezisi % 36, agenezisi % 27 olarak bulmuşlardır. Seeherunvong ve arkadaşları (145); doğuştan hipotiroidinin etyolojik değerlendirilmesinde % 43 oranında atirozis, % 33 oranında ektopik tiroid, % 20 oranında tiroid hipoplazisi saptamışlardır. Unachak ve arkadaşları doğuştan hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde en sık tiroid disgenenezisini tespit etmişlerdir (%80,9). Dishormonogenezis oranını da % 18,9 olarak bulmuşlardır (94). Bizim araştırmamızda ise kalıcı doğuştan hipotiroidili bireylerin %41,4'ünün etyolojisi agenezi, %27,6'sının hipoplazi, %12,1'inin ektopi, %8,6'sının dishormonogenezis, %6,9'unun hemiagenezis, %3,4'ünün de santral hipotiroidi olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik taşımakta ve kalıcı doğuştan hipotiroidili hastalarda öncelikli etyolojinin tiroid disgenenezisi olduğunu göstermektedir.

Geçici hipotiroidi tiroid hormonlarının, doğumda tespit edilen ve hayatın ilk birkaç ayında veya birkaç yılında normale dönen, geçici eksikliği olarak tanımlanır. Hipotalamus-hipofiz aksının henüz olgunlaşmaması nedeniyle daha çok prematürelde karşımıza çıkmakla birlikte sağlıklı term infantlarda da görülebilir. Etiyolojisinde iyot eksikliği ön plandadır. İyot eksikliği olmayan ülkelerde prenatal-perinatal ve neonatal iyot yüklenmesi yanında immünolojik etkenler ön plana geçmektedir. Tanısal kriterlerin yetersiz olması nedeni ile doğumda kalıcı hipotiroididen ayrımı zordur. İnsidansı dünya genelinde, tanımında, tanısal kriterlerinde ve hipertirotropinemiden ayrımı konusundaki belirsizlikler nedeniyle farklılıklar gösterir (147). Geçici DH'nin görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Bunun başlıca nedeni ülkelerin iyot durumlarındaki farktır. İyot eksikliği dışında, gebelik (ileri anne yaşı ve ikiz gebelik) ve doğum özellikleri geçici DH sıklığına etki eden faktörler arasında yer alır (148). Yanmaz'ın araştırmasında geçici DH tanısı alan hastaların %14,5'inde iyot maruziyeti, %11,3'ünde izole TSH yüksekliği, %3,2'sinde annede antitiroid ilaç kullanımı, %9,7'sinde prematürite, %38,7'sinde dishormonogenezis etiyolojide saptanırken, %22,6'sında etiyoloji henüz aydınlatılamamıştır (142). Tamam ve arkadaşlarının (134) araştırmasında geçici doğuştan hipotiroidili hastaların etyolojik incelemesinde %

40'ında iyot eksikliği, % 24'ünde aşırı iyoda maruziyet olduğu saptanmış, %35'inde ise etyoloji belirlenememiştir. Bizim araştırmamızda ise geçici doğuştan hipotiroidili vakaların %52,7'si iyot yüksekliği, %31,1'i iyot düşüklüğü, %16,2'si de prematürite etyolojilidir. Geçici doğuştan hipotiroidili hastaların etyolojisinde araştırmalar arasında farklılıklar gözlenmektedir. Çoğu merkezde idrarda iyot çalışılmamasını bu farklılıklara örnek gösterebiliriz. Bu nedenle çok merkezli geniş serilerle idrarda iyot düzeyinde çalışıldığı araştırmalara ihtiyaç duyulmakta olduğu söylenebilir.

Yanmaz'ın araştırmasında (142) çalışmaya dahil edilenlerin %60,4'ü erkek, %39,6'sı kız hastalardan oluşmaktaydı. Erkek/kız oranı:1.52 idi. Işıklar'ın araştırmasında 2003-2012 yılları arasında DH tanısı ile izlenen olguların %46'sı kız %54'ü erkekti (141). Günbey'in araştırmasına dahil edilen hastaların, %49,3'ü kız, %50,7'si erkek idi (139). Bizim araştırmamızda ise vakaların %51,5'ini kızlar, %48,5'ini erkekler oluşturmaktaydı. Literatürde kalıcı doğuştan hipotiroidinin kızlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (149,150). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kız/erkek oranı geçici olgularda 0,68; kalıcı olgularda 1,2 bulunmuştur (134). Başka bir çalışmada ise kalıcı hipotiroidi olgularında 1,3 olarak bulunmuştur (151). Işıklar'ın araştırmasında kalıcı DH grubunda kız cinsiyet çoğunlukta iken, geçici ve belirsiz grupta erkek cinsiyet hakim olmasına karşın gruplar arasındaki fark istatistik öneme ulaşmamıştır (141). Demirel'in (111) araştırmasında kalıcı doğuştan hipotiroidi tanısı konulan olguların %41,6'sı kız %58,4'ü erkek idi. Erkek/Kız = 1.4 idi ancak kalıcı DH'li olgularda etyolojileri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi. Bizim araştırmamızda da cinsiyete göre kalıcı ve geçici olma arasında anlamlı düzeyde fark olmamasına rağmen kızların %51,5'i erkeklerin %35,9'u kalıcı gruptaydı. Vaka sayısı arttığında kalıcı grupta kızların anlamlı düzeyde daha fazla olacağı düşünülmektedir. Hanukoglu ve arkadaşları (152) dishormonogenetik gruba göre atiroidik grup ve disgenetik grupta kız oranının daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Devos (153) araştırmasında kız hastalarda ektopinin daha sık görüldüğünü söylemiş, ektopiye yol açan mutasyonların dişi embriyoda daha sık meydana geldiğini öne sürmüş ve bu konunun araştırılmaya açık bir konu olduğunu söylemiştir. Bizim araştırmamızda da kızlarda etyolojisi agenezi, ektopi ve hemiagenezis olanlar literatürdeki diğer araştırmalarla uyumlu olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Doğuştan hipotiroidinin semptomları hastalığa spesifik olmadığından tanı koymak güçtür; bu durum tarama programının önemini göstermektedir (154). DH'li bebeklerin yaklaşık %95'inde doğumda klinik bulgular yoktur, bunun nedeni maternal T4'ün bir kısmının plasentayı geçerek umbilikal kord T4 konsantrasyonunu %25-%50 civarında tutması sonucu hiç tiroid üretimi olmayan bebekte dahi semptomları silikleştirebilmesidir (155). DH'li bebekler sessiz, gece boyunca uyuyabilen, kabızlık problemleri olan kaba-kalın sesli ağlaması olan hastalardır. Hepatik glukoronil transferaz enziminin immatürasyonuna bağlı olarak 3 haftadan uzun süren uzamış sarılık sık görülür (14,156). Yenidoğan taraması ile tanı almış bebeklerde yapılan bir çalışmada en sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü, kabızlık, makroglossi, umbilikal herni, geniş fontaneller, kuru cilt ve hipotermi olarak bildirilmiştir (14,155). Fizik muayenede en sık gözlenen bulgular geniş arka fontanel, umbilikal herni, makroglossi ve soğuk cilttir. Yenidoğan döneminde guatr beklenmemekle birlikte Pendred Sendromunda palpe edilebilen guatr olabilir (157). Yenidoğan döneminden sonra tanı alan hastalarda ise sarılık, ödemli yüz, hipotoni, geniş arka fontanel, umbilikal herni, dolaşım problemi nedeniyle livedo retikularis ve soğuk cilt görülür (149). Doğumsal hipotiroidizmin klinik belirtileri içinde ayrıca 42 haftalıktan ileri gebelik, 4 kg'dan fazla doğum ağırlığı, ve doğumsal anomaliler de yer alır (158). Olguların %54'ünde X-ray'de femur epifizinin olmadığı görülmüştür (156). Yanmaz'ın (142) araştırmasında hastaların polikliniğe başvuru sebepleri sırasıyla kontrol amaçlı (%27,4), tarama testinde TSH yüksekliği (%27,4), down sendromu (%10,4), prematürite (%9,4), sarılık (%8,5), kabızlık (%8,5), büyüme gelişme geriliği (%4,7), fontanel erken kapanması (%1,8), yarı damak dudak (% 0,9) ve postmatürite (%0,9) idi. Semptomatik olan hastalarda en sık sarılık ve kabızlık şikayetleri bulunmaktaydı. Demirel'in (111) araştırmasında Olguların en sık bulgu ve belirtileri 0-1 ay arası bebeklerde uzamış sarılık, hipoaktivite, 1-3 ay arası bebeklerde uzamış sarılık, 3-6 ay arası bebeklerde hipoaktivite, hipotonisite, kabızlık, büyüme geriliği, 6-9 ay arası bebeklerde büyüme geriliği, 9-12 ay arası bebeklerde büyüme geriliği, kabızlık, 1 yaş üstü çocuklarda büyüme geriliği, kabızlık, uzamış sarılık olarak belirlendi. Tarım ve Yordam'ın (114) araştırmasında en sık bulgular sırası ile büyüme geriliği, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu saptanmıştır. Yüksel ve arkadaşlarının (159) araştırmasında en sık bulgular büyüme geriliği, kabızlık, konuşamama şeklindedir.

Darcan ve arkadaşlarının (151) araştırmasında en sık gözlenen bulgular konstipasyon, makroglossi ve sarılık idi. Havalı ve arkadaşları (160) en sık bulguları sırası ile genel olarak hipotiroid yüz, geniş ön fontanel, kabızlık, kaba deri, büyüme geriliği, zeka geriliği olarak bulmuşlar. Unachak ve arkadaşları (146) ilk üç ayda en sık bulunan bulgunun uzamış sarılık olduğunu rapor etmişlerdir. Günbey'in araştırmasında hastaların beşi, doğuştan hipotiroidi semptomu nedeni ile tiroid hormonları ölçülerek tanı konan hastalardı. Bu hastaların tümünde uzamış sarılık vardı. Taramadan yakalanan hastaların ise 21'inde tanı anında doğuştan hipotiroidi semptomu vardı. Bunların %28,5'inde sarılık, %1,6'sında kabızlık, %1,6'sında kalın sesli ağlama, %1,6'sında hem kabızlık hem sarılık vardı (139). DH'li 449 bebeğin incelendiği bir çalışmada, en sık uzamış sarılık semptomunun görüldüğü, onu sırası ile beslenme güçlüğü, letarji, umbilikal herni ve makroglossinin izlediği söylenmiştir (156). Bizim araştırmamızda da hem geçici hem de kalıcı grupta en sık semptomun sarılık olduğu görülmektedir. Genel başvuru anındaki şikayetlerin farklılığı hastaların başvuru dönemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Doğuştan hipotiroidi çeşitli malformasyon, hastalık ve sendromlarla bir arada görülebilir. En sık görülen malformasyon kardiyak anomaliler olmak üzere diğer doğumsal malformasyonların kontrol grubuna göre dört kat artmış olduğu ve eşlik eden doğuştan anomali prevalansının %8,4 olduğu bildirilmiştir (161). Dikensi saç, nörolojik anomaliler, yarı damak ve genitoüriner malformasyonlar da görülebilir (157, 161,162). Down sendromunda da DH insidansı artmış olarak bildirilmiştir (33). Fort ve arkadaşları (163) DH ile takip edilen Down sendromlu hastaların %72,7'sinde kalıcı, % 27,3'ünde ise geçici DH tespit etmişlerdir. Aynı zamanda Down sendromlu bebeklerde DH görülme sıklığının 28-35 kat arttığını belirtmişlerdir. Işıklar'ın araştırmasında geçici DH grubunda Down Sendromu tanısı alan olgu yoktu. Kalıcı DH grubunda 5 ve belirsiz grupta ise 2 olguya Down Sendromu tanısı konduğu belirtilmiştir (141). Günbey'in (139) araştırmasında altı hastanın altta yatan başka bir hastalığı daha vardı. 3 hasta Down Sendromu ve 3 hasta kistik fibrozis idi. Yanmaz'ın (142) araştırmasında hastaların %10,4'ünün Down sendromu nedeniyle polikliniğe başvurduğu ve bu hastaların %6,6'sının kalıcı, %3,8'inin geçici hipotiroidi tanısı aldığı belirtilmiştir. Demirel'in (111) araştırmasında olgularda birlikte saptanan anomaliler arasında % 17 kardiyak anomali, % 14 Down sendromu, % 11 strabismus, % 11 herni, % 6

hiperaktivite, % 6 kriptorşidizm, % 3 nefrotik sendrom, % 3 makroorşidizm, % 3 Williams Sendromu, % 3 hidrocefali, % 3 iktiyozis, % 3 diabetes insipit, % 3 mikrocefali, % 3 tik bozukluğu, % 3 ambigu genitalya, % 3 21 OH eksikliği, % 3 GH eksikliği, % 3 PCOS, % 3 beyin kisti yer almaktaydı. Stoll ve arkadaşları (164) primer persistant doğuştan hipotiroidili hastaların % 10,5'inde total extratiroidal anomali ve % 6,9 oranında doğuştan kardiyak anomaliler saptamışlardır. Kurinczuk ve arkadaşları (165); Down Sendromunu 136 hastanın 2'sinde bulmuşlardır. Aynı çalışmada doğuştan hipotiroidiye ek anomali oranını % 10,3 olarak bulmuşlardır. En sık anomali olarak % 4 ile kardiyak anomalilerin geldiği belirtilmiştir. Bizim araştırmamızda da semptom ve bulgusu olan hastaların %12,8'inde ek anomali, %5,1'inde Down Sendromu literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Doğuştan hipotiroidide semptomlar belirleyici olmamakla beraber gebelik süresi ipucu verebilir. Olguların %20'sinde gebelik süresi 42 haftadan uzun saptamıştır (14). 37 haftanın altında veya 40 haftanın üzerinde doğmak, 2000 gramın altında veya 4500 gramın üzerinde doğum ağırlığına sahip olmak hastalık riskinde artışa sebep olmaktadır (148,165). Işıklar'ın ve Yanmaz'ın araştırmalarında gruplar gestasyonel yaş açısından karşılaştırıldığında, kalıcı, geçici ve belirsiz gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (141,142). Işıklar'ın (141) araştırmasında gruplar doğum ağırlığı (düşük ve normal) açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar literatürde prematürite, postmatürite, düşük ve yüksek doğum ağırlıklarının bazı çalışmalarda risk artışına neden olduğu belirtilse de bizim araştırmamızda Işıklar ve Yanmaz'ın araştırmasında olduğu gibi gruplar arasında doğum ağırlığı ve prematürite açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir.

Ortalama tedavi başlama yaşı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. 2003 yılında yayımlanan bir makalede ortalama 13-28 gün arasında değiştiği belirtilmiştir (166). Erken tedavinin önemi 1970'li yıllardan itibaren vurgulanmıştır (167). Avusturalya'dan 2001 yılında yayımlanan ve 20 yıllık tarama sonuçlarını bildiren çalışmada bebeklerin tanı alma yaşı ortanca 13 (1-370) gündü (168). İtalya'dan yayımlanan başka bir çalışmada ise bebekler ortalama 28 günde tanı almıştı. Erken tanı ve tedavi ile nörogelişimsel sonuç arasındaki ilişki literatürde incelenmiş ve erken tedavinin nörogelişimsel sonuçlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (169). Şimşek ve

arkadaşları; hastalarda ortalama tanı yaşını 23 ± 14 gün olarak bulmuşlardır (112). Işıklar'ın araştırmasında kalıcı grupta başvuru yaşı 24 ± 16 gün, geçici grupta 21 ± 14 gün, belirsiz grupta 21 ± 12 gün olarak bulunmuş ve anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (141). Yanmaz'ın araştırmasında kalıcı DH'li vakalarda ortalama tanı alma yaşının diğer gruplara göre daha ileri olduğu belirtilmiştir (142). Demirel'in araştırmasında en erken dishormonogenezli hastalar tanınmaktaydı (111). Bizim araştırmamızda kalıcı ve geçici DH li hastalarda başvuru zamanları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ve her grupta etyolojiye göre baktığımızda da anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Doğuştan hipotiroidi tanısında TSH, T4 ve sT4 düzeylerinin ölçümü ve yaşa göre değerlendirilmesi yer almaktadır. Yaşa göre düşük T4 ve sT4, yüksek TSH düzeyleri doğuştan hipotiroidi tanısını doğrular. Literatürde tanı esnasındaki TSH ve sT4 düzeylerine bakarak doğuştan hipotiroidinin kalıcı veya geçici olduğunu öngörme ile ilgili farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Yanmaz'ın araştırmasında tanı anındaki TSH ve sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. T4 düzeylerinde takipler de anlamlı fark bulunmamıştır. TSH takip esnasında birinci, ikinci, üçüncü yıllarda ve tedavi kesilen hastalardaki 1 ay sonraki kontrolde kalıcı hipotiroidili hastalarda TSH düzeylerinin daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir (142). Türkiye'de yapılan bir çalışmada tanı esnasında kalıcı hipotiroidi grubunda geçici hipotiroidi grubuna kıyasla TSH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, serbest T4 düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir (134). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada T4 düzeyleri hastaların etiyolojileri ile uyumlu olarak kalıcı DH'li hastalarda daha düşük saptanmıştır (149). Bekhit ve Yousef'in (170) 2013 yılında Mısır'dan yayımladıkları çalışmalarında, geçici DH'li bebeklerde, kalıcı DH'li bebeklere göre tanıdaki serum TSH düzeyleri daha düşük bulunmuş, tanıdaki hormon ölçümlerinin geçici ve kalıcı DH ayırımında prediktif olabileceği öne sürülmüştür. Silva ve arkadaşlarının (171) yaptıkları çalışmalarında ise başlangıç TSH düzeylerinin hastalığın geçici ve kalıcı ayırımı yapmada belirleyici olamayacağını göstermiştir. Yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada tanı esnasındaki TSH, sT4, sT3 düzeylerinin farklılık göstermediği ve kalıcı geçici ayırımı yapmada kullanılamayacağı belirtilmiştir (140). Işıklar'ın araştırmasında tanı sırasındaki kalıcı grupta TSH düzeyi daha yüksek, T4 düzeyi daha düşük bulunmuştur (141). Hashemipour ve arkadaşları DH grubunda tanı esnasında bakılan serum TSH düzeylerini geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek

bulmuşlardır (133). Ünüvar (138) ve arkadaşlarının çalışmasında ise sT4, sT3 ve total T3 düzeyleri arasında fark bulunmazken, TSH düzeyleri kalıcı doğuştan hipotiroidili hasta grubunda önemli derecede yüksek, total T4 düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Günbey'in (139) araştırmasında tanı anında kalıcı DH'li hastaların ortalama sT4 düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük TSH düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kang ve arkadaşlarının (172) yaptıkları bir çalışmada tedavi kesildikten sonra bakılan TSH düzeylerinin beklendiği üzere kalıcı doğuştan hipotiroidili grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim araştırmamızda ise başvuru anındaki TSH ve sT4 değerleri kalıcı ve geçici grupta anlamlı düzeyde farklı değildi. Ancak kalıcı grupta 3. ve 6. ayda TSH ortalaması daha yüksek, 3. ayda T4 miktarları daha düşük tespit edildi.

Serum tiroglobulin düzeyi farklılaşmış tiroid dokusunun kitlesini, TSH tarafından uyarının derecesini, tiroid bezinin tiroglobulin ve tiroid hormonu salınımına yol açan herhangi bir fiziksel hasar veya inflamasyonunu yansıtır (173). Özellikle iyot eksikliğine bağlı doğuştan hipotiroidi olgularının tanısında iyi bir marker olarak önerilmektedir (174). Tiroglobulin düzeyi tiroid agenezisi olanlarda ölçülemez düzeyde, ektopik tiroid bezi olan bebeklerde orta derecede, tiroglobulin sentez ve sekresyon kusuru dışındaki dishormonogeneziste yüksek, iyot eksikliği ve iyot yüklenmesinde çok daha yüksek bulunabilir (175). Bir çalışmada tiroid agenezili vakalarda en düşük, ektopik tiroidli vakalarda orta seviyede ve dishormonogenezisli vakalarda en yüksek olarak raporlanmıştır (88). Yanmaz'ın (142) araştırmasında tanı anında yapılan tetkiklerde tiroglobulin düzeyi geçici doğuştan hipotiroidili hastalarda kalıcı doğuştan hipotiroidi tanısı alan hastalara kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Işıklar'ın (141) araştırmasında ise tedavi öncesi bakılan tiroglobulin düzeyleri kalıcı grupta anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bizim araştırmamızda kalıcı DH'li grupta tiroglobulin düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Kalıcı DH'li vakalarda tiroid disgenезilerinin olması ve tiroglobulinin tiroid dokusunun miktarını gösterdiği düşünülürse bu sonucun beklendiği söylenebilir.

Ülkemizde olduğu gibi endemik iyot eksikliği olan bölgede doğan veya iyota maruziyet öyküsü olan DH'li bebeklerde idrarda iyot konsantrasyonu ölçümü iyot eksikliği veya iyot maruziyetini gösterir (176). Anne ve bebekte iyot ölçümü doğum sonrası 5. günden itibaren yapılabilir. Gebelikte idrar iyotu 150 µg/L'nin, doğumdan

sonra anne ve bebek idrarında ve anne sütündeki iyot düzeyi 100 µg/L'nin üzerinde olmalıdır (177). Bu düzeyler 50-100 µg/L arasında ise hafif, 20-50 µg/L arasında orta, 20 µg/L'nin altında ise ağır iyot eksikliğini gösterir. Anne sütü iyot düzeyinin 200 µg/L'nin üzerinde saptanması iyot yüklenmesini gösterir. Bu durum doğumda veya doğum sonrası anne veya bebekte iyotlu antiseptik kullanımı, nadiren aşırı iyotlu deniz yosunu çorbası içilmesine bağlı olabilir (119). Ordookhani ve arkadaşlarının (178) yaptığı bir çalışmada geçici doğuştan hipotiroidide en sık rastlanan bulgunun artmış idrar iyot düzeyi olduğunu belirtmişlerdir. Bunu normal vajinal yolla doğum esnasında veya sezaryen esnasında anneye kullanılan iyotlu antiseptik kullanımına veya yenidoğana uygulanan iyotlu antiseptik kullanımına bağlamışlardır. İyot atılımı fazla olan hastada tiroid hormon sentez ve salınımindaki bozuklukların geçici doğuştan hipotiroidiye neden olduğunu savunmuşlardır. Günbey'in (139) araştırmasında bebek ve/veya anne idrar iyot düzeylerine göre 24 hastada iyot eksikliği vardı, bunlardan on biri geçici doğuştan hipotiroidi, sekizi tiroid disgenezisi, üçü subklinik hipotiroidi ve ikisi tiroid dishormonogenezi idi. Bizim araştırmamızda da Ordookhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olup geçici doğuştan hipotiroidili olgularda idrarda iyot atılımı anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi.

Klinik pratikte DH'li bebeklerde yapılan ilk görüntüleme yöntemi tiroid ultrasonografidir. Tiroid USG ile dishormonogenezis düşünülen bir yenidoğanda büyümüş tiroid bezi saptanabilir, ancak bu durum çok nadirdir. Tiroid USG tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için gerekli olmakla birlikte ektopik bezlerin gösterilmesinde sintigrafi kadar iyi sonuç vermez (88). Yanmaz'ın (142) araştırmasında Tiroid USG'ler geçici hipotiroidili hastaların tamamında normal saptanmıştır. Tamam ve arkadaşlarının (134) çalışmasında hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi normal bulunmuştur. Briet ve arkadaşlarının (179) Fransa'da yaptıkları bir çalışmada geçici doğuştan hipotiroidili grupta olguların tamamında tiroid ultrasonografisi normal saptanmıştır. Tiroid USG tiroid bezinin morfolojisi ve boyutlarındaki anormallikleri tespit etmeyi sağlar. USG ile (uzunluk X genişlik X kalınlık X f) ($f=\pi/6=0,479$) formülü kullanılarak her bir lobun hacmi hesaplanır (180). Normal hacmi yaklaşık olarak 5ml/m² civarındadır. Işıklar'ın (141) araştırmasında kalıcı DH'li grupta tiroid volümü anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir. Bizim

araştırmamızda da kalıcı DH'li grupta tiroid volümünün daha düşük olduğu literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Doğuştan hipotiroidi tedavisinin ana hedefi mümkün olan en kısa süre içerisinde serum T4 seviyesini normal aralığın üst yarısına ve TSH seviyesini normal aralığa getirmek; böylece hipotiroidinin santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkisini minimuma indirmektir (14,181). Rovet ve Elrich (66), kalıcı doğuştan hipotiroidili hastaların tedavisinde uzun süre ve yüksek dozda tedavi gerektiğini belirtmişlerdir. Yang ve arkadaşları (183) da geçici doğuştan hipotiroidili hastalarda düşük doz L-tiroksin tedavisinin yeterli olduğunu göstermişlerdir. Skordis ve arkadaşları (149) da geçici doğuştan hipotiroidi grubundaki hastaların ötiroid olarak takip edilebilmeleri için kalıcı doğuştan hipotiroidi grubuna göre daha az L-tiroksin dozuna ihtiyacı olduğunu savunmuşlardır. Günbey'in (139) araştırmasında incelenen hastaların, Na-L tiroksin başlangıç dozu en düşük ortalama $32,67 \pm 3,63$ mcg idi. Kalıcı doğuştan hipotiroidili hastalarda, diğer iki gruba göre başlangıç dozunun daha yüksek verildiği tespit edilmiştir. Yanmaz'ın (142) araştırmasında kalıcı ve geçici doğuştan hipotiroidili grupların arasında tedavi başlangıcında ihtiyaç duyulan ilaç dozunda anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Ünüvar ve arkadaşlarının (138) çalışmasında ise kalıcı ve geçici hipotiroidi grupları arasında hem başlangıçta hem de tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında ihtiyaç duyulan L-tiroksin dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Işıklar'ın (141) araştırmasında da başlangıç ve izlemlerde kalıcı DH'li grupta dozların daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim araştırmamızda ise iki gruba başlanan tedavi dozları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir.

Yanmaz'ın (142) araştırmasında tanı anındaki TSH düzeyi ile tedavi esnasında birinci yıldaki ihtiyaç duyulan tedavi dozu arasında korelasyon saptanmıştır. Hastaların tanı esnasındaki sT4 düzeyi ile birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki ihtiyaç duyulan ilaç dozları arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bizim araştırmamızda da tedavi dozu ile başvuru anındaki TSH değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, Yanmaz'ın araştırmasının aksine başvuru anındaki T4 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geçici DH oranı daha yüksek saptanmıştır. Geçici DH'lilerin büyük çoğunluğunda da iyot yüksekliği saptanmıştır. DH tanısıyla izlenen olgularda geçici DH tanısının konulması gereksiz ve uzun süreli tedavileri önlemesi

açısından önemlidir. Çalışmamızda tanı anındaki semptom ve bulguların, kalıcı ve geçici DH ayırımında belirleyici olmadığı, takiplerdeki tiroid hormonu seviyelerinin, tiroglobulinin, idrarda atılan iyot miktarlarının ve USG'nin ayırım yapmada yardımcı olabileceği görülmüştür.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda hastaların % 43,9'inde kalıcı doğuştan hipotiroidi, %56,1'inde ise geçici doğuştan hipotiroidi saptandı. Kız/erkek oranı 1.06 olarak saptandı.
2. Çalışmamızdaki kalıcı doğuştan hipotiroidili hastalar arasında saptadığımız en sık sebep tiroid disgenezisiydi (%41,4).
3. Geçici doğuştan hipotiroidili hastalar arasında saptadığımız en sık sebep iyot yüklenmesiydi (%52,7).
4. Kalıcı doğuştan hipotiroidide kızlarda etyolojisi; agenezi, ektopi ve hemiagenezis olanlar, erkeklerde ise etyolojisi; hipoplazi ve santral hipotiroidisi olanlar daha yüksek oranda tespit edildi.
5. Araştırmamızda hem geçici hem de kalıcı grupta en sık semptomun sarılık olduğu saptandı.
6. Araştırmamızda kalıcı DH'li grupta tiroglobulin düzeyleri geçici DH gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır.
7. Araştırmamızda kalıcı DH'li grupta tiroid volümünün daha düşük olduğu saptanmıştır.
8. Kalıcı DH hastaların 3. aydaki ve 6. aydaki TSH değerlerinin ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksekti.
9. Geçici DH hastaların 3. aydaki sT4, başvuru anındaki tiroglobulin ve idrarda atılan iyot miktarı anlamlı düzeyde daha yüksekti.
10. Geçici DH etyolojisinde iyot yüksekliği olan bireylerin ilaç kesim yaşı en erkendi.
11. Araştırmamızda tedavi dozu ile başvuru anındaki TSH değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
12. Çalışmamızda kalıcı ve geçici doğuştan hipotiroidi hastalar arasında etiyolojik olarak en sık iyot yüklenmesi saptandı (%29,54).

7. KAYNAKLAR

1. Andersson, M., B. de Benoist, and L. Rogers, Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2010. 24(1): p. 1-11.
2. Koloğlu, S. and B. Koloğlu, Türkiye'de endemik guatr. Elif Matbaacılık, Ankara, 1984: p. 1-64.
3. Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. Thyroid International 2002;3: 1–14.
4. Fisher DA: Disorders of the thyroid in the newborn and infant: Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Sperling MA (ed) Saunders, Philadelphia 2002; 164–72.
5. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 5th ed. Blackwell Publishing; 2005; 218–53.
6. FISHER, D.A. and A. GRUETERS, Thyroid disorders in childhood and adolescence, in Pediatric Endocrinology (Third Edition). 2008, Elsevier. p. 227-253.
7. Ozgelen S, Nijat Bas V, Cetinkaya S, Aycan Z. What has national screening program changed in cases with congenital hypothyroidism? Iranian journal of pediatrics. 2014;24(3):255-60.
8. 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: 440–45.
9. Kooistra L, van der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. Acta Paediatr 1996;85: 425–29.
10. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. Pediatrics 2000;105: 515–22.

11. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999;140:407–13.
12. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in earlytreated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* 2000; 10: 243–49.
13. LaFranchi, S.H., Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(10): p. 2959-2967.
14. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphan J Rare Dis* 2010;17: 1- 22.
15. Nair PS., Sobhakumar S., and Kailas L., Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr.* , 2010: p. 47:757–60.
16. Kurtoğlu S. and Akın MA Konjenital hipotiroidizm. In: Kurtoğlu S, editor. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları*. İstanbul. 2011: p. 449–473.
17. LaFranchi S. , Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. . *Thyroid.* , 1999: p. 9:735–43.
18. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome. . *Thyroid.* , 1999: p. 9:79–84.
19. AE, P., Normal development of the hypothalamic pituitary thyroidaxis In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *The thyroid: A fundamental and clinical text* (8th edition). Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, , 2000: p. 7-19.
- 20- Glinioer D, Delange F: The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871–87.
- 21- Kaplan EL, Sugg SL: *Surgery of the thyroid: Endocrinology*. Dördüncü baskı. İkinci cilt. Degroot LJ, Jameson JL (eds) Saunders, Philadelphia 2001; 1567- 608.

- 22- Willi SM, Moshang T: Diagnostic Dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 38(3): 1991; 555–66.
23. Fagman H, N.M., Morphogenesis of the thyroid gland. *MolCell Endocrinol*, 2010; p. 323(1):35-54.
24. Kimuar S, Hara Y, Pineau T: The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancerbinding protein is essential for organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain and pituitary. *Genes Develop* 10: 1996; 60-9.
- 47
25. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T: Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 137: 2000; 272-76.
26. Devriendt K, Van Hole J, Matthijs G, de Zegher F: Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 338: 1998; 1317–318.
27. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Of Lauro R. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 1998;19:395-398.
28. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet* 19: 1998; 399–401.
29. Damante G: Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 563–66.
30. Macchia PE, Krude H, Lapi P: PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 1998; 19: 83-6.
31. Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:521-529.

32. Lints T J, Parsons LM, Hartley L, Lyons I, Harvey RP. NKX-2.5: a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cells and their myogenic descendants, *Development* 1993;119:419-431.
33. 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;71:29-32.
34. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore O, Chiovato L, Perri A, Moschini L, Fazzini C, Olivieri A, Costa P, Stoppioni V, Baserga M, DE Felice M, Sorcini M, Fenzi G, DI Lauro R, Tartaglia M, Macchia PE. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;17:(Epub ahead of print)
35. Gönç NE, Yordam N: Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları: Pediatrik Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds) *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara 2003, 261–360.
36. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocrine reviews*. 1989;10(4):459-75.
- 37- Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE: Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the " Wolff-Chaikoff effect " is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 1287–292.
38. WHO, U., ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva. World Health Organization,(WHO/NHD/01.1), 2001.
39. Zimmermann, M.B., Iodine deficiency. *Endocrine reviews*, 2009. 30(4): p. 376-408.
40. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*. 2000;10(3):229-34.
41. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *The New England journal of medicine*. 1991;324(8):532-6.

42. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5314-20.
43. Eskandari, S., et al., Thyroid Na⁺/I⁻ symporter Mechanism, stoichiometry, and specificity. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. 272(43): p. 27230-27238.
44. Dunn, J.T. and A.D. Dunn, Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*, 2001. 11(5): p. 407-414.
45. OPPENHEIMER, J.H., H.L. SCHWARTZ, and M.I. SURKS, Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1975. 41(2): p. 319-324.
46. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002; 23: 38–89.
47. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; 18: 404–33.
48. Felice MD, Lauro RD. The development of the thyroid gland: what we know and what we would like to know. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2005;12(1):4-9.
- 49- Roti G, Gnudi A, Braverman LE: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983; 4: 131-49.
- 50- Brown RS: The thyroid gland: Clinical Pediatric Endocrinology. Dördüncü baskı. Brook CGD, Hindmarsh PC (eds) Blackwell Science 2001; 288–320.
51. Van Wassenae AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol.* 2004;9(1):3-11.
52. LaFRANCHI, S., Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid*, 1999. 9(1): p. 71-78.

53. Fisher, D.A. and A.H. Klein, Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New England Journal of Medicine*, 1981. 304(12): p. 702-712.
- 54- Rapaport R, Rose SR, Freemark M: Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182–88.
55. LaFranchi, S.H., Hanna, C.E., Krainz, P.L., Skeels, M.R., Miyahira, R.S., Sesser, D.E. (1985) Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*, 76 (5) , 734-740.
56. Buyukgebiz, A. (2006) Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19 (11) , 1291-1298.
57. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005;18:453-461.
58. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975;86(5):670-4.
59. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N: Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe + Experience. *Horm Res* 60 (Suppl 2): 2003; 1–175.
60. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan İ, Tarım Ö. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr İnt* 2007;49:76-9.
61. Delange, F., et al., Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 1984. 105(3): p. 462-469.
62. Castanet, M., et al., Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(6): p. 441-442.

63. Amani Mel, A., Benabadji, N., Benzian, Z., Amani, S. (2012) Ectopic lingual thyroid. *Indian J Nucl Med*, 27 (2), 124-126.
64. Ibrahim, N.A., Fadeyibi, I.O. (2011) Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones (Athens)*, 10 (4) , 261-269.
65. Özön A: Konjenital hipotiroidi: Pediatrik Endokrinolojide Aciller: Katkı Pediatri Dergisi. Altıncı sayı. Yirmiyedinci cilt. Kale G (ed) Ankara 2005; 678–86.
66. Brown RS, Shaloub V, DeVito W, Joris I, Lian J, Stein G: Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology* 2000; 141: 340–345.
67. Damante G, DeFelica M, DiLauro R: Molecular events in the differentiation of thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 117–19.
68. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:421-8.
69. Cangul H, Ayçan Z, Olivera NA, et al. Thyroid dysmorphogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol* 2013;79:275-81.
70. Fu C, Xie B, Zhang S, et al. Mutation screening of the TPO gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *BMJ Open* 2016;6:e010719.
71. Fu C, Zhang S, Su J, et al. Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1219-24.
72. Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:323-7.
73. Gillam, M.P., Kopp, P. (2001) Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr*, 13 (4) , 364-372.

74. Mittal K, Rafiq MA, Rafiullah R, et al. Mutations in the genes for thyroglobulin and thyroid peroxidase cause thyroid dysmorphogenesis and autosomal-recessive intellectual disability. *J Hum Genet* 2016;61:867-72.
75. Delbert A. Fisher, A.G. (2008) . *Pediatric Endocrinology* [Elektronik Sürüm]. Saunders.
76. Burniat, A., Pirson, I., Vilain, C., Kulik, W., Afink, G., Moreno-Reyes, R. ve diğerleri. (2012) Iodotyrosine deiodinase defect identified via genome-wide approach. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (7) , E1276-1283.
77. Krause, K., Karger, S., Gimm, O., Sheu, S.Y., Dralle, H., Tannapfel, A. ve diğerleri. (2007) Characterisation of DEHAL1 expression in thyroid pathologies. *Eur J Endocrinol*, 156 (3) , 295-301.
78. Gruters, A., Biebermann, H., Krude, H. (2003) Neonatal thyroid disorders. *Horm Res*, 59 Suppl 1, 24-29.
79. Neyzi O., E.T. (2010) . *Pediyatri* [Elektronik Sürüm]. Nobel Tıp kitabevi.
80. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, et al. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4123-9.
81. LaFranchi SH, Dussault JH, Fisher DA: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines: American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association. *Pediatrics* 1993; 91: 1203–209.
82. Visser TJ. Thyroid hormone transporters and resistance. *Endocr Dev* 2013;24:1-10.
83. Tylki-Szymańska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, et al. Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor α gene (THRA). *Med Genet* 2015;52:312-6.
84. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. *Pediatric Endocrinology*. In: Sperling MA, ed . WB Saunders; 2002; 161-85.

85. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290-303.
86. MacGillivray MH: Congenital Hypothyroidism: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Pescovitz OH, Eugster EA (eds) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2004; 490–507.
87. Brown RS, Bhatia V, Hayes E: An apparent cluster of congenital hypothyroidism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 12–18.
88. Cinaz, P., et al., Çocuk Endokrinolojisi, ed. P. Cinaz. 2014, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 283-345.
89. LaFranchi, S., et al., Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2009.
90. Olivieri, A., et al., A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(2): p. 557-562.
91. Kopp, P., Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2000. 1(1-2): p. 109-121.
92. Tashko, V., et al., Kocher-Debre Semelaigne syndrome. *Clinical pediatrics*, 1999. 38(2): p. 113-115.
93. American Academy of Pediatrics, Rose, S.R., Section on, E., Committee on Genetics, A.T.A., Brown, R.S., Public Health Committee, L.W.P.E.S. ve diğerleri. (2006) Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 117 (6) , 2290-2303.
94. Gaudino, R., et al., Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical endocrinology*, 2005. 62(4): p. 444-448.

95. Delange, F. (2002) Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 Suppl 2, S404-416.
96. l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B: Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987; 28: 42–49.
97. Kurtoğlu S. and Bayram f. Her yönüyle iyot, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 2016; 10-97
98. Kutlu AO and Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey *Clinical Endocrinology* 2012;77: 615–620.
99. Kurtoğlu S. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde idrar iyot düzeyleri.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Denizli, 1998.
100. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iodine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:258-289.
101. Bhavani, N. (2011) Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*, 15 (Suppl 2) , S117-120.
- 102 .Chanoine, J.P., Boulvain, M., Bourdoux, P., Pardou, A., Van Thi, H.V., Ermans, A.M. ve diğerleri. (1988) Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child*, 63 (10) , 1207-1210.
103. Thomas Jde V, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm Res* 2009;72:344-347.
104. Bostancı I, Sarioğlu A, Ergin E, Akşit A, Cinbiş M, Akalın N. Neonatal goiter caused by expectorant usage. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1161-1162.
105. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-913.

106. Kurtoglu, S, M. Keskin, E. Koklu, M. Akcokus, ME Atabek ve N Hatipoglu, "Congenital goiter in premature twins due to propylthiouracil treatment", J. Pediatr. Endocrinol. Metab, 20, 771 (2007).
107. Zung, A., Tenenbaum-Rakover, Y., Barkan, S., Hanukoglu, A., HersHKovitz, E., Pinhas-Hamiel, O. ve diğ erleri. (2010) Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. Clin Endocrinol (Oxf) , 72 (2) , 264-271.
108. Yordam, N. and A. Ozon, Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2003. 1: p. 177-84; discussion 184.
109. Yordam N, Özön A: Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21(3): 315-29.
110. Neyzi O, Ertuğrul T. Tiroid Bezi Hastalıkları. Pediatri 2. Cilt; 547- 558
111. Demirel A. Konjenital Hipotiroidi Olguların Değ erlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Kayseri Erciyes üniversitesi 2005.
112. Ş imsek E, Karabay M, Kocabay K: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. Int J Clin Pract 2005; 59(3): 336–41.
113. Unutmaz T: 25851 yenidoğ anda sistematik TSH taraması ile konjenital hipotiroidi insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaş a Tıp Fakültesi Çocuk Sağ lığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danış manı: Prof. Dr. Sezer Hatemi, 1996.
114. Tarım Ö.F, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: A retrospective evaluation of 1000 cases. Turk J Pediatr 1992; 34: 197–202.
115. Mandel, S.J., et al., Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. Thyroid, 2000. 10(8): p. 693-695.
116. Simpser, T. and R. Rapaport, Update on some aspects of neonatal thyroid disease. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2010. 2(3): p. 95.

117. Knudsen, N., et al., Serum Tg—a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(8): p. 3599-3603.

118. Hollowell, J.G., et al., Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(2): p. 489-499.

119. Kurtoğlu S, Akın L, Akın MA, Çoban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1:275-277.

120. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. The iodine deficiency disorders. a Guide for Programme Managers (3rd ed), Geneva, World Health Organization 2007 internet erişim tarihi 24/9/2010.

121 .Chaudhary, V.,Bano, S. (2013) Thyroid ultrasound. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (2) , 219-227.

122. Ohnishi, H., et al., Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(11): p. 5145-5149.

123.Schoen, E.J., Clapp, W., To, T.T.,Fireman, B.H. (2004) The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 114 (6) , e683-688.

124. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association. Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-1209.

125. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001;56(Suppl):74-81

126. Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ: Dynamics of the plasma concentrations of TSH, sT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 529–37.
127. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993; 3:81-85.
128. 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.
129. Kooistra L, Stemerink N, van der MJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001;90:1141-1146.
130. Brown R, Huang S. Thyroid and its disorders. In: Brook C, Clayton P, Brown R, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2005: 218–253.
131. Alm J, Larson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand*. 1978; 67: 1-3.
132. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007; 91: 268-277.
133. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009; 16: 11-6.
134. Tamam M, Adalet I, Bakır B, Türkmen C, Darendeliler F, Bas F, Sanlı Y, Kuyumcu S. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children *Pediatrics International* 2009; 51(4): 464-468.
135. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young W. I. Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3 year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr*. 2013; 162: 177-182.

136. Mitchell ML, Hsu H-W, Sahai I, Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? Clin Endocrinol. 2011; 75: 806-810.
137. Kemper AR, Ouyang LJ, Grosse SD. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. BMC Pediatr. 2010; 10: 9.
138. Ünüvar T: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde izlenen konjenital hipotiroidili hastaların izlem ve prognozlarının değerlendirilmesi. Yan dal Uzmanlık Tezi. İzmir, 2010.
139. Günbey C: Primer konjenital hipotiroidili hastalarda, na-l tiroksin tedavisinin serum tiroid hormon düzeylerine etkisinin incelenmesi. TC Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.
140. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tütüncüler F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2017; 52(2): 85.
141. Işıklar GF: Orta karadeniz bölgesindeki güncel iyot durumunun geçici konjenital hipotiroidi sıklığı üzerinden değerlendirilmesi T.C Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Samsun, 2013.
142. Yanmaz SY: Konjenital hipotiroidi tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Diyarbakır, 2018. 21. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital hipotiroidizm. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Selim Kurtoğlu (ed). Nobel Tıp Kitabevleri. 2011; 49: 449-472.
143. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997;105(Supple 4): 19-23.
144. Eugster AE, Lemay D, Zerlin MJ, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2004; 144: 643-7.
145. Seeherunvong T, Churesigaew S. Etiologic study of primary congenital hypothyroidism. J Med Assoc Thai. 1998; 81: 653-7.

146. Unachak K, Dejkhamron P. Primary congenital hypothyroidism: Clinical characteristics and etiological study. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 612-7.
147. Parks JS, Lin M, Grosse SO, Hinton CF, Drummond-Borg M. et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010; 125: 54-63.
148. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey, F. et al. (2010) 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; (Suppl 2): 37-47.
149. Skordis, N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2005; 18(5): 453-462.
150. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2005; 90(6): 3350-3359.
151. Darcan Ş, Sözeri B, Gökşen D, Büyükinan M, Çoker M. Konjenital hipotiroidili olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni.* 2004; 11: 91-94.
152. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac C, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *JCEM.* 2001; 86: 186-191.
153. Devos H, Rodd C, Gagne 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 (7): 2502-2506.
154. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine.*, 1989; 321(1): 13-16.
155. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical

symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6453): 1171-1175.

156. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 87- 90.

157. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982–1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clinical endocrinology*, 1998; 48(2): 201-207.

158. Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co 2000: 1696-1704.

159. Yüksel B, Özer G, Kozanoglu M, Serbest M, Altınbasak S, Tok M ve ark. Hipotiroidik olguların tanı sırasındaki semptom ve bulguları. *Ç Ü Tıp Fak Dergisi*. 1994; 19: 189-194.

160. Havaladar PV, Shantaala C, Dhaded SM, Siddibhavi BM. Clinical spectrum and follow-up study of congenital hypothyroidism at district hospital in Indiana Trop *Pediatr*. 1993; 39: 38-41.

161. Olivieri A1, 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). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(2): 557-562.

162. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(2): 263-266.

163. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1984; 104(4): 545-549.

164. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Kohel C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet*. 1999; 42: 17-20.

165. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Pediatr Child Health*. 2002; 38: 187-191.
166. Heyerdahl, S, Oerbeck, B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*. 2003; 13 (11): 1029-1038.
167. Klein, AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*. 1972; 81 (5): 912-915.
168. Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC, Price GJ, Francis I, Mathur KS et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14 (9): 1611-1634.
169. Salerno, M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12(1): 45-52.
170. Bekhit OE, Yousef RM. Permanent and transient congenital hypothyroidism in fayoum, egypt: a descriptive retrospective study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e68048.
171. Silva, LO, Dias VMA, Silva IN, Chagas AJ. Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005; 49(4): 521-528.
172. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatrics & Neonatology*, 2017; 58(5): 442-448.
173. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 329-32.
174. Creswell J. Screening for thyroid disease and iodine deficiency Eastman pathology. 2012; 44(2): 153-159

175. Gagne N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1771-1775.
176. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A ve ark. Çocuk Endokrinolojisi, ed. P. Cinaz. 2014, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 283-345.
177. Kurtoğlu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Karaküçük İ, Kula M, ve ark. Iodine deficiency in pregnant women and their neonates in the central Anatolian region (Kayseri) of Turkey. *Turk J Pediatr.* 2004; 45: 11-15.
178. Ordoorkhani, A., Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *Journal of endocrinological investigation*, 2008; 31(1): 29-34. 55
179. Briët JM, van Wassenae AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics.* 2001; 107(4): 712-718.
180. Brunn J , Block U , Ruf G , Bos I , Kunze WP , Scriba PC . Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's translation). *Dtsch Med Wochenschr.* 1981; 106: 1338-1340.
181. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M ve ark. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002; 141(6): 786-792.
182. Rovet, JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics.* 1995; 126(3): 380-386.
183. Yang R-l, Zhu Z-w, Zhou X-l, Zhao Z-y. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005; 6(12): 1206-1209.

7. EKLER

EK: Etik Kurul Onay Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2008 – 2018 yılları arasında ulusal doğuştan hipotiroidi taramasından, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirilen hastaların klinik, laboratuvar ve prognostik özellikleri ile değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	387				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mehmet KESKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İSİR					
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2008 – 2018 yılları arasında ulusal doğuştan hipotiroidi taramasından, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirilen hastaların klinik, laboratuvar ve prognostik özellikleri ile değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	387		
KARAR BÜÇÜKLERİ	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Karar No:2018/387	Tarih: 02.01.2019	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	SORUMLU ARAŞTIRMACI
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOG	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Günay KOZAN	KULAK,BURUN,BOĞAZ HASTALIKLARI	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybiken YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Recep TÜRK	BANKACI (Kamu Yönetimi)	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.