



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA EŞLİK EDEN
TİROİD DIŞI ANOMALİLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ÖZBEY KAVAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Edip UNAL

DİYARBAKIR 2023

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA EŞLİK EDEN
TİROİD DIŞI ANOMALİLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ÖZBEY KAVAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Edip UNAL

DİYARBAKIR 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında ihtiyaç duyduğum her an mesleki bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan, araştırmamın her aşamasında emeği ve hoşgörüsüyle beni sürekli olarak destekleyen, bu süreçte bana yol gösteren değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Edip Unal'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecinde bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren

Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı hocalarım

Prof. Dr. Alper Akın'a ve Doç Dr. Mehmet Türe'ye,

Akademik ve manevi destekleri için tüm hocalarıma,

Eğitimim süresince beraber çalıştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş-Amaç: Konjenital hipotiroidizm (KH), tiroid bezi gelişiminin tamamlanmamış olması veya tiroid hormonu üretiminin yetersiz olması nedeniyle gelişen tiroid hormonu eksikliği hastalığıdır. Tiroid hormonu nörogelişim için kritik öneme sahiptir; çocuklarda önlenebilir zeka geriliğinin önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada KH nedeniyle takip edilen hastaların eşlik eden ek konjenital anomaliler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 2016-2023 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip edilen toplam 265 KH olan hasta alındı. Hastaların dosya kayıtlarından sosyodemografik özellikler, tiroid ultrasonografi sonuçları, tiroid fonksiyon testleri (TSH, Serbest T4), batin ultrasonografi sonuçları, ekokardiyografi sonuçları ve ek anomali varlığı retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 265 olgunun 106'sı (%40) kız, 159'u (%60) erkekti. Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın 77'sinde (%29,1) tiroid dışı ek konjenital anomali tespit edilirken, 188'inde (%70,9) ek konjenital anomali tespit edilmedi. Çalışmada ek anomali saptanan 77 hastanın 52'sinde(%67,5) kardiyovasküler sistem anomalisi, 23'ünde (%29,9) ürogenital sistem anomalisi, 14'ünde (%18,2) gastrointestinal sistem anomalisi, 2'sinde (%2,6) kas ve iskelet sistem anomalisi tespit edildi. Ayrıca sınıflandırılmayan diğer sistem anomalisi olan 6 (%7,8) hasta tespit edildi. Çalışmaya alınan 265 hastanın 22'sinde (%8,3) tiroid disgenezisi, 243'ünde (%91,7) dishormonogenezis mevcut idi. Tiroid disgenezisi ile dishormonogenezisi olan olgular tiroid dışı ek anomali sıklığı açısından karşılaştırıldı. Bakılan tüm sistemlere ait anomalilerin her iki grup için farklı olmadığı tespit edildi ($p<0.05$). Ek anomali eşlik eden KH hastaları ile ek anomali eşlik etmeyen KH hastalarının tanı anında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırıldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda konjenital primer hipotiroidi hastalarının %29,1'inde ilişkili ekstratiroidal malformasyonlar saptandı. En sık eşlik eden ek sistem anomalileri sırasıyla kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sisteme aitti. Bizim

sonuçlarımız, literatürde daha önce yapılmış çalışmaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında KH'li hastalarda ekstratiroidal defektlerin daha yüksek oranda ortaya çıktığını gösteren sonuçlarıyla tutarlı idi. Konjenital hipotiroidi hastalarının ek sistem anomalileri açısından taranması, kardiyolojik muayene, ekokardiyografi ve batin ultrasonografi bakılmasının hastaların prognozu iyileştirilmesi açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle disgenezi veya dishormonogenezisi olan her KH hastasını ek anomali açısından taranması gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, tiroid dışı anomaliler, kardiyovasküler sistem



ABSTRACT

Introduction - Aim: Congenital hypothyroidism (CH) is a thyroid hormone deficiency that develops due to incomplete development of the thyroid gland or inadequate production of thyroid hormones. Thyroid hormones are critical for neurodevelopment; CH is considered to be the leading cause of preventable mental retardation in children. In this study, it was aimed to evaluate patients, who were followed up for CH, in terms of additional congenital anomalies.

Materials and Methods: In the study, a total of 265 patients with CH, who were followed up in the Dicle University Faculty of Medicine Hospital between 2016 and 2023, were included. Sociodemographic characteristics, the results of thyroid ultrasonography, thyroid function tests (TSH, Free T4), abdominal ultrasonography and echocardiography, and information regarding the presence of additional anomalies were obtained from the medical records of the patients and examined retrospectively.

Findings: Among the 265 patients included in the study, 106 (40%) were female and 159 (60%) were male. Additional extra-thyroidal congenital malformations were detected in 77 (29.1%) of the 265 patients, while no additional congenital anomalies were found in 188 (70.9%) patients. In the study, it was found that 52 (67.5%) of the 77 patients with detected additional anomalies had cardiovascular system anomalies, 23 (29.9%) had urogenital system anomalies, 14 (18.2%) had gastrointestinal system anomalies and 2 (2.6%) had muscular and skeletal system anomalies. In addition, 6 (7.8%) patients were found to have other system anomalies that were unclassified. Thyroid dysgenesis was present in 22 (8.3%) of the 265 patients included in the study and dyshormonogenesis was present in 243 (91.7%) patients. Patients with thyroid dysgenesis and dyshormonogenesis were compared in terms of the frequency of additional extra-thyroidal malformations. It was determined that there was no significant difference between the groups in terms of anomalies in all examined systems ($p < 0.05$). Patients with CH who had and did not have additional anomalies were compared in terms of thyroid function test results at the time of diagnosis, and the difference was not found to be statistically significant.

Conclusion: In our study, associated extra-thyroidal malformations were detected in 29.1% of the patients with congenital primary hypothyroidism. The most common accompanying system anomalies were found to be anomalies of the cardiovascular, genitourinary and gastrointestinal systems, respectively. Our results were consistent with the results of previously conducted studies in the literature, which had shown that extra-thyroidal defects occurred at a higher rate in patients with CH compared to the general population. We believe that screening patients with congenital hypothyroidism for additional system anomalies and performing cardiological examination, echocardiography and abdominal ultrasonography are important to improve the prognosis of the patients. Therefore, we believe that every patient with CH, in whom dysgenesis or dyshormonogenesis is present, should be screened for additional anomalies.

Keywords: Congenital hypothyroidism, extra-thyroidal malformations, cardiovascular system

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ.....	2
2.1.1 Embriyoloji	2
2.1.2 Tiroid Bezi Histoloji ve Anatomisi.....	4
2.2 TİROİD HORMON SENTEZ VE SALINIMI.....	4
2.3 KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANIM VE SINIFLAMASI.....	5
2.3.1 Konjenital Hipotiroidi Tanımı	5
2.3.2 Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi.....	6
2.3.3 Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi ve Sınıflaması	7
2.3.5 Konjenital Hipotiroidi Klinik Semptom ve Bulguları	20
2.3.6 Konjenital Hipotiroidi Tanısı.....	21
2.3.7 Tedavi Yöntemleri.....	24
2.3.8 İzlem ve Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

3.1 Antropometrik Ölçümler:	30
3.2 Laboratuvar testlerinin incelenmesi:	31
3.3 Görüntüleme yöntemleri:	31
3.4 İstatistiksel Yöntemler:	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR

KH : Konjenital hipotiroidi

sT4 : Serbest Tiroksin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TG : Tioglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TRABS : TSH reseptör antikor

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

Pax8:Paired box 8

Nkx2-1: NK2 homebox 1

TTF1: Tiroid transkripsiyon faktörü 1

FOXE1: Forkhead box E1

Hhex : Homeobox

SSS: Santral sinir sistemi

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

RAI: Yüksek radyoaktif iyot

MMI: Metimazol

PTU: Propiltiourasil

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

E: Erkek

K: Kız

EKO: Ekokardiyografi

KKH: Konjenital kalp hastalığı

NIS: Sodyum/iyodür simporter

SDS : Standart deviasyon skoru

USG : Ultrasonografi

KVS: Kardiyovasküler sistem

GİS: Gastrointestinal sistem

PKY : Pelvikalisiyel

VSD: Ventriküler septal defekt

ASD: Atrial septal defekt

PDA: Patent ductus arteriosus

AVSD: Atrioventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İzole santral konjenital hipotiroidizme yol açan genetik nedenlerin temel özellikleri (23).....	20
Tablo 2. Sistemlere göre ek anomali dağılımı	35
Tablo 3. Ek anomalilerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 4. Tiroid dishormonogenezisi ve disgenezilerinde ek anomali varlığının karşılaştırılması.	41
Tablo 5. Ek anomali eşlik eden KH hastaları ile ek anomali eşlik etmeyen KH hastalarının tanı anında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	42



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid disgenezi olan olguların dağılımı.....	33
Şekil 2. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan hastalarda tiroid disgenezi ve dishormonogezis olan olguların dağılımı.....	34
Şekil 3. Kardiyovasküler sistem anomalisi olan olguların dağılımı	36
Şekil 4. Ürogenital sistem anomalisi olan olguların yüzdesi	37
Şekil 5. Gastrointestinal sistem anomalisi olan olguların dağılımı.....	38
Şekil 6. Konjenital hipotiroidi hastalarında görülen major konjenital anomalilerin toplam olgular içerisindeki yüzdelik dağılımı.....	39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidizm (KH), endokrin hastalıklar içerisinde önlenebilir en sık nöropsikomotor gelişim geriliği nedenidir. Gecikmeden zamanında tedavi edildiği takdirde bu durum tamamen önlenebilir. Erken tanı konulabilmesi adına tarama stratejileri geliştirilmiştir ve bu nedenle hastalığın insidansında artış gözlenmiştir (36).

Primer KH insidansı giderek artmaktadır ve literatür verileri, KH hastalarında eşlik eden ek malformasyon riskinde özellikle kardiyovasküler sistem anomalileri başta olmak üzere artış olabileceğini desteklemektedir (48). Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi 'nde takipli olan KH hastalarında eşlik eden ek anomalilerin sıklığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

2.1.1 Embriyoloji

Tiroid hormonları büyüme ve gelişme, metabolik aktivite ve beyin gelişimi için son derece önemli olan hormonlardır. İnsanlarda tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidizm, kaçınılmaz olarak, geriye dönüşümsüz beyin fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Vücuttaki tiroid hormonlarının tek kaynağı olan tiroid bezinin nasıl geliştiğini öğrenmek, tiroid disgenezisini anlamak ve tedavi etmek için anahtar rolündedir.

Tiroid, dilin tabanına yakın birinci ve ikinci faringeal keseler arasından kaynaklanmaktadır. Gebeliğin üçüncü haftasında, yaklaşık 20-24. günlerde, primitif farenksin endodermal hücreleri çoğalarak tiroid divertikülü oluşturur. Gebeliğin beşinci haftasından başlayarak, tiroid divertikülü orta hat boyunca kaudal olarak hyoid kemik ve laringeal kıkırdağa anteriordan geçerek göç eder. Göç sırasında tiroid, tiroglossal kanal yoluyla dile bağlı kalır. Bu göç safhasının erken döneminde tiroid dokusunun içi boştur. Ancak daha sonra göç sırasında içeriğini tiroidin foliküler elemanları oluşturmaya başlar. Tiroidin sağ ve sol loblara bölünmesi gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşmektedir (1).

Beşinci haftada, dördüncü/beşinci faringeal keselerden ultimobrankiyal cisimler çıkar. Ultimobrankiyal cisimcikler kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynayan parafoliküler C-hücrelerine farklılaşır. Geleneksel olarak, parafoliküler C-hücrelerinin nöral krest hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak son çalışmalar, bunların endodermden kaynaklandığını öne sürülmüştür (2). Ülimobrankiyal cisimler gelişen tiroidin superior dorsolateral yönü ile birleşerek Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur (3). Parafoliküler C-hücreleri daha sonra tiroide yayılır, ancak genellikle tiroidin süperolateral yönleriyle sınırlı kalırken, tiroidin alt üçte birlik kısmı çoğunlukla C hücrelerinden yoksun kalır. Tam gelişmiş C hücreleri, osteoklast fonksiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu azaltan kalsitonin salgılamaktadır.

Tiroid hamileliğin yedinci haftasında boyundaki nihai hedefine ulaşmıştır. Normalde tiroglossal kanal yaklaşık ikinci ayda kapanır. Dilin orta hattında arka üçte birlik bölümünde köken aldığı foremen çekum bölgesinde oblitere olarak küçük bir gamze izi bırakır (4). Bazı durumlarda, kanalın eksik obliterasyonu, tiroglossal kanal kistleri, lingual tiroid veya piramidal lob gibi anormalliklere yol açabilir. Hücrel farklılaşma ve olgunlaşma daha sonra 12. gebelik haftasında tiroid fonksiyonel olarak olgunlaşana kadar devam eder (1).

Tiroidin iyodu yakalama ve T4 üretimi yaklaşık 11. haftayı bulmaktadır. Tiroidin bu erken büyüme ve gelişimi tiroid uyarıcı hormon bağımlı değildir. Hipotalamusun olgunlaşması ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) üretimi ile beraber 18 ile 26. haftalar arasında tiroid uyarıcı hormon (TSH) giderek artar ve sonrasında annedeki seviyenin üzerinde kalır (4). Daha yüksek TSH seviyeleri daha ileri olgunlaşmadan çok, TSH negatif geri bildirim ayar noktasının daha yükseğe kaydığı anlamına gelir.

Tiroid Oluşumunun Moleküler Kontrolü:

Fare deneylerinden elde edilen veriler insan tiroid oluşumunun anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Fare modellerinde tiroid oluşumu ile ilgili dört anahtar transkripsiyon faktörü (TF) belirlenmiştir: Paired box 8 (Pax8), önceden tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1) olarak bilinen NK2 homebox 1 (Nkx2-1) ,önceden (TTF2) olarak bilinen forkhead box E1 (FOXE1) ve homeopetik eksprese olan homeobox (Hhex) (53). Bunların her birinin tiroid dışı dokularda rolü olsa da organogenez sırasında folikül hücrelerinde birlikte eksprese oldukları gözlenmiştir (5).

Nkx2-1 follikülogenez için, tiroid folikül hücrelerinin yaşaması için ve bu hücrelere özel genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesi için gereklidir. Ültimobrankiyal cisim kökenli hücrelerin göçü ve tiroid divertikülü içinde yayılması için de Nkx2-1 gereklidir. Santral sinir sistemi (SSS) ve akciğerde de Nkx2-1'nin eksprese olduğu gösterilmiştir. Nkx2-1 gen mutasyonları insanlarda beyin-akciğer-tiroid sendromuna neden olmaktadır (6).

Embriyonal 33. günde Pax8 tiroglossal kanal ve ultimobrankiyal cisimde tespit edilmektedir. Gelişmekte olan tiroide ek olarak Pax8 ekspresyonu kulak, SSS ve böbrekte de gözlenmektedir. İnsanlarda heterozigot Pax8 mutasyonları konjenital

hipotiroidizm olgularında bildirilmiştir. Bu olguların bir kısmında renal anomalilerin eşlik edebileceği gösterilmiştir (53).

İnsanlarda FOXE1 ekspresyonu tiroid taslağı, timus, orofarenks, özefagus ve trakea epitelinde gözlenmektedir. İnsanlarda homozigot FOXE1 mutasyonları sendromik bir konjenital hipotiroidi (KH) formu olan Bamforth-Lazarus sendromuna neden olur. Bu sendrom genellikle agenezi veya ağır hipoplazi biçiminde tiroid disgenezi, yarık damak ve dikensi saçlar ile ortaya çıkar. Bazı olgularda koanal atrezi ve bifid epiglott da eşlik ettiği tespit edilmiştir (53).

2.1.2 Tiroid Bezi Histoloji ve Anatomisi

Tiroid insan vücudunun en büyük organlarından biridir. Erişkinde ağırlığı yaklaşık 15-20 gramdır. Her biri yaklaşık 4 cm uzunluk, 2-2.5 cm genişlik ve kalınlığa sahip iki lob ve orta hatta istmus adı verilen ince bir yapıdan oluşmaktadır (53). Sağ lobun, sol loba göre daha çok damarlandığı tespit edilmiştir.

Tiroid bezi folikül adı verilen küresel birimlerden oluşur. Bu yapılar zengin bir kılcal damar ağı ile sarmalanmıştır. Folikülün içi kolloid ile doludur (53). Folikül hücrelerinin yüksekliği uyarı derecesine göre değişir. Glikoproteinlerden zengin bazal membran folikül hücrelerini çevredeki kapiller damarlardan ayırmaktadır. 20-40 folikülün bağ dokusu septası ile çevrilmiş haline lobül denir.

Tiroid folikül hücrelerinin tepe bölgesinde çok sayıda mikrovillus bulunur ve kolloid içerisine uzanım göstermektedir. Hücrenin bu yüzeyinde iyodinasyon, ekzositoz, kolloid rezorpsiyonu gerçekleşmektedir (53). Hücrelerin sitoplazmasında çok sayıda endoplazmik retikulum bulunur. Golgi cihazı ile beraber tiroglobulin üretiminde önemli rol oynar. Tiroid ayrıca parafoliküler C hücrelerini de içermektedir.

2.2 TİROİD HORMON SENTEZ VE SALINIMI

Hipotalamusun ön lobundan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) sentezlenmektedir. Portal vasküler sistem aracılığı ile hipofize gelen TRH, tirotrop hücrelerden TSH'ın (tiroid uyarıcı hormon) sentez ve salınımını uyarmaktadır. Tiroid bezi G proteinine bağlı reseptör ailesinde yer alan TSH reseptörünü eksprese eder (8). TSH'nın

reseptöre bağlanması ile tiroid hormon biyosentezi başlamaktadır. Tiroid hormon sentezi folikül hücrelerinde gerçekleşir. Folikülün içi özellikle tiroglobulin olmak üzere proteinden zengin olan kolloid ile doludur. Hücreler arası sıkı bağlantılar bulunmaktadır ve bu proteinlerin bazolateral bölgeye yayılmasını önlemektedir (53).

Yakalama: İyot, aktif transport yapan sodyum-iyot pompası ile bazal membrandan tirosite taşınır ve apikal membrandan pendrin ile kolloide taşınır.

Organifikasyon: İyodun oksidasyonu ve tiroglobulin üzerindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonu gerçekleşir.

Eşleşme (coupling): Tiroid peroksidaz aracılığı ile monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) molekülleri tiroglobulin içerisinde eşleşerek T4 ve T3 oluşturur.

Pinositoz: Kolloid içerisinde depolanan tiroglobulin molekülü sitoplazmaya alınır.

Proteoliz ve deiyodinasyon: Fagolizozom içerisine alınan tiroglobulinler proteaz ile yıkılır. T4, T3, MIT, DIT serbest hale geçer.

Salınma: Monokarboksilaz taşıyıcı 8 ile T4 ve T3 tiroisit bazal membranından kan dolaşımına salınır (53).

2.3 KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANIM VE SINIFLAMASI

2.3.1 Konjenital Hipotiroidi Tanımı

Konjenital hipotiroidizm (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yetersizliği ile ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanır. Çocukluk çağıının en sık görülen endokrin hastalıklarından biridir. Tiroid hormonları hem intrauterin dönemde hem de postnatal dönemde nöronların oluşum ve migrasyonunu, miyelinizasyonu ve bazı nörotransmitterin regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle SSS gelişimi ve fonksiyonları için hayati önem arz etmektedir. Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının önemli rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde kalıcı motor ve mental bozukluklar oluşmaktadır. Konjenital hipotiroidi önlenebilir zekâ geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Konjenital hipotiroidi geçici veya kalıcı olabilir. Kalıcı KH, yaşam boyu tedavi gerektiren tiroid hormon eksikliğini ifade ederken,

geçici KH, doğumda olan ancak yaşamın ilk birkaç ayında veya yılında normale dönen geçici bir tiroid hormonu eksikliğini ifade etmektedir.

2.3.2 Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi

Konjenital hipotiroidi (KH) insidansı farklı ırklarda, farklı coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Doğumda ortaya çıkan tiroid hormon eksikliği olarak tanımlanan KH 1:2000 ile 1:4000 yenidoğan küresel insidansı ile pediatrik yaş grubunda en yaygın önlenabilir zeka geriliği nedenidir (54). Yenidoğan tarama programlarına başlanmadan önce KH klinik tanı insidansı 1:7000 ile 1:10000 arasında iken, tarama programlarının uygulanmasından sonra insidansı 1:2000 ile 1:4000 arasında değiştiği rapor edilmiştir (55). Bununla birlikte, insidansın coğrafik konuma, ırka ve etnik popülasyona göre değişkenlik gösterdiği de bilinmektedir. Fransız yeni doğan tarama programı, kalıcı hipotiroidizm insidansının 1:10.000 olduğunu tahmin etmektedir (56). Kıbrıs Rum popülasyonundaki insidans 1:800 civarındadır (57). Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın zamanda yapılan bir çalışma, 1987'de 1:4094 olan insidansın 2002'de 1:2372'ye yükseldiğini göstermiştir (58). Artan insidansın, muhtemelen test stratejisindeki değişikliğe bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Suudi Arabistan'da insidansı 1:2666 ile 1:3417 aralığında bildirilmiştir (59).

Çalışmalara göre ülkemizde geçici KH insidansı yüksektir. Geçici KH insidansı 1:772'dir (TC Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü). Konjenital primer hipotiroidi insidansı 2010'da 1:2000 olarak bildirilmiştir (53). İnsidansla önceki yıllara göre artış olduğu görülmüştür. Bu artışın nedeni tarama programında TSH eşik değerinin düşürülmesine bağlı daha çok vakanın tespit edilmesi olarak görülmüştür (60).

Son zamanlarda, birçok ülkeden 1/1400 ve 1/2800 aralığında bildirilen KH insidansında iki kat artış vardır. Bu artış oranı farklı nedenlere bağlanmıştır, ana faktör birçok yenidoğan tarama programında TSH tarama eşiklerinin düşürülmesinden kaynaklanmaktadır (53). Diğer faktör, yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinin iyileştirilmesiyle elde edilen erken doğmuş ve düşük doğum ağırlıklı (LBW) bebeklerin sağ kalımının artmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (61).

Konjenital hipotiroidizm insan türlerinde zeka geriliğinin en yaygın önlenabilir nedenidir. Etiyoloji, epidemiyoloji, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımlarını bilmek klinisyen için çok önemlidir. Klinik bulgular geç ortaya çıkmaktadır. Bu durum tanıda gecikmelere sebebiyet vererek zeka geriliğine neden olabilmektedir. Tanıda gecikme olmaması için yenidoğan taramalarının yapılması bu hastalığın erken teşhisinde en iyi ve tercih edilen yoldur. Pozitif yenidoğan tarama testinin hemen ardından doğrulayıcı laboratuvar ve radyolojik tanı testleri yapılmalıdır. Konjenital hipotiroidizm, erken teşhis, uygun tanı araçları ve erken tedavi yaklaşımı ile vurgulamamız gereken potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır.

2.3.3 Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi ve Sınıflaması

Konjenital hipotiroidi; primer KH ve santral KH olarak ikiye ayrılır.

Primer KH kalıcı ve geçici olarak ikiye ayrılır. Kalıcı hipotiroidi tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarına veya tiroid hormon sentezindeki sorunlara bağlıdır. Geçici KH çoğunlukla iyot eksikliğine bağlı olmakla beraber anne ve bebek kaynaklı farklı sebeplere bağlı olabilir. Geçici KH en sık endemik iyot eksikliği olan bölgelerde doğan erken doğmuş bebeklerde görülür.

Konjenital santral hipotiroidi hipofiz bezi veya hipotalamus kaynaklı oluşmaktadır. Santral KH, izole TSH eksikliği ile ortaya çıkabilir, ancak daha yaygın olarak konjenital hipopitüitarizmin bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (53).

2.3.4.1 Primer Konjenital Hipotiroidi

2.3.4.1.1 Kalıcı Primer Konjenital Hipotiroidi

Tiroid disgenezisi tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından kaynaklanır ve kalıcı primer KH'nin %85'inden sorumludur. Doğuştan tiroid hormon biyosentezi bozuklukları (dishormonogenezisler) vakaların %10-15'ini oluşturur (9).

2.3.4.1.1.1 Tiroid Disgenezisi

Tiroid disgenezileri; ektopi, hipoplazi, agenezi ve hemiagenezi olarak kendini gösterebilir. Tiroid disgenezisi, tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi gibi tiroid görüntüleme ile tespit edilebilir. Önceki çalışmalarda tiroid disgenezilerinin sporadik

olduğu düşünölmüş olsa da, son yayınlarda bu olguların yaklaşık %2-12'sinin ailesel olduğunu göstermiştir (10.11.12). Kastanyet ve ark. tüm disgenetik konjenital hipotiroidizmlerin %2 'sinin ailesel orijinli olduğunu bulmuştur (62). Bir çalışmada, KH'li bebeklerin birinci derece akrabalarının %7.9 'unda tiroid embriyolojik gelişim kusurları spektrumu tespit edilmiştir (63).

Tiroid disgenezisi üç ana form içerir: ilki ektopik tiroiddir; tiroid bezinin ektopik bir yerleşimi, tüm konjenital tiroid disgenezili olguların %60'ını oluşturur ve kadınlarda iki kat daha sık görölmektedir (64). Bu vakalarda tiroid bezi yuvarlaktır ve iki loblu değildir, gelişmekte olan tiroidin boyundaki son konumuna indiğı normal yol olan tiroglossal kanal boyunca bulunur (64). İkinci en yaygın olanı agenezidir. Tiroid dokusunun tamamen yokluğunu gösteren, tiroid disgenezisinin yaklaşık %30'unu oluşturan gruptur. Üçüncü ve en az görölen %5'lik kısım ise normal anatomik yerde gelişen küçük bir bez olan tiroid hipoplazisidir (65). Araştırmacılar, tiroid disgenezisinin bir nedeni olarak, tiroid transkripsiyon faktörü 2 (TTF-2), NKX2.1 (TTF-1) ve PAX-8 gibi tiroid bezi gelişiminin transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonları göstermişlerdir (66). Ancak tüm tiroid disgenezis vakalarının sadece %2-9'unun bu tür genetik mutasyonlara sahip olduğı kanıtlanmıştır (66). Bu transkripsiyon faktörleri farklı fetal dokularda eksprese edildiğinden, mutasyonları belirgin fenotipik sendromlara yol açabilir (67).

2.3.4.1.1.1.1 Agenezi

Tiroid dokusunun gelişmemiş olmasıdır. Tiroid hipoplazisi ile beraber tiroid disgenezi vakalarının üçte birini oluşturmaktadır (68).

Tiroid malformasyonları, farklı klinik öneme sahip bir dizi farklı fenotip içerir (Fernandez ve ark. 2015). En şiddetlisi, görüntöleme yöntemleriyle veya radyoaktif iyot alımı ile tiroid kalıntısının bulunamadığı agenezidir. Tiroid agenezisi, bir tiroid dokusunun olmaması anlamına gelir, yani progenitörler endoderimde belirtilmemiştir.

Tiroid agenezisinin mutlak tespit edilmesi mümkün değildir. Agenezi tiroid primordiumunun gerilemesi ile karşımıza çıkabilir. Klinik olarak tiroid dokusunun hiç olmaması ile bu durumu ayırt etmek mümkün değildir (1).

2.3.4.1.1.1.2 Hipoplazi-Hemiagenezi

Tiroid hemiagenezisi, isthmus ile birlikte veya isthmus olmadan bir tiroid lobunun yokluğu ile tanımlanan nadir, konjenital bir anomalidir. Tek yumurta ikizlerindeki bulgulara göre genetik anormalliklerin rolü olduğu düşünülmektedir. Vakaların çoğu sporadiktir. Kadınlarda daha sık bulunur.

Çoğunlukla ötiroid seyreder, incelemeler sırasında veya intraoperatif olarak tesadüfi olarak tanı konur. Çoğunlukla gelişmeyen taraf sol lobtur (68).

2.3.4.1.1.1.3 Ektopi

Tiroid ektopisi, tiroid bezinin normal anatomik yerleşimi dışında herhangi bir yerde bulunan fonksiyonel tiroid dokusu olarak tanımlanır. Tiroid bezinin gelişimi sırasında tiroidin normal göçünde anomali meydana gelmesiyle oluşur. Ektopik tiroid, dilin tabanındaki foramen çekumdan mediastene kadar herhangi bir pozisyonunda ortaya çıkabilir. Ektopik tiroid çoğunlukla sublingualdır. Lingual, trakeal, suprahoid veya infrahiyoid olarak bulunabilir (69). Ektopik tiroid, tiroid disgenezi vakalarının üçte ikisini oluşturmaktadır (55). Kızlarda görülme oranı erkeklerden fazladır. Tiroid ektopisinin prevalansı 1/100.000 ile 1/300.000 olarak bildirilmektedir (70). Ektopik tiroidin tanı ve tedavisi gecikirse çevredeki yapılarda hayatı tehdit eden basıya neden olabilir. Kretinizme veya büyük bir guatr oluşmasına yol açabilir (71). Tiroid ektopisine farklı konjenital anomaliler eşlik edebilmektedir. Çoğunlukla kardiyak anomaliler eşlik eder(10).

2.3.4.1.1.2 Tiroid dishormonogenezisi

Tiroid hormon sentezinin enzimatik kademesindeki kalıtsal kusurlardır. Kalıcı konjenital hipotiroidilerin yaklaşık % 10-15'ini oluşturmaktadır. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır.

Dishormonogenezis, guatrlı KH 'eye neden olur; yenidoğan taraması ile tanı konulan bebeklerde nadir görülen bir klinik bulgudur (72). Tiroid peroksidaz (TPO) enzim eksikliği, dishormonogenezin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (73). Hem T3 hem de T4'ü üreten tiroid hücrelerinde iyotu tiroglobüline bağlamak için hidrojen

peroksitle birleşir. Ciddi şekilde kusurluysa, iyodün organifikasyon kusuruna yol açacaktır. Yüksek radyoaktif iyot (RAI) alımı ve ardından sodyum perklorat uygulamasından sonra >%90 salınım ile radyolojik olarak teşhis edilebilir (74). Transmembran proteininde (pendrin) (ch7q31) genetik mutasyon olmasıyla fonksiyon kaybı Pendred sendromuna yol açar; hipotiroidizm, guatr ve sağırılık üçlüsü ile seyreden bir hastalıktır. Son zamanlarda keşfedilen bir başka nadir gen mutasyonu, hidrojen peroksit ve iyodür organifikasyonunun eksik üretimine yol açan dual oksidaz 2 enzimindeki mutasyonları içerir, otozomal dominant olduğu düşünülmektedir (75). Dishormonogenezisin diğer nadir genetik nedenleri arasında sodyum/iyodür taşıyıcısındaki kusurlar, tiroglobulin etki kusuru (76) ve iyodotirozin deiyodinaz eksikliği nedeniyle T4'ün aktif T3 formuna periferik dönüşümünde bozukluk olması sayılabilir. (77).

2.3.4.1.1.2.1 İyot Yakalama Defekti

İyod taşınma kusuru, sodyum/iyodür simporterini (NIS) kodlayan SLC5A5 genindeki homozigot veya bileşik heterozigot patojenik varyantlara bağlı olarak oluşur. Dishormonogeneze yol açarak konjenital hipotiroidizmin nadir bir nedenini oluşturur. NIS proteini iyodun hücre içine geçişini sağlayan taşıyıcı proteindir. NIS proteininde mutasyon olması tiroid foliküler hücrelerinde yetersiz iyodür birikimine neden olarak tiroid hormonogenezini bozar (15).

2.3.4.1.1.2.2 Tiroid Peroksidaz Defekti

Tiroid peroksidaz (TPO) enzimi, katalitik kısım folikülün içine bakacak şekilde yerleşmiş olan, kısa bir transmembran alanına sahip tiroide özgü glikozile edilmiş bir hemoproteindir. Bu protein 3048 nükleotid içeren bir mRNA tarafından kodlanan 933 aminoasitten oluşur (78). Hidrojen peroksit aracılığıyla iyodun yükseltgenmesini sağlar. Böylelikle iyot tiroglobulin üzerinde bulunan tiroizin rezidülerine bağlanabilir. Yayınlanmış moleküler genetik çalışmalar, TPO gen mutasyonlarının tiroid dishormonogenezisinin en yaygın nedenlerinden biri olduğunu ve toplam iyodür organifikasyon kusurları olan hastalarda birkaç farklı inaktive edici mutasyonun tanımlandığını göstermektedir (74). Kalıtım otozomal resesiftir (79). Monoallelizm

mutasyonlar hafif seyrederken, biallelik mutasyonların daha ağır seyrettiği rapor edilmiştir (53).

2.3.4.1.1.2.3 Tiroglobulin Sentez Defekti

Tiroglobulinin tiroid bezinde T3 ve T4 sentezi için önemli rolü mevcuttur. Tiroglobulinin tiroid bezinin foliküler lümenine salgı yoluyla taşınması üzerine, çoklu tirozin kalıntıları mono-iyodotirozin (MIT) ve di-iyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere iyotlanabilir. Tiroglobulin gen defektleri nadir görülür ve çoğunlukla otozomal resesif kalıttır (53). Hastada guatr büyük boyutlara ulaşabilir. Biallelik olan mutasyonlar hafif veya ağır konjenital hipotiroidi olarak karşımıza çıkabilir.

2.3.4.1.1.2.4 Deiyodinasyon Defekti

İyodotirozin deiyodinaz gen defektine bağlı olarak gerçekleşir. Tiroglobulinde fazla bulunan MIT ve DIT bu enzim sayesinde deiyodinasyona uğrar, tekrar substrat olarak kullanılabilirler. İyodotirozin deiyodinaz gen defektinde bu basamakta aksama meydana gelir.

2.3.4.1.1.3 TSH Reseptör Direnci

Hormon reseptörlerinin genetik bozuklukları, hormon direncinin en yaygın şeklidir. Bu tür kusurların bir örneği, TSH reseptör genindeki (*TSHR*) biallelik inaktive edici mutasyonların neden olduğu TSH direncidir. Tiroid fonksiyonlarının ana düzenleyicisi olan TSH, tiroid iyot alımı, tiroglobulin iyodinasyonu, iyotlu tiroglobulin geri alımı ve tiroid hücresi büyümesi dahil olmak üzere tiroid hormonu üretimini içeren hemen hemen tüm hücrel süreçleri etkiler. TSH'ye direnç, yenidoğan döneminden itibaren tiroid hormon üretim bozukluğu, yani konjenital hipotiroidizm ile sonuçlanır. Klasik olarak, *TSHR*'yi etkisizleştirmeye bağlı TSH direncinin klinik fenotiplerinin mutant reseptör aktivitesine bağlı olarak değiştiği düşünülüyordu. İki aleldeki mutasyonlar, belirgin hipotiroidizm (dekompanse TSH direnci) veya ciddi tiroid hipoplazisine sebep olur. En az bir aleldeki hipomorfik mutasyonlar, korunmuş hormon üretme kapasitesine (kompanse TSH direnci) sahip normal boyutlu tiroid bezi üretir. Daha yakın zamanlarda, paradoksal olarak yüksek

tiroidal iyot alımı ile karakterize edilen yeni bir TSH direnci alt grubu (klasik olmayan TSH direnci) bildirilmiştir (27).

2.3.4.1.1.3.1 TSH reseptör Defekti

Tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R), ağırlıklı olarak tiroisitlerin bazolateral zarında bulunur ve burada insan metabolizmasını birçok yönüyle etkiler. 14q31'de (80) bulunan bir gen tarafından kodlanan TSH-R'ü, G proteinine bağlı reseptör ailesine aittir. Geniş bir hücre dışı alanı, yedi transmembran pasajı ve küçük bir hücre içi alanı vardır (81). Yaklaşık 100 kDa'ya sahip tek zincirli bir TSH-R tarif edilmiştir (82). Ancak, holoreseptör en sık olarak iki alt birime ayrılır, α ve β , disülfid bağları ile bağlanır (83). Bu ayrılma, bazı TSH-R sinyal yollarının uyarılmasında önemli olabilir (84). Zarda bulunan yaklaşık 30 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahip alfa alt birimi, luteinizan hormon (LH), insan koryonik gonadotropin (hCG) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) için ortaktır. Yaklaşık 50 kDa'lık α alt birimi ve TSH'ye özgüdür, hücre dışı bölgede yer alır(81).

Reseptörün hipofiz, hipotalamus ve merkezi sinir sisteminin diğer alanları, periorbital doku, cilt, böbrek, adrenal, karaciğer, bağışıklık sistemi hücreleri, kan hücreleri ve damar dokuları, yağ dokusu, kalp, iskelet kasları ve kemik gibi birkaç tiroid dışı yerleşimi bulunmuştur. Reseptörün işlevselliği bu dokuların çoğunda gösterilmiş olmasına rağmen, fizyolojik önemi hala tartışma konusudur (29).

2.3.4.1.1.3.2 GNAS1 Defekti

GNAS1 gen defekti konjenital hipotiroidiye ve psödohipoparatiroidiye neden olabilir (17). GNAS1 geninin inaktive edici mutasyonları Albright kalıtsal osteodistrofisi ile ilişkilidir (27). McCune-Albright sendromu çeşitli sporadik endokrin tümörlerde ve çoklu endokrin anormallikleri ile karakterize sporadik bir durumdur. GNAS1 genindeki heterozigot deaktivasyon mutasyonlarından kaynaklanan Gs α proteininin biyoaktivitesinde %50'lik bir azalma ile karakterize bir durumdur (27). McCune-Albright sendromu, kısa yetişkin boyu, obezite, brakidaktili ve ektopik ossifikasyonların görülebildiği bir sendromdur. Konjenital hipotiroidi ve psödohipoparatiroidi bu sendroma eşlik edebilmektedir. Yeterli tiroid hormon desteği

almasına rağmen nörolojik gelişim sonucu kötü olan hastalarda özellikle şüphelendirecek semptom varlığında McCune-Albright sendromu, psidohipoparatiroidi 1 a'dan şüphelenilmelidir (17).

2.3.4.1.2 Geçici Primer konjenital Hipotiroidi

2.3.4.1.2.1 İyot eksikliği

İyotun organizmada önemli rolü bulunmaktadır. Metabolizmayı etkiler ve embriyogenez, vücudun büyümesi ve gelişmesi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları kontrol eden genlerin ekspresyonunu etkilemektedir. Bu tiroid hormonlarının biyosentezi için bir substrat olmasından kaynaklanır. Sinir sisteminde, tiroid hormonları hücre farklılaşmasının ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. T3'ün nükleer reseptörlere bağlanması, hem fetal hem de erken postnatal yaşta beynin çeşitli bölgelerinde spesifik genlerin ekspresyonunu düzenler. Birinci ve 2. trimesterde tiroid hormonlarının nöronal proliferasyon, migrasyon ve organizasyon üzerinde etkisi vardır. Bu sırada fetüs anneden tiroid hormonları alır. Çünkü tiroid bezi henüz tam olarak işlevsel değildir. Üçüncü trimesterde yaklaşık üç yaşına kadar merkezi sinir sisteminde glial hücrelerin çoğalması, göçü ve miyelinizasyonu meydana gelir. Üçüncü trimesterde, fetal tiroid zaten yeterince tiroid hormonu üretme yeteneğine sahiptir, bunların sadece yaklaşık %30'u anneden gelmektedir. Hamile kadınların vücudunun hem annede hem de fetüste tiroid hormonlarının fizyolojik üretimini sürdürmek için iyot alımında yaklaşık %50 artışa ihtiyacı vardır.

Gıdalarda yetersiz iyot alımı, özellikle hamile kadınları ve fetüslerini, yenidoğanları ve emziren bebekleri tehlikeye atar. Çocuğun fiziksel gelişimi geridir ve zihinsel işlevleri tam olarak gelişmemiştir (14). Gelişim sırasındaki ciddi iyot eksikliği, anne ve bebekte hipotiroidizme ve buna bağlı kretinizm ve büyüme geriliği dahil olmak üzere ciddi olumsuz sonuçlara neden olur (30). Evrensel olarak tuzun iyotlanması, şiddetli iyot eksikliğinin ortadan kaldırılması için birinci basamak stratejidir. Tuz iyotlamasının mümkün olmadığı veya yetersiz olduğu ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde hassas gruplar için iyot takviyesi önerilir. İyot takviyesinin, olarak iyot eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde bile maternal tiroid fonksiyon değerlerini iyileştirdiği gösterilmiştir.

Hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde yapılan randomize kontrollü çalışmalardan, anneye iyot takviyesi ile bebekteki nörodavranışsal gelişim arasındaki ilişki hakkında henüz hiçbir veri mevcut değildir; bu nedenle, bu tür bir takviyenin uzun vadeli faydaları ve güvenliği belirsizdir. Duyarlı bireylerde aşırı iyot alımının tiroid fonksiyonunda değişikliklere neden olabileceği açık olmasına rağmen, gebelikte iyot alımı için güvenli üst sınırlar iyi tanımlanmamıştır. İyi tasarlanmış, ileriye dönük, hafif ve orta derecede iyot eksikliği olan hamile kadınlarda iyot takviyesinin maternal tiroid fonksiyonu ve bebek nörodavranışsal gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalara acilen ihtiyaç vardır. Ayrıca, genel olarak kronik iyot alımına ve özel olarak iyot takviyesine ilişkin güvenli üst sınırların belirlenmesi için güncel önerilere ihtiyaç vardır. Hamile ve emziren kadınlardaki iyot fazlalığının etkilerine ilişkin klinik verilere ihtiyaç vardır (30).

2.3.4.1.2.2 Aşırı İyoda Maruziyet

İyot, tiroid hormonlarının üretimi için gerekli olan bir mikro besindir. Birincil iyot kaynağı, tuz, süt ürünleri ve ekmek dahil olmak üzere iyotla güçlendirilmiş gıdalar veya deniz ürünleri gibi doğal olarak bol olan gıdaları içeren diyetdir. Yetişkinlerde hamile olmaması ve emzirmemesi koşuluyla önerilen günlük iyot alımı 150 µg'dır (18). İyot alımı veya bu eşiğin üzerinde maruz kalma genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte, önceden tiroid hastalığı olanlar, yaşlılar, fetüsler ve yenidoğanlar veya diğer risk faktörlerine sahip hastalar dahil olmak üzere bazı duyarlı bireylerde, iyot kaynaklı tiroid fonksiyon bozukluğu gelişme riski artabilir. Suprafizyolojik iyot maruziyetinin bir sonucu olarak hipotiroidizm veya hipertiroidizm subklinik veya aşıkabilir (14).

Fazla iyot kaynakları, popülasyon düzeyinde iyot eksikliğini önlemek için iyot takviyesi, diyet, vitaminler ve takviyeler, ilaçlar, kontrast maddeler ve topikal iyot alımı olarak gösterilebilir. Tiroid fonksiyon bozukluğunun etiyolojisi ayırt edilemiyorsa aşırı iyot maruziyetinden şüphelenilmelidir.(14).

Aşırı iyot alımına bağlı tiroidin adaptasyonunu göstermeye yardımcı olan Akut Wolff-Chaikoff etkisi, 1948'de ABD, California Berkeley Üniversitesi'nde Drs Jan Wolff ve Israel Lyon Chaikoff tarafından tanımlandı (85). Wolff ve Chaikoff, intraperitoneal

olarak uygulanan yüksek miktarlarda iyodüre maruz kalan sıçanlarda tiroid hormonlarının sentezinde geçici bir azalma (yaklaşık 24 saat süren) gözlemlenildi. Akut Wolff-Chaikoff etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak en azından kısmen tiroid peroksidaz aktivitesi üzerinde birkaç inhibitör maddenin (intratiroidal iyodolaktonlar, iyodoaldehitler ve/veya iyodolipidler gibi) üretilmesiyle açıklandığı düşünülmektedir (86). Artan iyot yükünün bir sonucu olarak azalan intratiroidal deiyodinaz aktivitesi de tiroid hormonlarının sentezinin azalmasına katkıda bulunabilir.

Çoğu kişide, tiroid hormonlarının üretiminin azalması yalnızca geçicidir ve akut Wolff-Chaikoff etkisine adapte olduktan sonra devam eder (86). Spesifik risk faktörlerine sahip hassas hastalarda akut Wolff-Chaikoff etkisine uyum sağlayamama riski daha yüksek olabilir (86).

Bazı duyarlı hastalarda aşırı iyot yükü, tiroid hormonlarının artan üretimi için zengin bir substrat sağlar. İyot kaynaklı hipertiroidizm (Jod-Basedow fenomeni) ilk olarak 1800'lerin başında, tirotoksikozun iyot takviyesi ile tedavi edilen endemik guatrli hastalarda guatrsız bireylere göre daha yaygın olduğu gözlemlendiğinde tanımlanmıştır (87). İyot kaynaklı hipertiroidizm geçici veya kalıcı olabilir ve risk faktörleri arasında toksik olmayan veya yaygın nodüler guatr, latent Graves hastalığı ve uzun süreli iyot eksikliği yer alır (86). Ayrıca, iyot takviyesi aşırı olduğunda, nodüler guatrli ötiroid hastalarında iyotla indüklenen hipertiroidizm de bildirilmiştir (88).

Diyetle iyot alımındaki artışların, tiroid otoimmünite prevalansındaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (89). Çin'de yakın zamanda yürütülen bir kesitsel çalışma, gebeliğin ilk üç ayındaki 7190 kadın arasında tiroid fonksiyonu ile fazla iyot alım düzeyi arasında bir ilişki olduğunu ve en düşük serum TSH ve tiroglobulin değerlerinin fazla iyot alımı ile ilişkili olarak 150–249 µg/L olduğunu gösterdi (90). Hamile kadınlar için Institute of Medicine 1100 µg/gün iyot üst sınırı önerirken (91), DSÖ daha ihtiyatlı bir şekilde 500 µg/gün üst sınır önerir (92). Yukarıda açıklanan Çin çalışmasından elde edilen veriler, Institute of Medicine'nin önerilen 1100 µg/gün üst sınırının çok yüksek olduğunu düşündürmektedir (30).

2.3.4.1.2.3 Anneden Geçen TSH Reseptör Blokan Antikorlar

Maternal TSHR bloke edici antikorlar fetüse geçebilir ve kombine maternal-fetal hipotiroidizme neden olabilir. Mevcut kılavuzlar, yalnızca annelerin bilinen otoimmün tiroid hastalığı varsa, daha önce etkilenen bir kardeş öyküsü varsa veya geçici KH'dan şüphelenildiğinde ölçümlerini önermektedir (19).

Maternal TSHR bloke edici antikorlar gebeliğin yaklaşık 16. haftasında plasentayı geçebilir ve maternal tiroid üzerindeki etkilerine ek olarak, fetal ve neonatal tiroid fonksiyonunu da etkileyebilir. Maternal antikorlar aşamalı olarak ortadan kalktığından, bu etki doğumdan sonra 3 ila 6 ay sürebilir (93).

2.3.4.1.2.4 Annenin Antitiroid İlaç Kullanımı

Graves hipertiroidizmi, TSHR'yi uyaran antikorların neden olduğu otoimmün bir durumdur. Hamile kadınların %0.2'sini etkiler (94). Gebelik tiroid fizyolojisini ve laboratuvar testlerini değiştirir. Antitiroid ilaçlar teratojenisite ile ilişkilidir. Fetal ve neonatal hipertiroidizm, aktif veya geçmişte Graves hastalığı öyküsü olan kadınların %1 ila %5'inde görülür ve teşhis edilip tedavi edilmezse artmış fetal/neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (95). Üreme çağındaki hastalar veya geçmişte graves hastalığı öyküsü olan tüm kadınlar, gebelik öncesi danışmanlık almalıdır.

Danışmanlık, tüm tedavi seçeneklerinin (tıbbi tedavi, ¹³¹I radyoaktif iyot ablasyonu (RAIA) ve cerrahi) riskleri ve yararlarının tartışılmasını içermelidir. Graves hastalığı olan kadınlara gebe kalmayı ertelemeleri ve hastalık kontrol altına alınana kadar kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir. Yüksek doz antitiroid ilaç kullanan ve hastalığın kontrol altına alınmasının zor olduğu vakalar için, gebe kalmadan önce kesin tedaviyi (RAIA veya cerrahi) düşünmeleri gerektiği bildirilmelidir.

RAIA düşünülen kadınlarda önceden gebelik testi yapılmalı ve kadın levotiroksin replasman tedavisi ile ötiroid olana kadar gebelik 6 ay ertelenmelidir. Graves'li hastaların %95'inde ölçülebilen TSH Reseptör Antikorları (TRAb), RAIA tedavisinden sonra artabilir ve aylarca, yıllarca yüksek kalabilir (96). Gebelik sırasında sürekli yüksek TRAb seviyeleri, fetal tiroid disfonksiyonunun göstermede

prognostiktir. (21.6). Sonuç olarak, gebe kalmadan önce çok yüksek TRAb düzeyleri olan kadınlar tiroidektomi için daha iyi adaylar olabilir. Ameliyattan sonra, TRAb seviyeleri aylar ile bir yıl arasında azalır ve normale döner (96).

Antitiroid ilaç tedavisine devam eden kadınlarda metimazol (MMI) genellikle propiltiourasile (PTU) tercih edilir. Çünkü MMI günde bir kez dozlanır ve PTU'nun hepatotoksisite ile ilişkisi vardır. Bununla birlikte, teratojenik etkilerinin MMI'den daha az şiddetli olduğu düşünüldüğünden, gebeliğin ilk üç ayında PTU önerilmektedir. Gebelik beklentisiyle MMI'den PTU'ya geçiş düşünülmelidir. Alternatif olarak, kadınlar hamile kaldıktan sonra PTU'ya geçebilir.

Antitiroid ilaç alan hastalar kontrasepsiyon kullanmalı ve adet döngülerine çok dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir. Adet gecikmesi varsa hemen gebelik testi yapılmalıdır. Antitiroid ilaçlardan kaynaklanan doğum kusurları riski, 6-10. haftalar arasında en yüksektir (97). Antitiroid ilaç kullanan annelerin bebeklerinde hipotiroidi gelişebilir. Bu etki doğumdan sonraki birkaç gün ve 2 kahtaya kadar ortaya çıkabilir. Bebeklerin çoğu birkaç hafta içinde ötiroid hale gelmektedir.

2.3.4.1.2.5 Konjenital Hepatik Hemanjiom (Tüketim Hipotiroidisi)

Hepatik hemanjiyomlar, mezenkimal karaciğer dokusundan köken alan bebeklik döneminde yaygın olarak görülen tümörlerdir (98). Klinik olarak sessiz veya semptomatik olabilirler; yaygın bulguları hepatomegali, abdominal kitle, konjestif kalp yetmezliğidir ve kutanöz hemanjiyomlarla ilişkili olabilir (99). Nadiren splenomegali, sarılık, asit, gastrointestinal kanama, anemi, beslenme güçlükleri ve tüketim hipotiroidizmine neden olabilir.

Edinilmiş hipotiroidizme neden olurken arkasındaki mekanizma T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eden karaciğer hemanjiyomlarına bağlı artan tip 3 deiyodinaz aktivitesidir. Oluşan metabolitler aktif olmayan ürünlerdir. Hastada hipotiroidi kliniği oluşur. Tiroksin tedavisine yanıt vermeyen konjenital hipotiroidizm vakalarında hepatic hemanjiyom taraması yapılmalıdır (22). Tedavide L-tiroksin ve propranolol kullanılmaktadır.

2.3.4.1.2.6 Monoallelilik THOX2 veya DUOXA2 Mutasyonları

Monoallelik THOX2 veya DUOXA2 Mutasyonları tiroid dishormonogenezisi sebepleri arasında yer alır. Parsiyel iyot organifikasyon bozukluğuna sebep olarak geçici konjenital hipotiroidi yapar (53).

2.3.4.2 Santral Konjenital Hipotiroidi

Santral KH tiroid bezinin hipofiz tarafından yetersiz uyarılması nedeniyle oluşan tiroid hormonu eksikliği olarak tanımlanır. Santral KH'ye genellikle diğer hipofiz hormonu eksiklikleri (kombine hipofiz hormonu eksikliği) eşlik eder, ancak izole bir durum da olabilir. Hipofiz bez gelişiminden sorumlu olan HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, VE PROP1 genlerindeki mutasyonların hipofiz hipoplazisine veya aplazisine yol açabileceği ve çoklu hipofizer hormon eksikliğine yol açabileceği gösterilmiştir. Bu olgularda hipozdeki TSH eksikliğine bağlı santral hipotiroidi gelişirken, diğer ön hipofiz hormon (büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon, prolaktin, gonadotropinler) eksikliklerine bağlı semptomlar da görülebilir. Santral hipotiroidizmde yetersiz tiroid hormon üretiminin nedeni hipotalamus veya hipofiz düzeyindedir. Biyokimyasal olarak, santral hipotiroidizm, normal, düşük veya hafif yüksek TSH ile birlikte referans aralığının altında bir FT4 konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır(23).

Edinilmiş santral hipotiroidizmde, serum FT4 hala referans aralığındayken, TSH salgılanması azaltılabilir. Bu duruma subklinik santral hipotiroidizm denir (23).

Santral hipotiroidi hipotalamus ve hipofiz kaynaklıdır. Hipotalamusun ve hipofizin gelişim bozuklukları ve izole TRH eksikliği, izole TSH eksikliği santral KH nedenleri arasında sayılır. TRH reseptör mutasyonları ve TSH beta mutasyonları TSH eksikliği yaparak santral hipotiroidiye neden olur.

Şu anda, izole edilmiş santral KH ile ilgili beş gen tanımlanmıştır. 1980'lerde ve 1990'larda Mendel formlarının moleküler analizleri, TSH eksikliği ile ilişkili *TSHB* ve *TRHR* genlerinin patojenik varyantlarının tanınmasına yardımcı olmuştur (13). Son zamanlarda, izole edilmiş santral KH'de üç başka gen daha tespit edilmiştir: *IGSF1*, *TBL1X* ve *IRS4* (100). İzole merkezi KH'nin bu nispeten yaygın

formları X'e bağılıdır. Bu nedenle çoğu hasta erkektir. Bu X'e bağılı genlerin mono-alelik patojenik bir varyantını taşıyan hafif bir santral hipotiroidizm fenotipine sahip dişi vakaları tarif edilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, izole edilmiş santral KH vakalarının yüksek bir yüzdesi, yukarıda belirtilen beş gendeki patojenik varyantlarla açıklanabilir (101). Bununla birlikte, diğer genlerde şu anda tanınmayan patojenik varyantları veya belki de poligenik bir etiyolojiyi düşündüren bazı vakalar açıklanamamıştır. İzole santral KH'li hastalarda, yapısal hipotalamus-hipofiz anormallikleri bulunmamıştır. Şiddetli yenidoğan sağlık sorunları nadirdir (23).



Tablo 1. İzole santral konjenital hipotiroidizme yol açan genetik nedenlerin temel özellikleri (23).

Gen	Seçilmiş önemli bulgular	TRH testi sonuçları
<i>TSHB</i>	Erkekler ve dişiler (bialelik patojenik varyantlar): çoğunlukla şiddetli hipotiroidizm, TSH eksikliği (kantitatif veya kalitatif)	Ciddi derecede azalmış/yok TSH yanıtı, normal prolaktin (PRL) yanıtı
<i>TRHR</i>	Erkekler ve dişiler (bialelik patojenik varyantlar): orta ila hafif hipotiroidizm, yüksek TSH Erkekler ve kadınlar (taşıyıcılar): tekrarlayan TSH yükselmesi	TSH ve PRL yanıtları normal veya yok
<i>IGSF1</i>	Erkekler (hemizigot patojenik varyant): orta ila hafif hipotiroidizm, makroorşidizm, gecikmiş pubertal testosteron artışı, düşük prolaktin, artmış BMI ve yağ yüzdesi, büyüme hormonu eksikliği (çocukluk), akromegaloid yüz (yetişkinlik) Dişiler (heterozigot patojenik varyant): düşük normal FT4 değerleri ila hafif hipotiroidizm, gecikmiş menarş, düşük prolaktin, artmış BMI ve yağ yüzdesi, akromegaloid yüz (yetişkinlik)	Normal veya azalmış TSH yanıtı, normal veya azalmış/yok PRL yanıtı
<i>TBLIX</i>	Erkekler (hemizigot patojenik varyant): orta ila hafif hipotiroidizm, iştah bozuklukları Dişiler (heterozigot patojenik varyant): düşük-normal FT4 değerleri ila hafif hipotiroidizm	Normal TSH yanıtı, normal PRL yanıtı
<i>IRS4</i>	Erkekler (hemizigot patojenik varyant): hafif hipotiroidizm Dişiler (heterozigot patojenik varyant): düşük-normal FT4 değerleri	Azaltılmış TSH yanıtı, normal veya hafif azaltılmış PRL yanıtı

2.3.5 Konjenital Hipotiroidi Klinik Semptom ve Bulguları

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan yenidoğanların büyük çoğunluğunda (>%95) herhangi bir semptom mevcut değildir. Bu muhtemelen bazı maternal tiroid hormonlarının trans-plasental geçişinden kaynaklanırken, birçok bebeğin kendi tiroid

hormon üretimi de vardır. Yaygın semptomlar arasında azalmış aktivite ve artan uyku, beslenme güçlüğü, kabızlık ve uzamış yenidoğan sarılığı yer almaktadır. Muayenede, ortak belirtiler arasında miksödemli yüz, büyük ve geni ön fontanel, büyük dil, göbek fıtığı, batında distansiyon ve hipotoni bulunmaktadır (9). Konjenital hipotiroidinin semtom ve bulguları yenidoğan döneminde çok silik olduğu için, tanı genellikle tarama programlarıyla konulmaktadır. Tanının gecikmesi kalıcı zeka geriliği ile sonuçlanmaktadır. Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet matürasyonu için de gerekli olduğundan tanısı geciken çocukların erken çocukluk döneminden itibaren boy kısalığı şikayetinin gelişmesi beklenmektedir. Taramanın yapılmadığı bölgelerde tanısı geciken çocuklarda bazı tipik bulgular gözlenmektedir. Bu bulgular; basık burun kökü ve geniş burun delikleri, göz etrafında ödem, belirgin büyük dil, seyrek saçlar, kuru cilt, batin distansiyonu, epifizlerdeki disgenezi nedeniyle ördekvari yürüyüş ve ağır zeka geriliği şeklinde sıralanabilir.

2.3.6 Konjenital Hipotiroidi Tanısı

2.3.6.1 Yenidoğan Tarama Programı

Yenidoğan taraması yoluyla KH'nin erken tespiti ve tedavisi, geri dönüşü olmayan nörogelişimsel geriliği önler. Konjenital hipotiroidi taraması dünya çapında başlatılmalıdır. Konjenital hipotiroidi insidansı kısmen tarama stratejisine bağlıdır; bir dizi tarama programından elde edilen verilere göre, primer KH insidansı 3000'de 1 ile 2000'de 1 arasındadır; bildirilen en yüksek santral KH insidansı ise 16.000'de yaklaşık 1'dir (24).

Konjenital hipotiroidi için yenidoğan taramasının ilk önceliği, tüm primer KH formlarının saptanması olmalıdır. Hafif, orta ve şiddetli vakaları tespit edebilmelidir. Primer KH'yi saptamak için en hassas test tirotropin (TSH) ölçümüdür (24). Mali kaynaklar mevcut olduğunda, santral KH taraması için TSH'ye ek olarak serbest tiroksin (sT4) ölçümü yapılması önerilmektedir. Tarama yapılırken; hasta bazlı özel tarama stratejileri akılda bulundurulmalıdır. Bazı çocuk grupları yanlış negatif neonatal tarama sonucuna sahip olabilir veya yenidoğan taramasıyla saptanamayan yüksek hafif KH riskine sahip olabilir. Örneğin prematüre, düşük doğum ağırlıklı ve hasta bebekler; bu gruplar için 10 ile 14 günlük ikinci bir numunenin toplanmasını

içeren bir tarama sonrası stratejisi düşünülmelidir (24). Down sendromlu hastalarda yenidoğan döneminin sonunda TSH ölçümü yapılması da önerilmektedir (24). Etkilenen bir ikizde ilk tarama normal olabilir; aynı cinsiyetten ikizlerde ikinci bir tarama düşünülmelidir. İkizlerin etkilenmeyen kardeşleri, daha sonraki yaşamlarında olası TSH yüksekliği açısından izlenmelidir (24).

TSH tabanlı tarama programlarında normal TSH'ye rağmen klinik hipotiroidizm şüphesi, özellikle ailesinde santral KH öyküsü olan çocuklarda primer (nadiren yanlış negatif yenidoğan tarama sonuçları vakaları) ve santral KH için daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (24).

2.3.6.2 Tiroid Fonksiyon Testleri

Yenidoğan tarama sonucu anormal olan bir yenidoğan, uzman bir merkeze sevk edilmelidir.

Anormal bir tarama sonucunu, serum fT4 ve TSH ölçümlerinden oluşan doğrulama testi takip etmelidir.

Serum fT4 konsantrasyonu yaşa özel referans aralığının altında ve TSH belirgin şekilde üzerinde ise levotiroksin (LT4) tedavisine hemen başlanmalıdır (24).

Doğrulayıcı testte (yaklaşık olarak yaşamın ikinci haftasında) serum TSH konsantrasyonu >20 mU/L ise, fT4 normal olsa bile (uzman görüşü) tedaviye başlanmalıdır (24).

Sağlıklı bir yenidoğanda serum TSH konsantrasyonu 6–20 mU/L ise ve fT4 konsantrasyonu yaşa özel normal referans aralığındaysa, LT4 tedavisine 1 ile 2 hafta sonra yeniden tetkik edip tedavi ihtiyacını tekrar değerlendirdikten sonra hala gerekiyorsa başlanması önerilmektedir. Tiroid fonksiyon testlerinin kolayca bulunmadığı ülke veya bölgelerde, yenidoğan taraması sırasında TSH konsantrasyonu >40 mU/L ise ise LT4 tedavisine başlanmalıdır (24).

Serum fT4 düşük ve TSH düşük, normal veya hafif yüksek ise santral KH tanısı düşünülmelidir.

Santral KH'li yenidoğanlarda, LT4 tedavisine adrenal fonksiyonun normal olduğu görüldükten sonra başlanması önerilmektedir. Birlikte var olan santral adrenal yetmezlik ekarte edilemiyorsa, olası bir adrenal kriz indüksiyonunu önlemek için LT4 tedavisinden önce glukokortikoid tedavisi uygulanması önerilmektedir (24).

2.3.6.3 Tiroglobulin

İnsanlarda tiroid hormonları T3 ve T4 iyodoglikoproteinleri tiroglobulinin önemli ölçüde rol oynadığı bir süreçte sentezlenir. Tiroglobulinin genel yapısı tüm omurgalılarda bu sentez sürecinde korunur. Tiroglobulinin tirositlerden tiroid bezinin foliküler lümenine salgı yoluyla taşınır. Sonrasında çoklu tirozin kalıntıları olan mono-iyodotirozin (MIT) ve/veya di-iyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere iyotlanabilir. Bununla birlikte tirozin kalıntılarından T3 ve T4 sentezlenir. İki DIT yan zincirinin birleşimi ile T4 oluşumu gerçekleşir. Bir MIT ile bir DIT zinciri arasındaki eşleşme ile T3 sentezlenir. Tiroid hormon sentezi TSH tarafından uyarılır. Ek olarak TSH, tiroglobulindeki T3 oluşumu kapasitesini seçici olarak artıran translasyon sonrası değişiklikleri düzenler (33).

Serumda ölçülen tiroglobulin düzeyi tiroid dokusunu kantitatif olarak gösterir. TSH artarsa tiroid dokusu aktifleşir, tiroglobulin seviyesinde artış olur. Tiroid agenezisi olan vakalarda tiroglobulin düşüktür. Ektopik tiroid dokusu olan vakalarda tiroglobulin seviyesi normal olabilir. Guatrı olan vakalarda tiroglobulin artar. Mevcut veriler, serum tiroglobulin ölçümlerinin, tiroid agenezisini diğer konjenital hipotiroidizm durumlarından ayırmada yararlı olabileceğini göstermektedir (31). Tiroglobulin sentezinde kusur olması durumunda tiroid hormonları sentezlenme basamakları aksar. Tiroid hormon düşüklüğü olur. Yapılan çalışmalarda tiroglobulin kodlayan gende birçoğu yeni keşfedilen 167 farklı mutasyonun varlığı tespit edilmiştir. Bu mutasyonların kusurlu tiroid hormon sentezine yol açarak konjenital hipotiroidizme neden olduğu bilinmektedir (33).

2.3.6.4 Antitiroid Antikorlar

Annede otoimmün tiroid hastalığı bulunması durumunda otoantikorlar bebeğe geçip bebekte yüksek ölçülebilir. Geçici konjenital hipotiroidi nedenidir.

2.3.6.5 İdrar İyot Konsantrasyonu

İdrarda iyot konsantrasyon ölçümü iyot eksikliği veya fazla iyot alımını anlamada yol göstericidir. İyot eksikliği durumunda annenin idrarına bakılır. Fazla iyot maruziyeti durumunda bebeğin idrarına bakılır. Spot idrarda iyot düzeyi çalışılır.

İdrar iyot seviyesi 10-20 mikrogram/dl ise normal, 5-10 mikrogram/dl ise hafif, 2-5 mikrogram/dl ise orta , <2 mikrogram/dl ise ağır iyot eksikliği bulunmaktadır. İdrar iyot düzeyi >30 mikrogram/dl olması durumunda fazla iyot maruziyeti söz konusudur (53).

2.3.6.6 Tiroid USG

Birçok çalışma USG'nin tiroid hemigenezisinin tanısında anahtar rol oynadığını, tiroid sintigrafisi, laboratuvar testleri ve İİAB'nin eşlik eden tiroid bezi patolojilerinin saptanmasında ve ektopik tiroid dokusunun görüntülenmesinde yardımcı olduğunu göstermektedir (25) . USG sadece tek lob veya isthmus ile tek lob yokluğunda değil, lobda hiperplazi veya nodüller gibi ek patolojileri de saptar (25).

2.3.6.7 Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafi, tiroid dokusunun madde alımını gösterir ve ultrasonla ortaya çıkarılmayan dil altı tiroid gibi ektopik tiroid dokularını saptayabilir.

Tiroid bezinin büyüklüğü ve bulunduğu yeri bize gösterir. Tiroid disgenezisinin teşhisinde en güvenilir görüntüleme yöntemidir. Dishormonogenezde tiroid dokusu olması gerektiği yerdedir ve tiroid bezinde artmış tutulum tespit edilir.

2.3.7 Tedavi Yöntemleri

KH tedavisinde ilaç olarak tek başına levotiroksin (LT4) tercih edilmektedir.

LT4 tedavisi mümkün olan en kısa sürede, doğumdan en geç 2 hafta sonra veya gerekli görülen hastalarda ikinci bir rutin tarama testi ile KH saptanan yenidoğanlarda doğrulayıcı (serum) tiroid fonksiyon testinden hemen sonra başlatılmalıdır (24).

LT4 başlangıç dozu, hafif ile şiddetli arasında değişen tüm KH spektrumu dikkate alınarak günde 15 µg/kg'a kadar olmalıdır.

Tedavi öncesi çok düşük serum fT4 (<5 pmol/L) olan hastalar veya düşük toplam T4 konsantrasyonu ile yüksek TSH kombinasyonu ile tanımlanan şiddetli KH'li bebekler, en yüksek başlangıçla tedavi edilmelidir. Şiddetli KH olan bebeklerde levotiroksin 10–15 µg/kg/gün dozunda tercih edilmelidir (24).

Hafif KH'li bebekler (yüksek TSH ile kombinasyon halinde fT4 > 10 pmol/L) en düşük başlangıç dozuyla (günde yaklaşık 10 µg/kg) tedavi edilmelidir; Tedavi öncesi sT4 konsantrasyonları yaşa özel referans aralığında olan bebeklerde daha da düşük bir başlangıç dozu düşünülebilir (5 ila 10 µg/kg) (24).

LT4 günde bir kez oral olarak uygulanmalıdır. İlacın her gün aynı saatte alınması önerilmektedir.

Santral KH'nin şiddetli formlarında (fT4 < 5 pmol/L), doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede primer KH'dekine benzer dozlarda (günde en az 10 µg/kg) LT4 tedavisine başlamanızı öneririz. FT4'ün hızla normal aralığa getirilmesi önerilir (24).

Santral KH'nin daha hafif formlarında, aşırı tedavi riskini azaltmak için tedaviye daha düşük bir LT4 dozuyla (günde 5–10 µg/kg) başlanması önerilmektedir.

Santral KH'li yenidoğanlarda, primer KH tedavisinde yapıldığı gibi fT4 ve TSH'yı ölçerek tedavinin izlenmesi önerilmektedir. Serum fT4, yaşa özgü referans aralığının ortalama/medyan değerinin üzerinde tutulmalıdır.

Santral KH'li bir hastada yetersiz veya fazla tedaviden şüphelenildiğinde, TSH veya fT3 veya T3 ölçülebilir.

FT4 referans aralığının alt sınırı civarında olduğunda, özellikle TSH >1.0 mU/L ise yetersiz tedavi düşünülmelidir (24).

Serum fT4'ü referans aralığının üst sınırı yakın veya üzerinde olduğunda, özellikle tirotoksikozun klinik belirtileri mevcutsa veya yüksek fT3 eşlik ediyorsa aşırı tedavi

düşünülmelidir (hastanın kan vermeden hemen önce LT4 kullanmamış olması gerekmektedir).

2.3.8 İzlem ve Prognoz

Hasta izleminde son LT4 uygulamasından önce veya en az 4 saat sonra serum fT4 ve TSH konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir.

FT4 ve TSH'nın yaşa özel referans aralıklarına göre değerlendirilmesi hastanın takibinde önemlidir.

Primer KH'li yenidoğanlarda ilk tedavi hedefi, serum TSH'nın normalleşmesiyle yansıtılan, dolaşımdaki tiroid hormon miktarını hızla arttırmaktır; bundan sonra TSH referans aralığında tutulmalıdır.

TSH yaşa özel referans aralığında ise, referans aralığın üst sınırının üzerindeki fT4 konsantrasyonları kabul edilebilir ve aynı LT4 dozunun sürdürülmesi önerilir.

İlk klinik ve biyokimyasal izlem değerlendirmesi, LT4 tedavisinin başlamasından 1 veya 2 hafta sonra yapılmalıdır (günde 15 µg/kg'a yakın bir başlangıç dozu veya daha yüksek bir doz durumunda en geç 1 hafta) (24).

Sonraki (klinik ve biyokimyasal) değerlendirme, serum TSH'nin tamamen normalleşmesi sağlanana kadar her 2 haftada bir yapılmalıdır; daha sonra değerlendirme sıklığı 12 aylık olana kadar 1 ile 3 ayda bir düşürülebilir.

12 ay ile 3 yaş arasında değerlendirme sıklığı 2 ila 4 ayda bir düşürülebilir; bundan sonra büyüme tamamlanana kadar 3 ila 6 ayda bir değerlendirmeler yapılmalıdır (24).

Anormal fT4 veya TSH değerleri bulunursa veya uyum sorgulanırsa kontrol sıklığı artırılmalıdır.

LT4 dozu değiştirildikten sonra, 4 ile 6 hafta sonra hasta kontrole çağırılmalıdır. Çocukluk boyunca yeterli tedavi esastır ve uzun süreli yetersiz veya aşırı tedaviden, yani referans aralığının üstünde veya altında TSH konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır (24).

Yetişkinlerin aksine, yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda LT4 gıda ile birlikte uygulanabilir (ancak soya proteini ve bitkisel liflerden kaçınılarak); daha da önemlisi, LT4, gıda alımıyla da ilgili olarak, her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Bu yaklaşım uyumluluğu artırabilir ve mümkün olduğuca tutarlı LT4 absorbsiyonu ve mümkün olduğuca iyi LT4 doz titrasyonu sağlar.

Beklenmedik bir LT4 dozu artışı ihtiyacı durumunda, başka bir hastalık (örneğin, gastrointestinal), gıda veya ilaç tarafından T4 emiliminin azalması veya metabolizasyonunun artması düşünölmelidir. Uyumsuzluk, özellikle gençlerde ve adölesanlarda en sık görölen neden olabilir.

Bilişsel sonucun olduğu çalışmalara dayanan tek bir optimal takip şeması için kesin bir kanıt yoktur. Ancak hayatın ilk 2-3 yılında aylık ve 2 ayda bir, 3 ayda bir yapılan kontrollerde, tanıdan sonraki ilk haftalarda TSH normalleşmesi sonrası normal kognitif sonuca ulaşılmıştır. Ayrıca, en şiddetli KH formları olan ve önerilen LT4 başlangıç dozunun en yüksek aralığına sahip hastalar, yüksek fT4 seviyeleri nedeniyle yaşamın ilk yılında sık doz ayarlamaları için yüksek risk altındadır. Hipertiroksineminin/aşırı tedavi dönemlerinin uzun vadeli nörolojik sonuçları hala netleştirilmediğinden, optimal olmayan fT4 veya TSH değerleri durumunda takip sıklığı daha fazla kontrolle bireyselleştirilmelidir. Doz ayarlamasından sonra (102). Son olarak ergenlik ve yetişkin bakımına geçiş dönemi kritik dönemlerdir. Adölesanda normal büyüme ve puberteyi, genç erişkinde fertilitiyi sağlamak için bireyselleştirilmiş takip şemaları hazırlanmalıdır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayan çocuk hastalara hizmet vermektedir. Çalışmaya 2016-2023 yılları arasında hastanemizde takip edilen 106 kız, 159 erkek, toplam 265 konjenital hipotiroidili hasta alındı.

Hastaların dosya kayıtlarından sosyodemografik özellikler, tiroid ultrasonografi sonuçları, tiroid fonksiyon testleri (TSH, Serbest T4, Tiroglobulin düzeyi), batın ultrasonografi sonuçları, ekokardiyografi sonuçları ve ek anomali varlığı sorgulanmıştır.

Konjenital hipotiroidi tanısı postnatal 3-5. günden sonra alınan kan örneğindeki TSH'nin 20 μ U/l'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan tüm hastalara kliniğimizde rutin olarak tiroid fonksiyon testleri (TSH, Serbest T4 ve Tiroglobulin) ve Tiroid USG istenmektedir. Ayrıca eşlik edebilecek ek anomaliler açısından Ekokardiyografi ve batın USG de rutin olarak yapılmaktadır.

Çalışmanın etik kurul onayı 28.02.2023 tarihinde Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

Çalışma verileri hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların verilerini kayıt altına almak için excel dosyası oluşturularak çalışmaya dahil edilen hastaların verileri bu dosyaya işlendi.

Hasta dosya kayıtlarından hastaların cinsiyeti, başvuru şikayeti, KH tanı yaşı, doğum haftası, doğum şekli, kronik hastalık öyküsü olup olmadığı, annede guatr olup olmaması, ilaç kullanım öyküsü, ailede tiroid hastalık öyküsü, tekil gebelik mi çoğul gebelik mi olduğu öğrenildi. Çalışmaya alınan bütün hastaların her başvuruda sistemik muayeneleri ayrıntılı olarak yapılarak verileri kaydedildi.

Konjenital hipotiroidi tanısı kesinleşen hastalar Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği şekilde tedavi başlangıcı itibariyle 2 ve 4 hafta sonra, ilk 6 ayda ayda bir, 6 ay ile 1 yaş arası 2 ayda bir, 1 ile 3 yaş arası ve sonrasında 3 ayda bir kontrole çağrılarak takibe alınmıştı. Hasta dosyalarından kontrolde ilaç dozunda revizyon yapılan hastaların yaşa bakılmaksızın 2 hafta sonra kontrole çağrıldığı öğrenildi. Kontrole gelen hastaların her başvurusunda antropometrik ölçümleri yapılmış, fizik muayenesi yapılmış serum TSH ve sT4 düzeylerine bakılmıştı.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan tüm hastalar altta yatan patolojiye bağlı olarak agenezi, hemiagenezi, ektopi ve dishormonogenezis olarak dört gruba ayrıldı.

Hastalar değerlendirilirken ek konjenital anomali olanlar ve ek konjenital anomalisi olmayanlar diye iki sınıfa ayrıldı. Konjenital anomalisi olan hastalar kardiyak sistem anomalisi, kas iskelet sistemi anomalisi, ürogenital sistem anomalisi, gastrointestinal sistem anomalisi ve diğer sistem anomalileri olarak sınıflandırıldı.

Kardiyak sistem anomalileri içerisinde ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA), atrioventriküler septal defekt (AVSD), pulmoner stenoz, septum hipertrofisi, kapak yetmezliği, fallot tetralojisi incelendi (32). Hastaların kardiyak patolojileri hastanemizde çalışan tecrübeli bir pediatrik kardiyolog tarafından EKO yapılarak tespit edildi.

Ürogenital sistem anomalileri içerisinde pelvikalisijel (PKY) grade 3 ve üzeri ektaziler, inmemiş testis, böbrekte atrofi, hipospadias, ambugius ganitalya, at nalı böbrek, böbrek agenezisi incelendi (33). Ürogenital anomaliler hastanemizin radyoloji biriminde çalışan radyolog tarafından yapılan üriner USG sonucuna göre belirlendi. Tanıları muayene ve USG ile kesinleştirilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili umbilikal herni, gastroşizis, omfalosel, anal atrezi, özefagus atrezisi ve hirsprung hastalığı olanlar, GİS anomalisi olan hastalar olarak değerlendirildi (34).

Konjenital hipotiroidi nedeniyle takip edilen hastalarda ek olarak spina bifida, pes ekinovarus, doğumsal kalça çıkığı olanlarda kas iskelet sistemi anomalisi olduğu kabul edildi (35).

Yukarıda bahsedilen dört ana grupta yer almayan diğer sistem anomalileri içerisinde inguinal herni, koanal stenoz, sağırılık, yarık damak olup olmadığı bakıldı ve diğer anomaliler grubunda sınıflandırıldı (36).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- ✓ Konjenital hipotiroidi için postnatal 3-5. gün ve sonrasında tetkik edilen hastalarda bakılan venöz TSH düzeyi 20 mIU/L ve üzerinde olan olgular

Çalışma dışı bırakılma kriterleri :

- ✓ Down sendromu olan hastalar,
- ✓ Kromozom anomalisi olan hastalar,
- ✓ Sendromik hastalar,
- ✓ Geçici KH olup levotiroksin başlanmayan hastalar,
- ✓ Çalışma kapsamına dahil edilen parametrelerinde eksik verisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada konjenital anomali olarak değerlendirilmeyen hastalıklar:

- ✓ Patent foramen ovale
- ✓ Hidrosetel
- ✓ Grade 1 ve 2 hidronefrozu olan hastalar
- ✓ Böbrek taşı olan hastalar

3.1 Antropometrik Ölçümler:

Hastalar poliklinikte değerlendirilirken 0-2 yaş arası olguların vücut ağırlığı dijital terazi ile ölçülmüştür. 0-2 yaş arası olguların boy ölçümleri uzanarak mezura ile yapılmıştır. İki yaşından büyük olan çocukların ağırlık ve boy ölçümleri ayakta boy ölçeri de olan dijital terazi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların baş çevresi mezura kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların polikliniğe her başvurusunda antropometrik ölçüleri (ağırlık, ağırlık SDS, boy, boy SDS, baş çevresi, baş çevresi SDS) güncel olarak kaydedilmiştir.

Olguların antropometrik ölçüleri toplumumuz referans alınarak hazırlanan ÇEDD-ÇÖZÜM otomatik yazılım programı kullanılarak; programda ilgili alanlara hastaların ölçüm değerleri, cinsiyeti, doğum tarihi, muayene tarihi verileri işlenerek SDS ve persentil değerleri hesaplanmıştır.

3.2 Laboratuvar testlerinin incelenmesi:

Hastanemizde TSH elektrokemilüminesan immunoassay yöntemiyle çalışıldı ve normal değer aralığı 0,5-5,5 mIU/l olarak kabul edildi. Hastanemizde laboratuvarında kullanılan diğer testlerin referans değer aralıkları Serbest T4 (sT4) için 0,89-1,76 ng/dL kabul edildi. Tiroglobulin için 1,4-78 ng/ml olarak kabul edildi.

3.3 Görüntüleme yöntemleri:

Tiroid ultrasonografisi (USG) ve batın USG hastanemizdeki radyoloji bölümünde deneyimli araştırma görevlisi tarafından, Toshiba marka Aplio XG model USG cihazıyla yapıldı.

Tiroid volümü her lob için elipsoid cisimlerin hacim formülü (en x boy x derinlik x $\pi/6$ (0.52)) kullanılarak belirlendi. Toplam tiroid hacmi, iki lobun hacimlerinin toplamıydı.

Tiroid bez volümünün tüm bez (total) için 0,526–1,849 ml, sağ lob için 0,228– 0,931 ml ve sol lob için 0,294–0,959 ml değerleri arasında olması normal kabul edildi (32).

Tüm hastalara tiroid USG bakıldı. Tiroid USG sonucuna göre hastalar dört gruba ayrılarak agenezi, hemiagenezi, ektopi olan hastalar diye sınıflandırıldı. Guatr olan ve veya tiroglobulin yüksek olan hastalar tiroid dishormonogenezisi olarak değerlendirildi.

Tiroid bezi tiroid USG ile saptanamayan hastalara agenezi ve ektopi ayrımı yapabilmek için tiroid sintigrafisi çekildi. Tiroid sintigrafisi hastanemizde Nükleer Tıp Anabilim Dalında Philips marka cihaz ile Teknesyum 99m Perteknetat kullanılarak çekildi. Bezin anatomik olarak yerleşimi ve aktivite tutulumu (azalmış, artmış, normal) değerlendirildi.

Batın USG bakılırken özellikle üriner sistem başta olmak üzere batın içi yapılar alanında deneyimli bir araştırma görevlisi tarafından değerlendirildi.

Hastalar batın USG sonucuna bakılarak anomali olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Konjenital hipotiroidisi olan hastalar ek kardiyak konjenital anomali açısından çocuk kardiyolojiye yönlendirildi. Hastaların; çocuk kardiyoloji yandal alanında

uzmanlaşmış deneyimli hekim tarafından kardiyak açıdan muayenesi yapıldı ve hastalara EKO bakıldı. EKO sonucuna göre anomali olup olmayan hastalar ikiye ayrıldı.

3.4 İstatistiksel Yöntemler:

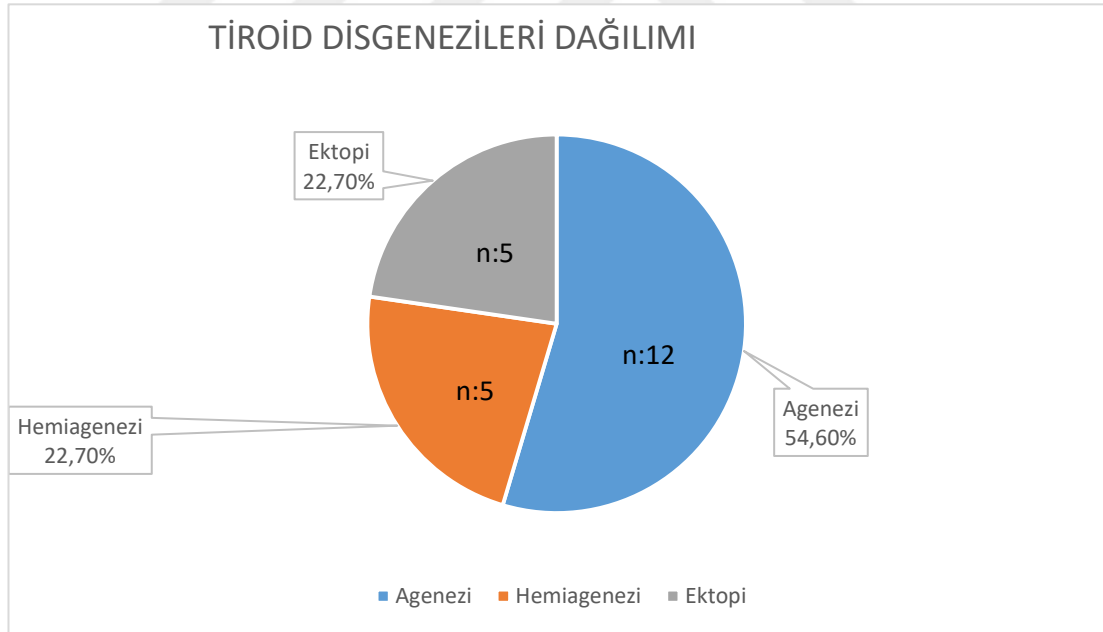
Çalışma süresince elde edilen veriler MS-Excel programına kaydedildi. Toplanan verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 24 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programında değerlendirilerek yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal normal dağılmayan değişkenler için ortanca, normal dağılan değişkenler için ortalama kullanılarak verildi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar yerine göre Spearman testi veya Pearson korelasyon testi ile hesaplandı.

İki grup arasında sayısal değişkenler karşılaştırılırken Student-T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanıldı. Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomali olan hastalar ile ek anomali olmayan hastaların TSH ve FT4 düzeyleri karşılaştırıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ek anomali sıklığının cinsiyet veya disgenezi/dishormonogenezis varlığına göre değişkenlik gösterip göstermediği Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

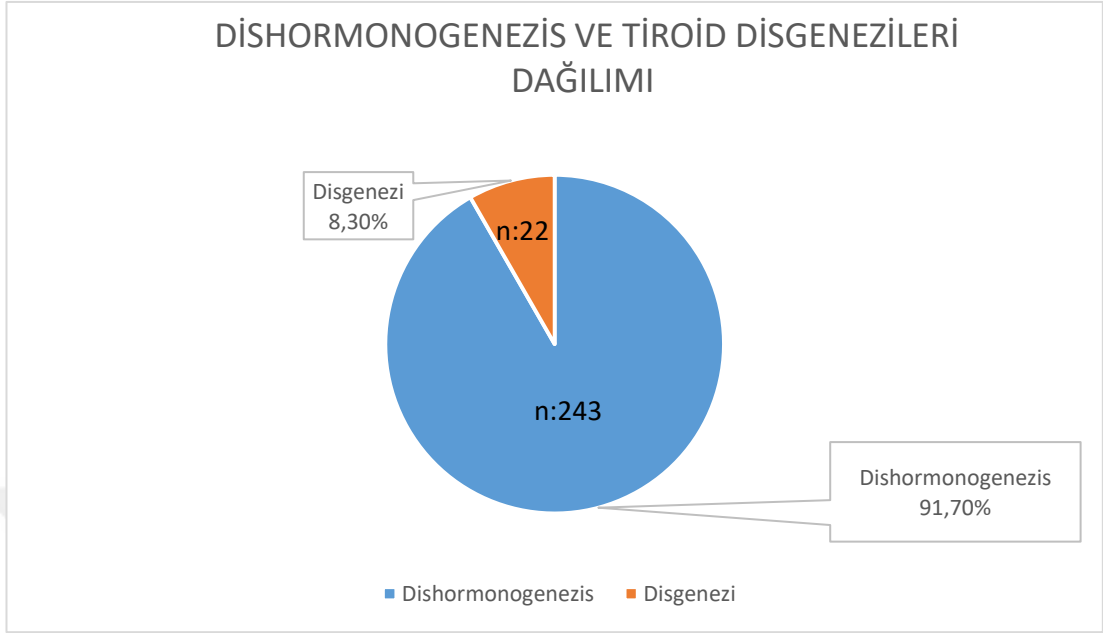
4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'ndan takipli toplam 265 olgu çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Down sendromu olan hastalar ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan toplam 265 olgunun 106'sı (%40) kız, 159'u (%60) erkekti. Olgulardan 254'ü (%95,8) term, 11'inde ise (%4,2) preterm doğum öyküsü mevcut idi.

Primer KH olan 265 hastanın 22'sinde (%8,3) tiroid disgenezi mevcuttu. Tiroid disgenezi olan olguların 12'sinde (%54,6) tiroid agenezisi, 5'inde (% 22,7) hemiagenezi, 5'inde (%22,7) tiroid ektopisi mevcut idi. Geri kalan 243 olgu (%91,7) dishormonogenezis olarak kabul edildi. Tiroid disgenezi tanısı konulan hastaların dağılımı Şekil 1'de, KH tanısı konulan hastaların dağılımı ise Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Tiroid disgenezi olan olguların dağılımı



Şekil 2. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan hastalarda tiroid disgenezi ve dishormonogenezis olan olguların dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın 77'sinde (%29,1) tiroid dışı ek konjenital anomali tespit edilirken, 188'inde (%70.9) ek konjenital anomali tespit edilmedi. Tiroid dışı ek konjenital anomali saptanan 77 hastanın 9'unda birden fazla sistem anomali mevcut idi. İki hastada üç sistem anomali, yedi hastada ise iki sistem anomali mevcuttu.

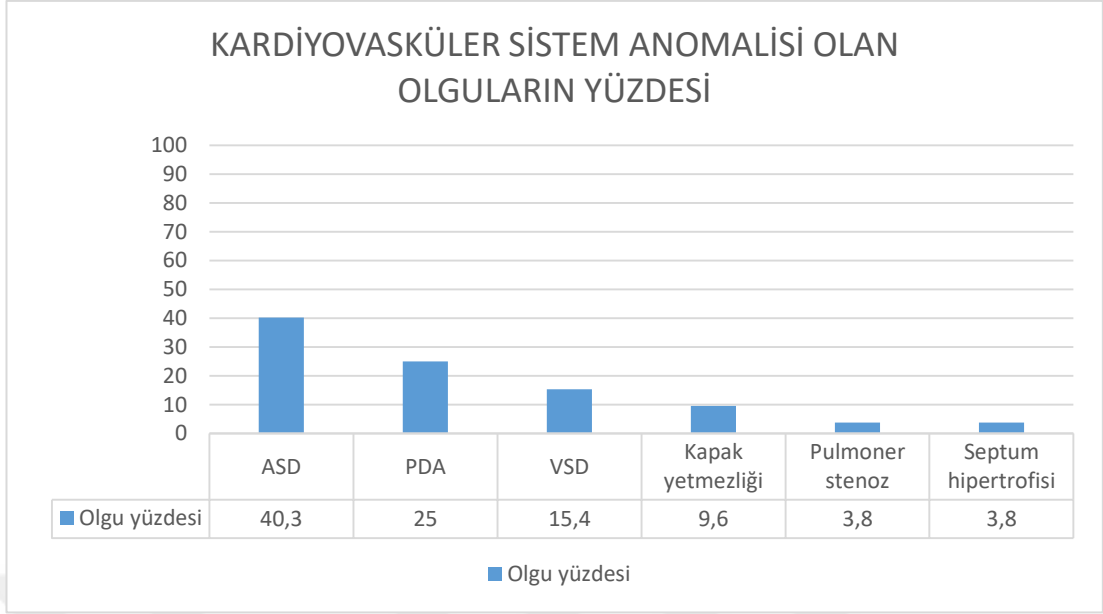
Konjenital ek anomali saptanan hastalar sistemik olarak sınıflandırılarak ayrı ayrı incelendi. Çalışmada ek anomali saptanan 77 hastanın 52'sinde(%67,5) KVS anomali, 23'ünde (%29,9) ürogenital sistem anomali, 14'ünde (%18,2) GİS anomali, 2'sinde (%2,6) kas ve iskelet sistem anomali tespit edildi. Ayrıca sınıflandırılmayan diğer sistem anomali olan 6 (%7,8) hasta tespit edildi. Sınıflandırılmayan diğer sistem anomalileri içerisinde iki hastada koanal stenoz, bir hastada sağırılık, bir hastada yarık damak, iki hastada da inguinal herni saptandı. Sistemlere göre anomali saptanan olgu sayısı ve yüzdeleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sistemlere göre ek anomali dağılımı

	Anomali olgu sayısı	Anomali yüzdesi
KVS anomali	52	19,6
Ürogenital sistem anomali	23	8,67
GİS anomalisi	14	5,28
Kas iskelet sistemi anomalisi	2	0,75
Diğer sistem anomalisi (yarık dudak, inguinal herni, koanal stenoz , sağırılık)	6	2,26
Toplam anomalili hasta sayısı ve yüzdesi	77	29,1

KVS:Kardiyovasküler sistem, GİS:Gastrointestinal sistem

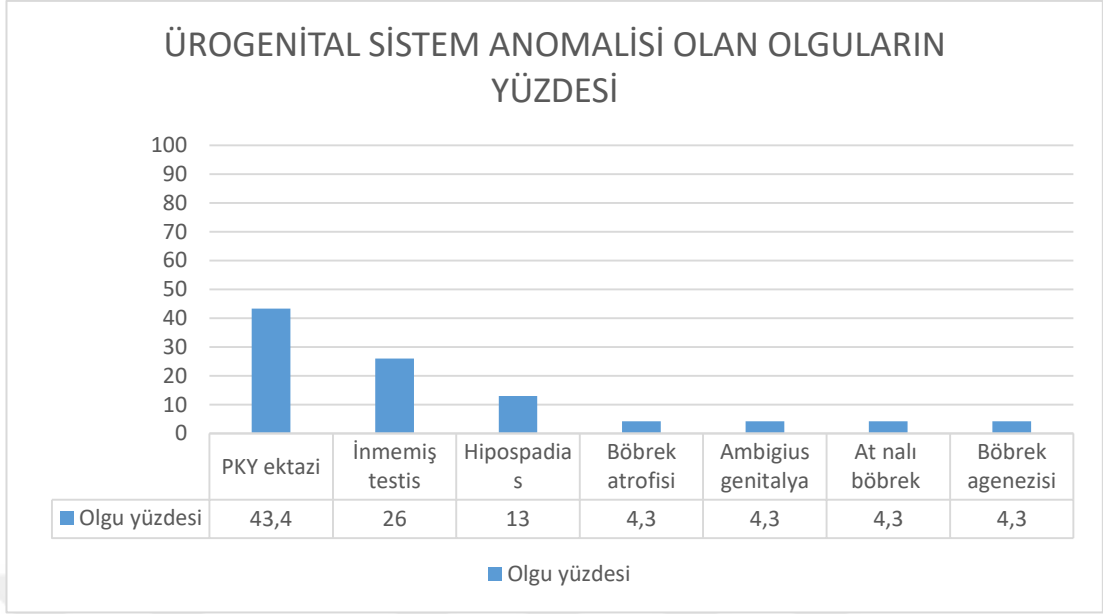
Çalışmaya dahil edilen toplam 265 olgunun 52'sinde (%19,6) KVS anomalisi tespit edildi. Bu olguların 21'inde (%40,3) ASD, 13'ünde (%25) PDA, 8'inde (%15,4) VSD, 5'inde (%9,6) kapak yetmezliği, 2'sinde (%3,8) pulmoner stenoz, 2'sinde (%3,8) septum hipertrofisi ve 1'inde (%1,9) AVSD olduğu tespit edildi. Kardiyak patoloji tespit edilen hastaların dağılımı Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Kardiyovasküler sistem anomalisi olan olguların dağılımı

VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atrial septal defekt, PDA: Patent ductus arteriosus, AVSD: Atrioventriküler septal defekt

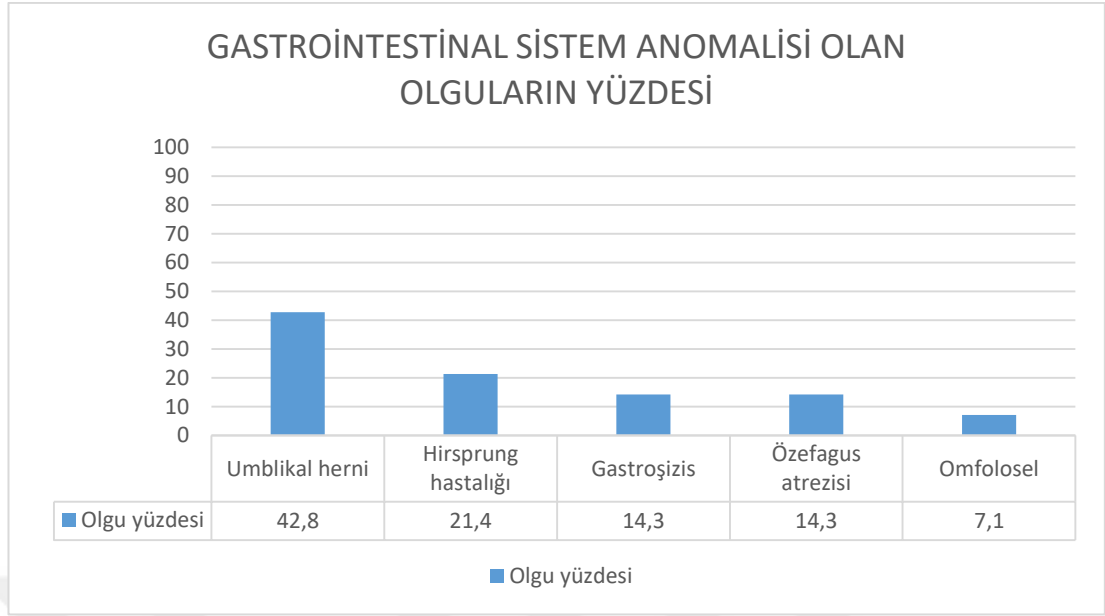
Toplam 265 olgudan 23'ünde (% 8,7) ürogenital sistem anomalisi mevcut idi. Bu olguların 10'unda (%43,4) grade 3 ve üzeri PKY ektazi, 6'sında (%26) inmemiş testis, 3'ünde (%13) hipospadias, 1'inde (%4,3) böbrek atrofisi, 1'inde (%4,3) ambigus genitalya, 1'inde (%4,3) at nalı böbrek, 1'inde ise (%4,3) böbrek agenezisi tespit edildi. Ürogenital sistem anomalisi tespit edilen hastaların dağılımı Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Ürogenital sistem anomalisi olan olguların yüzdesi

PKY: Pelvikalisijel

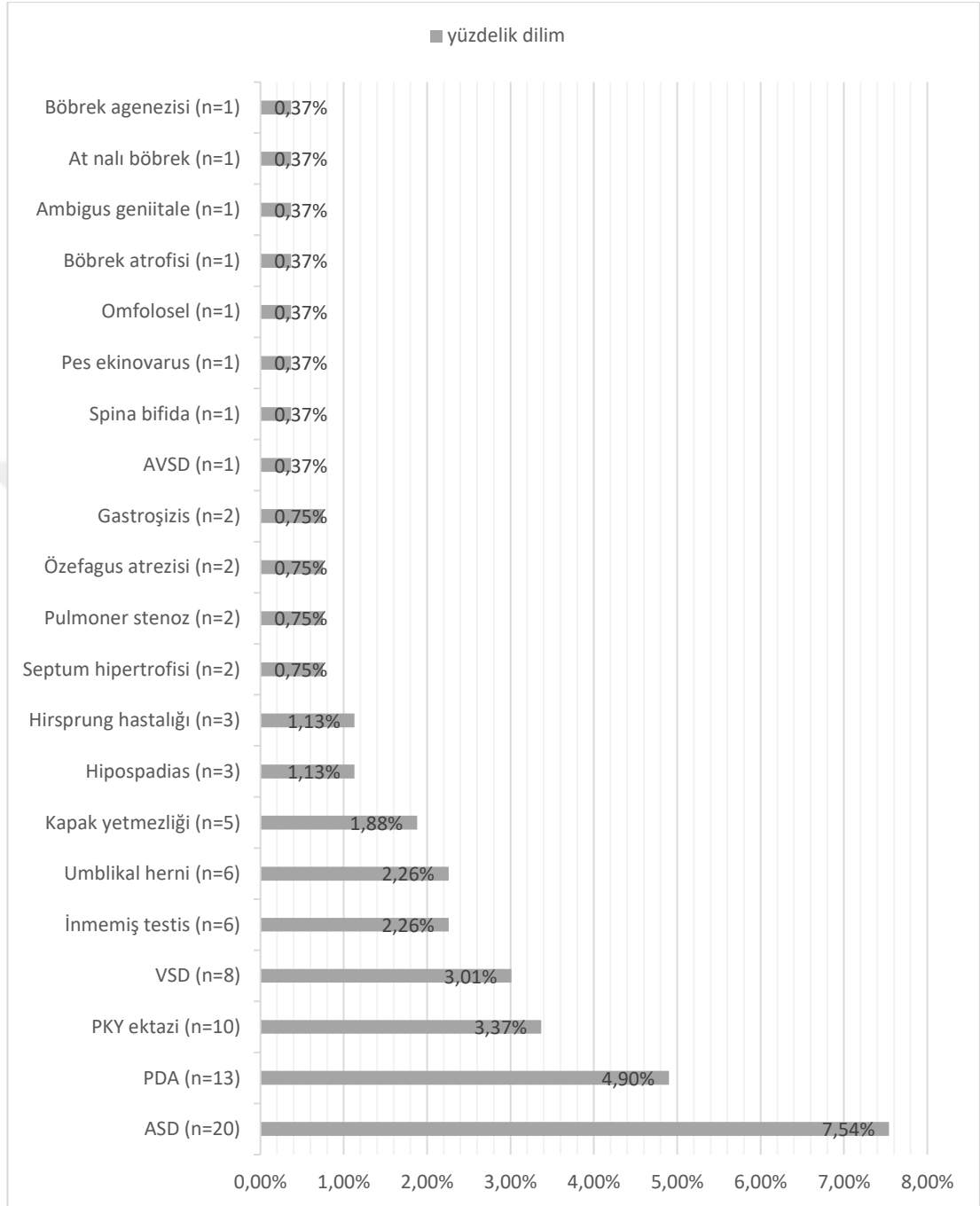
Toplam 265 olgudan 14'ünde (%5,3) GİS anomalisi tespit edildi. Bu olguların 6'sında (%42,8) umbilikal herni, 3'ünde (%21,4) Hirsprung hastalığı, 2'sinde (%14,3) gastroşizis, 2'sinde (%14,3) özefagus atrezisi ve 1'inde (%7,1) omfalosel, tespit edildi. Gastrointestinal sistem anomalisi tespit edilen hastaların dağılımı Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Gastrointestinal sistem anomalisi olan olguların dağılımı.

Toplam 265 olgudan 2'sinde kas ve iskelet sistemi anomalisi tespit edildi. Bu hastalardan birinde spina bifida olduğu, diğerinde ise pes ekinovarus olduğu görüldü.

Tiroid disgenezileri içerisinde tiroid agenezisi, tiroid ektopisi ve tiroid hemiagenezisi değerlendirildi. Tiroid disgenezi olan 22 hastadan 5'inde (%22,7) ek sistem anomalisi tespit edildi. Toplam 3 hastada kardiyovasküler sistem anomalisi vardı. Hastaların 2'sinde kapak yetmezliği, 1'inde PDA mevcuttu. Geriye kalan 2 hastanın birinde ürogenital sistem anomalisi (at nalı böbrek) mevcut iken diğerinde yarı damak mevcut idi. Tiroid disgenezi olan hastalar içinde gastrointestinal sistem ve kas-iskelet sistem anomalisi olan hasta tespit edilmedi. Tiroid dishormonogenezisi olan 243 hastanın 48'inde (%19,8) KVS anomalisi olduğu görüldü. Bu olguların 20'sinde (%41,7) ASD, 12'sinde (%25) PDA, 8'inde (%16,7) VSD, 3'ünde (%6,1) kapak yetmezliği, 2'sinde (%4,2) pulmoner stenoz, 2'sinde (%4,2) septum hipertrofisi ve 1'inde (%2,1) AVSD saptandı. Tiroid dishormonogenezisi olan 243 hastanın 22'sinde (%9,1) üriner sistem anomalisi mevcuttu. Hastaların 14'ünde (%5,8) GİS anomalisi, 2'sinde (%0,8) kas iskelet sistem anomalisi vardı. Hastaların 5'inde ise (% 2,1) ek sistem anomalisi olarak koanal stenoz, sağırılık ve inguinal herni tespit edildi. Konjenital hipotiroidi hastalarında görülen major konjenital anomalilerin toplam olgular içerisindeki yüzdelik dağılımı Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. Konjenital hipotiroidi hastalarında görülen major konjenital anomalilerin toplam olgular içerisindeki yüzdelik dağılımı

PKY : Pelvikalisijel, VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atrial septal defekt, PDA: Patent ductus arteriosus, AVSD: Atrioventriküler septal defekt

Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomaliler cinsiyete göre değerlendirildi. Toplam anomali saptanan 77 hastadan 31'nin kız, 46'sının ise erkek olduğu görüldü. Kız ve erkeklerde KH'ye eşlik eden anomaliler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,95$). Kardiyovasküler anomali saptanan 52 hastanın 23'ü kız, 29'u ise erkek, GÜS anomalisi saptanan 23 hastanın 6'sı kız, 17'i erkek, GİS anomalisi saptanan 14 hastanın 6'sı kız 8'i erkek, kas ve iskelet sistem anomalisi saptanan 2 hastadan biri kız, diğeri erkek ve diğer anomali saptanan 6 hastadan 1'i kız, 5'i erkek idi. Kız ve erkekler kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestinal, kas ve iskelet sistemi ile diğer sistem anomalileri açısından değerlendirildiğinde aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ek anomalilerin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız	Erkek	P değeri
KVS Anomalileri	23 (%21,7)	29 (%18,2)	0,48
Ürogenital Sistem Anomalisi	6 (%5,7)	17 (%10,7)	0,15
GİS Sistem Anomalisi	6 (%5,7)	8 (%5,1)	0,82
Kas İskelet Sistemi Anomalisi	1 (%0,9)	1 (%0,6)	0,77
Diğer Sistem Anomalisi	1 (%0,9)	5 (%3,1)	0,23
KH hastalarında ek anomali varlığı	31 (%29,2)	46 (%28,9)	0,95

KVS: Kardiyovasküler sistem, GİS: Gastrointestinal sistem, KH: Konjenital Hipotiroidi

Çalışmaya alınan 265 hastanın 22'sinde (%8,3) tiroid disgenезisi, 243'ünde (% 91,7) dishormonogenезis mevcut idi. Tiroid disgenезisi ile dishormonogenезisi olan olgularda tiroid dışı ek anomali sıklığı, KVS, genitoüriner sistem, GİS, kas ve iskelet sistemi ile diğer sistemlere ait anomaliler açısından karşılaştırıldı. Bakılan tüm sistemlere ait anomalilerin her iki grup için farklı olmadığı tespit edildi ($p<0.05$). Tiroid disgenезisi ile dishormonogenезisi olan olgularda ek anomali sıklığı ve istatistiki sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Tiroid dishormonogenezisi ve disgenezilerinde ek anomali varlığının karşılaştırılması.

Tablo 4	Disgenezi (n:22)	Dishormonogenezis(n:243)	P değeri
Total Ek Anomali	4 (%18,2)	73 (%30)	0,24
KVS Anomalileri	3 (%13,6)	49 (%20,2)	0,46
Ürogenital Sistem Anomalisi	1 (%4,5)	22 (%9)	0,47
GİS Sistem Anomalisi	0 (%0)	14 (%5,7)	0,24
Kas İskelet Sistemi Anomalisi	0 (%0)	2 (%0,8)	0,66
Diğer Sistem Anomalisi	1 (%4,5)	5 (%2)	0,45

KVS: Kardiyovasküler sistem, GİS: Gastrointestinal sistem

Çalışmaya alınan 265 hastanın 77'sinde en az bir sisteme ait anomali saptanırken, 188'inde herhangi bir sisteme ait patoloji saptanmadı. Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomalisi olan olguların tanı esnasındaki ortalanca TSH değeri $36 \pm 31,9$ mIU/L iken, ek anomali eşlik etmeyen olgulardaki ortalanca TSH değeri $36,5 \pm 36,7$ mIU/L saptandı. Her iki grup TSH açısından değerlendirildiğinde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,58$). Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomalisi olan olguların tanı esnasındaki ortalanca FT4 düzeyi $0,84 \pm 0,51$ ng/dL iken, ek anomali eşlik etmeyen olgulardaki ortalanca FT4 düzeyi $0,96 \pm 0,50$ ng/dL saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,19$). Ek anomali eşlik eden KH hastaları ile ek anomali eşlik etmeyen KH hastalarının tanı anında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Ek anomali eşlik eden KH hastaları ile ek anomali eşlik etmeyen KH hastalarının tanı anında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Ek anomali eşlik etmeyen KH hastaları (n:188)	Ek anomali eşlik eden KH hastası (n:77)	P değeri
Başlangıç T4 ortanca değeri (ng/dL)	0,96 ± 0.50	0,84 ± 0,51	0,19
Başlangıç TSH ortanca değeri (ng/dL)	36,5 ± 36,75	36 ± 31,9	0,58

KH: Konjenital Hipotiroidi, T4: Tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon

5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi hastalarında tiroid disgenezileri ile ekstratiroidal anomaliler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu, ulusal tarama programları aracılığıyla yenidoğanlar üzerinde yapılan insidans çalışmalarıdır. Önceki çalışmaların çoğunda genel popülasyonla karşılaştırıldığında KH'li olgularda ekstratiroidal anomalilerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (41,46,47). Bu olgulara eşlik eden anomalilerin esas nedeni, tiroid bez organogenezinden ve tiroid hormon sentezinden sorumlu olan genlerdeki bozukluğun aynı zamanda diğer organ sistemlerini de etkilemesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızda konjenital primer hipotiroidi hastalarında eşlik eden ek konjenital anomalilerin varlığı incelendi. Bu çalışmada hastaların %29,1'inde KH 'ye eşlik eden ekstratiroidal malformasyonlar olduğu tespit edildi. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumlu idi (36,50)

Konjenital hipotiroidiye eşlik edebilecek diğer sistem patolojilerinin araştırıldığı literatürdeki çalışmalarda ekroitiroidal anomali sıklığı en düşük %4,3 oranıyla Balestrazzi ve ark. (49) tarafından tespit edilmiştir. En yüksek ekstratiroidal anomali sıklığı ise %52,3 oranıyla Mısır'da 2007 yılında Kholy ve ark. (35) tarafından 44 hasta ile yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir. Kholy ve ark. tarafından yapılan çalışmada örneklem büyüklüğünün dar olması ve minör kas iskelet anomalilerinin çalışmaya konjenital anomali olarak dahil edilmesi nedeniyle anomali sıklığının yüksek olduğu rapor edilmiştir (35). Stoll ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada ekstra tiroidal anomali sıklığı %15,5 oranında bulunmuş iken, Razavi ve ark.'larının (50) çalışmasında bu oran %20, Milenkoviç ve ark. (40) tarafından yapılan çalışmada ise %24,3'ünde bir veya daha fazla ekstratiroidal malformasyon olduğu gösterilmiştir. Baş ve ark.(46) Türkiye' de 2014 yılında yaptığı çalışmada KH nedeniyle çalışmaya alınan 400 olgunun 113'ünde (%28,2) eşlik eden hastalıklar tespit edilmiştir. Bu çalışmada çalışmaya Down sendromlu hastaların dahil edilmiş olması dikkat çekicidir. Down sendromu olan hastalarda doğuştan malformasyon görülme sıklığı hipotiroididen bağımsız şekilde yükselmektedir. Bu nedenle kendi çalışmamızda Down sendromu başta olmak üzere kromozom anomalisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Baş ve ark.'nın (46) yaptığı çalışmada Down sendromlu hastaların çalışma dışı bırakılması halinde hipotiroidiye eşlik eden anomalili hasta oranında azalma olacağı tahmin

edilmektedir. Bizim çalışmamızda da KH 'ye eşlik eden anomali sıklığının %29,1 olduğu ve önceki çalışmalarla aşağı yukarı benzer olduğu tespit edilmiştir. Önceki bazı çalışmaların aksine Down Sendromlu olgular dahil edilmemiştir ve minör kas iskelet anomalisi olanlar da anomali hasta grubuna dahil edilmemiştir.

Literatürde KH'ye eşlik eden anomalilerin araştırıldığı çalışmaların büyük kısmında en sık görülen patolojilerin kardiyak kökenli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki toplam hasta sayısının %19,6 'sında en sıklıkla görülen anomalilerin kardiyak anomali olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda anomali tespit edilen toplam 77 hastanın 52'sinde (%67,5) KVS anomalisi tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çoğu çalışma bu bulguyu desteklemektedir (41,43). Chao ve ark. (41) Tayvan'da 1997 yılında 120 primer KH hastasında yaptığı bir çalışmada anomaliler arasında en sık kardiyak ve GİS anomalileri olduğu belirtilmiştir. Kardiyak ve GİS anomali sıklığının tüm anomalilerin sırasıyla %35,7'sini ve %28,6'sını oluşturduğu rapor edilmiştir. Wędrychowicz ve ark. (43) 2019 yılında 54 yenidoğan dahil edilerek tek merkezli yaptığı çalışmada ek anomali oranı %37 tespit edilmiştir. En sık tutulan sistem anomalisi %18,5 oranıyla kardiyak anomaliler olduğu belirtilmiştir. Tuli ve ark. (36) İtalya' da yaptığı çalışmada en sık görülen ekstratiroidal anomaliler kardiyak sisteme aitti. Olivieri ve ark. tarafından (48) İtalya'da 1991-1998 yılları arasındaki ulusal KH hasta kayıtları incelenerek 1420 hastada ek anomali açısından inceleme yapılmıştır. Bu çalışmada, KH bebek popülasyonunda, İtalyan popülasyonunda bildirilenden (%1-2) 4 kat daha yüksek bir konjenital malformasyon prevalansı (%8.4) bulunmuştur. Kalp anomalileri %5,5 prevalans ile KH ile ilişkili en sık görülen malformasyonlardı. Balestrazzi ve ark. (49) konjenital anomali görülme sıklığının genel popülasyona göre daha sık olduğu belirtilmiştir. Konjenital hipotiroidili hastalarda ek konjenital anomaliler %4,3 oranında saptanırken bu oranın normal popülasyonda %2,5-3 olduğu tespit edilmiş. Özellikle konjenital kalp hastalıkları (KKH) görülme sıklığını KH hastalarında %2,1 prevalansla, normal popülasyondaki %0,3-0,8 oranına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Kreisner ve ark. (42) Brezilya'da 2005 yılında yaptığı kesitsel çalışmada 76 KH hastası klinik muayene ile değerlendirilerek 10 hastada (%13,2) çoğunlukla kardiyak olmak üzere majör konjenital malformasyonlar tespit edilmiştir. Gu ve ark. (47) 2009 yılında yaptığı çalışmada KH'li 1520 olguda ekstratiroidal malformasyon oranını %14,6 olarak

bildirmiş ve en sık kardiyovasküler malformasyon birlikteliğinin olduğunu ortaya koymuştur. Tüm primer KH hastalarında ve Down Sendromu olan ve olmayan primer KH hastaları arasında ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt ve patent duktus arteriozus insidanslarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Kardiyak malformasyonun yüksek bulunması çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada olgu sayısı geniş tutulmuştur. Siebner ve ark. tarafından (51) İsrail’de 1992 yılında yapılan çalışmada 243 KH olan bebekte ek anomali açısından tarama yapılmıştır. Hakkında yeterli veri bulunan 243 primer KH’li bebekten 38’inde (%15,6) ilişkili konjenital anomaliler vardı. On dört bebekte en sık tespit edilen sistem anomalisi olarak KVS anomalisi (%5,8) idi. Bu veriler çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

Literatürde yapılan çalışmaların çoğunda KVS anomalileri içerisinde en sık VSD olduğu görülmesine rağmen bizim çalışmamızdaki gibi en sık ASD olduğunu gösteren veriler de mevcuttur. Razavi ve ark. tarafından (50) İran’da Mayıs 2006-2010 döneminde yapılan çalışmada kardiyak anomaliler içerisinde en sık ASD görüldüğü raporlanmıştır. Olivieri ve ark. İtalya’daki çalışmalarında (48) hipotiroidiye en sık eşlik eden kardiyak anomalinin ASD olduğunu belirtmiştir. Bu veriler çalışmamızı destekler niteliktedir. Siebner ve ark. (51) en sık VSD, ikinci sıklıkla PDA olarak belirtmiştir. Gu ve ark. (47) en sık VSD ikinci sıklıkla ASD olduğunu tespit etmiştir. Baş ve ark. (46) çalışmasında en sık VSD ikinci sıklıkta ASD eşlik ettiğini belirtmiştir.

Literatürde KH hastalarına eşlik eden ürogenital sistem anomalileriyle ilgili farklı veriler sunan çalışmalar bulunmaktadır. Kumar ve ark. (52) 2009 yılında ABD’ de yaptığı çalışmada KH’li çocuklarda konjenital renal ve ürolojik anomalilerin prevalansını araştırmıştır. Konjenital hipotiroidizmli çocuklarda %13,2’lık (10,6-16,5) oran ile konjenital böbrek ve ürolojik anomali riski önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Yousefichaijan ve ark. (44) 2017 yılında İran’da yaptıkları çalışmada KH’li 100 çocukta 32’sinde genitoüriner sistemde anormallikler bulmuşlardır; en sık görülen kusurlar kriptorşidizm ve hidrosel olduğu raporlanmıştır (44). Ürogenital anomalilerin tamamını erkek hastalarda tespit etmişlerdir. Böbreklerde agenezi/disgenezi, glomerüloistik hastalık ve otozomal resesif böbrek hastalığı gibi polikistik böbrek hastalıkları ve genitoüriner sistemin diğer anormalliklerinin birlikte

ortaya çıktığına dair raporlar tanımlanmıştır (44). Yousefichaijan ve ark. (45) 2015 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada 100 hastanın 43'ünde genitoüriner anomaliler belirlemiştir; en sık görülen kusurlar hidronefroz ve üretral darlık olduğu bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar KH hastalarında ürogenital malformasyon riskinin normal popülasyona göre arttığını destekler niteliktedir. Örneklem büyüklüğünün küçük olması, ekstraüriner sistem malformasyonlarının çalışılmaması bu çalışmaların kısıtlılıklarındandır. 2017 yılında Tuli ve ark. (36) İtalya' da yaptığı çalışmada en çok etkilenen sistem KVS iken (%16,1), bunu ikinci sıklıkla ürogenital sistemi anomalilerinin (%6,7) izlediği raporlanmıştır. Mısır'da 2007 yılında Kholy ve ark. tarafından 44 hasta ile yapılan çalışmada (35) ultrason bakılmasına rağmen ürogenital malformasyonların düşük sayıda bulunması hasta sayısındaki düşüklükle ilişkili olabileceği kanaatine varıldı. Çalışmamızda incelenen 265 olgunun 77'sinde anomali tespit edilmişti ve çalışmamızda ek anomali eşlik eden 77 hastanın 23'ünde (%29,9) ürogenital sistem anomalisi tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki ürogenital sistem anomalileri sıklık sırasına göre grade 3 ve üzeri PKY ektazi, inmemiş testis, hipospadias, böbrek atrofisi, ambigius genitale, at nalı böbrek, böbrek agenezisi olarak tespit edilmiştir. Konjenital hipotiroidi popülasyonunda görülen renal ve ürolojik anomalilerin rutin fizik muayenede fark edilememesi ancak noninvazif renal ultrason ile kolayca tespit edilebilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz (inmemiş testis ve ambigus genitale hariç). Konjenital hipotiroidisi olan hastalarda üriner sistem USG bakılmasının hastalarda olası malformasyonların tespit edilmesi ve tedavilerinin planlanması açısından önemli olduğunu görülmektedir.

Konjenital hipotiroidi hastalarında GİS anomalisi eşlik etme durumuna ilişkin veriler literatürde kardiyak ve ürolojik anomalilere göre kısıtlıydı. Çalışmamızda anomali tespit edilen 77 hastanın 14'ünde (%18,2) üçüncü sıklıkla gastrointestinal sistem anomalisi tespit edilmiştir. Çalışmamızda GİS anomalileri içerisinde sırasıyla umbilikal herni, hirsprung hastalığı, gastroşizis, özefagus atrezisi, omfolosel, tespit edilmiştir. Chao ve ark. (41) yaptığı çalışmada ikinci sıklıkla gastrointestinal sistem anomalisi görüldüğü belirtilmiştir. Gastrointestinal sistem ikinci en sık tutulmakta olup tüm anomalilerin %28,6'sını oluşturmaktaydı. Bu çalışmada ürogenital malformasyon için rutin batın USG bakılıp bakılmadığı belirtilmemiştir. Rutin üriner USG ile tarama yapılmadığından gastrointestinal malformasyonlar ürogenital

malformasyonlardan daha yüksek saptanmış olabilir. Tuli ve ark. (36) yaptığı çalışmada KH'li hastalarda üçüncü sıklıkla GİS (%4,8) anomalisi eşlik ediyordu. Bu sonuç bizim çalışma verimizi destekler niteliktedir. Kumar ve ark. (52) yaptığı çalışmada gastrointestinal anomalilerin de ürogenital ve kardiyak anomalilerin yanında anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Hipotiroidiye eşlik eden gastrointestinal anomaliler içerisinde duodenal atrezi/stenoz, gastroşizis, omfalosel, pilor stenozu, trakeoözofageal fistül görülmüştür.

Olivieri ve arkadaşları (48) KH'li hastalarında kas-iskelet anomalileri için %1,02'lik bir insidans bildirmiştir; ancak belirtilen anormallik türlerini belirtmemiştir. Milenkoviç ve ark. (104) inceledikleri KH'li 119 çocuktan 2 hastada kalça displazisi, 8 hastada farklı ayak bozuklukları (pes varus, metatarsus varus, ekinovarus, adduktus ve ekskavatus) ve 1 hastada polidaktili (%9,24) saptadı. Mısır'da 2007 yılında Kholy ve ark. (40) tarafından 44 hasta özellikle minör kas iskelet anomalileri açısından ayrıntılı taranmıştır ve anomalilerin büyük çoğunluğu kas iskelet sistemine ait bulunmuştur. Bu çalışmada kas-iskelet sistemi anomalilerinin yüksek prevalansı çoğunlukla brakidaktili ve başparmakların dijitalleşmesi gibi minör anomalilerden kaynaklanmaktadır. Olgu sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda majör kas iskelet sistemi anomalileri açısından taranmıştır. İncelenen malformasyonlar içerisinde spina bifida, pes ekinovarus ve doğuştan kalça çıkığı taranmıştır. Çalışmamızda incelenen hastalardan birinde spina bifida diğerinde pes ekinovarus tespit edilmiştir. Toplam iki hastada kas iskelet sistem nomalisi tespit edilmiştir.

Literatür incelendiğinde KH hastalarında cinsiyet açısından ek anomali görülme sıklığı ile ilgili anlamlı fark tespit edilen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Gu ve ark. (41) Japonya'da yaptığı çalışmada Down sendromu olmayan primer KH hastaları ile ilgili olarak, ülke çapındaki canlı doğumlara ilişkin verilerle karşılaştırıldığında, erkeklerde ürogenital malformasyon insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Kızlarda önemli ölçüde daha yüksek KVS ve nörolojik sisteme ait ek malformasyon insidansı bulunmuştur. Balestrazzi ve ark. (49) çalışmasında KKH kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlemlendi (E/K = 1/4,7). Bu çalışmada KKH olan 4 hastanın 3'ü kadındı. Yousefichaijan ve ark. (44) 2017 yılında İran 'da yaptıkları çalışmada

ürogenital anomalilerin tamamını erkek hastalarda tespit etmişlerdir. En sık görülen anomaliler kriptorşidizm ve hidroseldir. Hastaların muayene ile tarama yöntemleri, erkek ve dişi genitalyasındaki farkların çalışmada bu sonucun elde edilmesinde etkili olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda her ne kadar ürogenital anomali sıklığı erkeklerde daha sık görülse de aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak KH hastalarında kız ve erkek hastalar arasında eşlik eden ek anomali açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hipotiroidi hastalarında tiroid disgeneziler ile ekstratiroidal anomaliler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu, ulusal tarama programları aracılığıyla yenidoğanlar üzerinde yapılan insidans çalışmalarıydı. Dishormonogenez ve disgenezi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıydı. Bizim çalışmamızda KH'ye eşlik eden ek anomaliler açısından tiroid disgenezisi ve dishormonogenezisi kıyaslandığında anlamlı bir fark elde edilememiştir ($P=0,24$). Olivieri ve ark. (48) yaptığı çalışmada tiroid dishormonogenezisi, tiroid agenezisi, tiroid hipoplazisi ve tiroid hiperplazisi arasında majör konjenital malformasyon eşlik etme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kreisner ve ark. (42) tarafından tiroid disgenezisine bağlı primer KH'li hastalar konjenital malformasyonlar açısından tarandı. Gözlemlenen tüm konjenital malformasyonlar tiroid disgenezilerinden biri ile ilişkiliydi. Tuli ve ark. (36) çalışmasında en sık tiroid agenezisi (%53,3) olan hastalarda, ikinci sıklıkla dishormonogenezisi (%36,4) olan hastalarda en yüksek oranda malformasyon görüldü. Üçüncü sıklıkla tiroid hipoplazisinde (%20), dördüncü sıklıkla tiroid ektopisi (%12) olan hastalarda ek anomali eşlik ediyordu. Yüzdelik olarak fark bulunsa da istatistiksel analiz sonucunda aralarında konjenital maformasyon görülme sıklığı ile ilişkili anlamlı fark görülmemiştir. KH'den etkilenen bir popülasyonda ekstratiroidal konjenital malformasyon oranının yüksek olması, tiroid bezi organogenezinde yer alan potansiyel genetik faktörlerin diğer organların gelişiminde de rol oynadığını göstermektedir (40).

Literatürde kısıtlı çalışmada konjenital malformasyon eşlik eden ve etmeyen hipotiroidi hastalarında tanı esnasındaki TSH ve T4 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. Olivieri ve ark. (48) çalışmasında tarama sırasındaki

ortalama T4 ve TSH seviyeleri majör ek konjenital malformasyonu olan ve olmayan bebeklerde karşılaştırılmıştı. Majör konjenital malformasyonlu olan grupta izole KH'li bebeklere kıyasla taramada anlamlı derecede daha düşük serum T4 seviyeleri belirlenmişti; ancak tanının doğrulanması sırasında ölçülen değerler ile ilgili gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tuli ve ark. (36) çalışmasında disgenezisi olan ve dishormonogenezi olan hastalar arasında başlangıç TSH, T4 ve Tiroglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Disgenezi (özellikle agenezi) olan hastalarda başlangıç TSH düzeyleri dishormonogenezi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Tiroglobulin düzeyi dishormonogenezi olan yenidoğanlarda daha yüksekti ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda da başlangıç TSH ve T4 düzeyleri taranmıştır. Konjenital malformasyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslama yapılmıştır. Bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2016-2023 yılları arasında Dicle Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi'nde takip edilen 106 kız, 159 erkek, toplam 265 KH tanısı almış hasta tiroid dışı ek anomali varlığı açısından incelendi.

1. Çalışmaya alınan toplam KH tanılı 265 olgunun 106'sı (%40) kız, 159'u (%60) erkekti.
2. Primer KH olan 265 hastanın 22'sinde (%8,3) tiroid disgenezi mevcuttu. Geri kalan 243 olgu (%91,7) dishormonogenezis olarak kabul edildi.
3. Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın 77'sinde (%29,1) tiroid dışı ek konjenital anomali tespit edilirken, 188'inde (%70,9) ek konjenital anomali tespit edilmedi.
4. Çalışmaya dahil edilen toplam 265 olgunun 52'sinde (%19,6) KVS anomali tespit edildi. En sık görülen sistem anomalisi KVS anomalisi olduğu görüldü. Bu olguların 21'inde (%40,3) ASD en sık görülen kardiyak anomali olarak tespit edildi.
5. Toplam 265 olgudan 23'ünde (% 8,7) ürogenital sistem anomalisi mevcut idi. Bu olguların 10'unda (%43,4) en sık görülen ürogenital anomali olarak grade 3 ve üzeri PKY ektazi olduğu görüldü.
6. Toplam 265 olgudan 14'ünde (%5,3) GİS anomalisi tespit edildi. Bu olguların 6'sında (%42,8) en sık görülen GİS anomalisi olarak umblikal herni tespit edildi.
7. Kız ve erkekler hastalarda KH'ye eşlik eden anomali görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,95).
8. Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomalisi olan olguların tanı esnasındaki ortalanca TSH değeri $36 \pm 31,9$ mIU/L iken, ek anomali eşlik etmeyen olgulardaki ortalanca TSH değeri $36,5 \pm 36,7$ mIU/L saptandı. Her iki grup TSH açısından değerlendirildiğinde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,58).
9. Konjenital hipotiroidiye eşlik eden ek anomalisi olan olguların tanı esnasındaki ortalanca FT4 düzeyi $0,84 \pm 0,51$ ng/dL iken, ek anomali eşlik etmeyen

olgulardaki ortalanca FT4 düzeyi $0,96 \pm 0,50$ ng/dL saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,19$).

10. Tiroid disgenezisi ile dishormonogenezisi olan olgularda tiroid dışı ek anomali sıklığı, KVS, GÜS, GİS, kas ve iskelet sistemi ile diğer sistemlere ait anomaliler açısından karşılaştırıldı. Bakılan tüm sistemlere ait anomalilerin her iki grup için farklı olmadığı tespit edildi ($p<0,05$).

Konjenital hipotiroidi hastalarının ek sistem anomalileri açısından taranması, kardiyolojik muayene, EKO ve batin USG bakılmasının hastaların prognozu iyileştirilmesi açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz. Konjenital hipotiroidisi olan hastalarda ek konjenital malformasyon gelişmesine sebep olabilecek birçok patojenik mekanizma rol oynamaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin aydınlatılması KH ve diğer malformasyonların oluşumunda altta yatan mekanizmaların anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. Dev Camb Engl. 15 Haziran 2017;144(12):2123-40.
2. Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. Eur Thyroid J. Temmuz 2016;5(2):79-93.
3. Chintamani null. “Friend or Foe” of a Thyroid Surgeon?-the Tubercle of Zuckermandl. Indian J Surg. Ekim 2013;75(5):337-8.
4. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. J Pediatr. Aralık 2003;143(6):759-64.
5. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J, vd. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab. Mayıs 2001;86(5):2009-14.
6. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. N Engl J Med. 10 Ağustos 2000;343(6):441-2.
7. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836288/>
8. Cardak D, Anık A, Konjenital hipotiroidi tanılı olguların geriye dönük değerlendirilmesi. Ulusal Tez Merkezi. 2019
9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 10 Haziran 2010;5:17.

10. Chun S, Lee YS, Yu J. Thyroid imaging study in children with suspected thyroid dysgenesis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Mart 2021;26(1):53-9.
11. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Thyroid ectopy - diagnostic and therapeutic challenges before and in the era of TSH neonatal screening. *Endokrynol Pol.* 2017;68(6):708-21.
12. Yeung VT, Loong EP, Cockram CS. Cretinism and lingual thyroid presenting in an adult. *Postgrad Med J.* Ekim 1987;63(744):881-3.
13. Lesi OK, Thapar A, Appaiah NNB, Iqbal MR, Kumar S, Maharaj D, vd. Thyroid Hemiagenesis: Narrative Review and Clinical Implications. *Cureus.* Şubat 2022;14(2):e22401.
14. Bílek R, Dvořáková M, Grimmichová T, Jiskra J. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res.* 30 Eylül 2020;69(Suppl 2):S225-36.
15. Martín M, Nicola JP. Impact of the Mutational Landscape of the Sodium/Iodide Symporter in Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Aralık 2021;31(12):1776-85.
16. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, vd. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *Eur J Endocrinol.* 01 Mayıs 2007;156(5):511-9.
17. Pohlenz J, Ahrens W, Hiort O. A new heterozygous mutation (L338N) in the human Gsalpha (GNAS1) gene as a cause for congenital hypothyroidism in Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Endocrinol.* Nisan 2003;148(4):463-8.
18. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol.* Mart 2014;10(3):136-42.
19. Brown RS, Alter CA, Sadeghi-Nejad A. Severe Unsuspected Maternal Hypothyroidism Discovered after the Diagnosis of Thyrotropin Receptor-Blocking Antibody-Induced Congenital Hypothyroidism in the Neonate: Failure to Recognize and Implications to the Fetus. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):132-5.

20. Castellnou S, Bretones P, Abeillon J, Moret M, Perrin P, Chikh K, vd. Congenital Hypothyroidism due to a Low Level of Maternal Thyrotropin Receptor-Blocking Antibodies. *Eur Thyroid J*. Nisan 2021;10(2):174.
21. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol*. 01 Mart 2018;4:4.
22. Verma A, Jain R, Babbar N, Kharkongor NP. Multiple infantile hepatic hemangiomas leading to consumptive hypothyroidism successfully treated with propranolol: A case report. *J Fam Med Prim Care*. 30 Kasım 2020;9(11):5759-62.
23. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. *Front Endocrinol*. 09 Eylül 2021;12:686317.
24. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, vd. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 01 Mart 2021;31(3):387-419.
25. Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. Ekim 2022;35(19):3761-9.
26. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J*. 2015;62(5):393-8.
27. Kaplan FS, Shore EM. Progressive osseous heteroplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Kasım 2000;15(11):2084-94.
28. Wilson LC, Hall CM. Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Semin Musculoskelet Radiol*. Aralık 2002;6(4):273-83.
29. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front Endocrinol*. 2022;13:944715.

30. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr*. Eylül 2016;104 Suppl 3(Suppl 3):918S-23S.
31. Pacini F, Lari R, La Ricca P, Grasso L, Di Bartolo F, Fenzi GF, vd. Serum thyroglobulin determinations in the differential diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. Şubat 1984;7(1):29-33.
32. Dolbec K, Mick NW. Congenital heart disease. *Emerg Med Clin North Am*. Kasım 2011;29(4):811-27, vii.
33. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 07 Mayıs 2020;15(5):723-31.
34. Lentze M. Congenital diseases of the gastrointestinal tract. *Georgian Med News*. Mayıs 2014;(230):46-53.
35. Fordham LA. Congenital abnormalities of the musculoskeletal system: perinatal evaluation and long-term outcome. *Semin Roentgenol*. Nisan 2004;39(2):304-22.
36. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Matarazzo P, Einaudi S, de Sanctis L. Incidence of primary congenital hypothyroidism and relationship between diagnostic categories and associated malformations. *Endocrine*. Ocak 2021;71(1):122-9.
37. Brady J, Cannupp A, Myers J, Jnah AJ. Congenital Hypothyroidism. *Neonatal Netw NN*. 01 Kasım 2021;40(6):377-85.
38. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Şubat 2020;27(1):63-9.
39. Yordam N, Calikoğlu AS, Hatun S, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, vd. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr*. Ağustos 1995;154(8):614-6.

40. El Kholy M, Fahmi ME, Nassar AE, Selim S, Elsedfy HH. Prevalence of minor musculoskeletal anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68(6):272-5.
41. Chao T, Wang JR, Hwang B. Congenital hypothyroidism and concomitant anomalies. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 1997;10(2):217-21.
42. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Şubat 2005;15(2):165-9.
43. Wędrychowicz A, Furtak A, Prośniak A, Żuberek M, Szczerkowska M, Pacut P, vd. Extrathyroidal congenital defects in children with congenital hypothyroidism - observations from a single paediatric centre in Central Europe with a review of literature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;25(3):114-21.
44. Yousefi Chaijan P, Dorreh F, Sharafkhah M, Amiri M, Ebrahimimonfared M, Rafeie M, vd. Congenital urogenital abnormalities in children with congenital hypothyroidism. *Med J Islam Repub Iran.* 2017;31:7.
45. Yousefichaijan P, Dorreh F, Rafeie M, Sharafkhah M, Safi F, Amiri M, vd. Congenital anomalies of kidney and upper urinary tract in children with congenital hypothyroidism; a case-control study. *J Ren Inj Prev.* 2015;4(4):120-6.
46. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* Mayıs 2014;27(5-6):485-9.
47. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Ağustos 2009;19(8):869-79.
48. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, vd. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2002;87(2):557-62.

49. Balestrazzi P, Sorcini M, Grandolfo ME, Lorenzetti ME, Giovannelli G. [The association between hypothyroidism and other congenital defects. The experience of the National Registry in 1987-1992]. *Ann Ist Super Sanita*. 1994;30(3):289-93.
50. Razavi Z, Yavarikia A, Torabian S. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. *Oman Med J*. Eylül 2012;27(5):364-7.
51. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet*. 01 Eylül 1992;44(1):57-60.
52. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. Şubat 2009;154(2):263-6.
53. Darendeliler F, Ayca Z, Kara C, Ozen S, Eren E, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet, İstanbul Tıp Kitabevi, Nisan 2021
54. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 10 Haziran 2010;5:17.
55. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr*. Mayıs 1983;102(5):653-4.
56. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Nisan 2005;62(4):444-8.
57. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, vd. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. Mayıs 2005;18(5):453-61.
58. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. Temmuz 2007;91(3):268-77.

59. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered.* 1997;47(1):33-7.
60. Thurston V, Williams ED. Experimental induction of C cell tumours in thyroid by increased dietary content of vitamin D3. *Acta Endocrinol (Copenh).* Mayıs 1982;100(1):41-5.
61. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol.* Mart 2018;45(1):1-18.
62. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial Forms of Thyroid Dysgenesis among Infants with Congenital Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 10 Ağustos 2000;343(6):441-2.
63. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2002;87(2):575-80.
64. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J, vd. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2001;86(5):2009-14.
65. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* Mayıs 2005;42(5):379-89.
66. Al Taji E, Biebermann H, Límanová Z, Hníková O, Zikmund J, Dame C, vd. 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.* Mayıs 2007;156(5):521-9.
67. Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, vd. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new

insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 2005;90(1):455-62.

68. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr.* Ağustos 2004;145(2):190-3.

69. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* Aralık 2003;143(6):759-64.

70. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Thyroid ectopy - diagnostic and therapeutic challenges before and in the era of TSH neonatal screening. *Endokrynol Pol.* 2017;68(6):708-21.

71. Blizzard RM, Chandler RW, Landing BH, Pettit MD, West CD. Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyrotic cretinism. *N Engl J Med.* 18 Ağustos 1960;263:327-36.

72. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 1997;82(2):649-53.

73. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, vd. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dyshormonogenesis. *Eur J Endocrinol.* 01 Mayıs 2007;156(5):511-9.

74. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2000;85(10):3708-12.

75. Grasberger H, Vaxillaire M, Pannain S, Beck JC, Mimouni-Bloch A, Vatin V, vd. Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25.3-26.1. *Hum Genet.* Aralık 2005;118(3-4):348-55.

76. Gutnisky VJ, Moya CM, Rivolta CM, Domené S, Varela V, Toniolo JV, vd. Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS34-1G>C and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene in affected individuals of a Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2004;89(2):646-57.
77. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, vd. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 24 Nisan 2008;358(17):1811-8.
78. Kimura S, Kotani T, McBride OW, Umeki K, Hirai K, Nakayama T, vd. Human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein sequence, chromosome mapping, and identification of two alternately spliced mRNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Ağustos 1987;84(16):5555-9.
79. Pannain S, Weiss RE, Jackson CE, Dian D, Beck JC, Sheffield VC, vd. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 1999;84(3):1061-71.
80. Tomer Y, Barbesino G, Keddache M, Greenberg DA, Davies TF. Mapping of a major susceptibility locus for Graves' disease (GD-1) to chromosome 14q31. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 1997;82(5):1645-8.
81. Rapoport B, McLachlan SM. The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Ekim 2007;17(10):911-22.
82. Russo D, Chazenbalk GD, Nagayama Y, Wadsworth HL, Seto P, Rapoport B. A New Structural Model for the Thyrotropin (TSH) Receptor, as Determined by Covalent Cross-Linking of TSH to the Recombinant Receptor in Intact Cells: Evidence for a Single Polypeptide Chain. *Mol Endocrinol.* 01 Kasım 1991;5(11):1607-12.
83. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev.* Aralık 2009;9(2):113-6.

84. Kleinau G, Neumann S, Grüters A, Krude H, Biebermann H. Novel insights on thyroid-stimulating hormone receptor signal transduction. *Endocr Rev.* Ekim 2013;34(5):691-724.
85. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* Haziran 1948;174(2):555-64.
86. Pramyothin P, Leung AM, Pearce EN, Malabanan AO, Braverman LE. Clinical problem-solving. A hidden solution. *N Engl J Med.* 01 Aralık 2011;365(22):2123-7.
87. JF, COINDET. "Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur les précautions à suivre dans le traitement du goitre par ce nouveau remède." *Ann Chim Phys Ser. 2* 16 (1821): 345-56.
88. Vagenakis AG, Wang C an, Burger A, Maloof F, Braverman LE, Ingbar SH. Iodide-Induced Thyrotoxicosis in Boston. *N Engl J Med.* 14 Eylül 1972;287(11):523-7.
89. Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, Vejbjerg P, Jørgensen T, Perrild H, vd. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf).* Temmuz 2011;75(1):120-6.
90. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, vd. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* Nisan 2015;100(4):1630-8.
91. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes. Washington (DC): National Academies Press; 2006.
92. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* Aralık 2007;10(12A):1606-11.

93. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr.* Ekim 2017;6(4):349-58.
94. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Kasım 2013;1(3):238-49.
95. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Temmuz 1999;9(7):727-33.
96. Kautbally S, Alexopoulou O, Daumerie C, Jamar F, Mourad M, Maiter D. Greater Efficacy of Total Thyroidectomy versus Radioiodine Therapy on Hyperthyroidism and Thyroid-Stimulating Immunoglobulin Levels in Patients with Graves' Disease Previously Treated with Antithyroid Drugs. *Eur Thyroid J.* Temmuz 2012;1(2):122-8.
97. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* Temmuz 2014;171(1):R13-20.
98. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, vd. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg.* Ocak 2007;42(1):62-7; discussion 67-68.
99. Emir S, Ekici F, İkiz MA, Vidinlisan S. The association of consumptive hypothyroidism secondary to hepatic hemangioma and severe heart failure in infancy. *Turk Pediatri Arsivi.* Mart 2016;51(1):52-6.
100. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2015;100(2):E297-300.
101. Naafs JC, Verkerk PH, Fliers E, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* Aralık 2020;183(6):627-36.

102. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, vd. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. Haziran 2006;117(6):2290-303.
103. Léger J. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol*. 01 Şubat 2015;172(2):R67-77.
104. Milenkovic T, Zdravkovic D, Rajic V, Banicevic M: Extrathyroidal congenital abnormalities in children with congenital hypothyroidism. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Madrid, September 25–28, 2002, P2–P424.