T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2000-2012 Yılları Arasında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Konan Çocukların Büyüme Parametreleri ve Tedavi Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. İBRAHİM TEKİNLİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BETÜL ERSOY

MANİSA

2022

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum tez araştırmam gerek aldığım tıp eğitiminin, gerek ise asistanlık eğitimimin bugün beni getirdiği bir bir nokta olmakla kalmayıp , uzun yıllardır devam eden eğitim hayatım açısından da yeni bir adım olmuştur benim için.

Tez yazım sürecimde bana desteğini esirgemeyen babama, benim için hayatını adayan anneme, her daim yanımda olan ablam Pınar Ece'ye,

2006 yılında başalayan tıp fakültesi eğitimimden bugüne gerek tıp fakültesi eğitimimde , gerek ise asistanlık eğitimimde üzerimde sonsuz emeği olan hocam Prof. Dr. Betül Ersoy'a,

Bugünlere gelmemde emeği olan tüm hocalarıma,

Tez hazırlama sürecimde bana yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **I**

KISALTMALAR ..... **IV**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **V**

I.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

II.GENEL BİLGİLER **4**

2.1 Tiroid Bezi 4
2.2 Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı 4
2.3 Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı 5
2.4 Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi 5
2.5 Tiroid Bezinin Gelişimi İle İlgili Genetik Bozukluklar 6
2.6 Fetal Dönemde Tiroid Bezi Fizyolojisi 8
2.7 Fetal Dönemde Tiroid Sisteminin Gelişmesinde Plasentanın Etkisi 9
2.8 Tiroid Hormonlarının Üretilmesi 9
2.9 Tiroid Hormonların Taşınması ve Etkileri 12
2.10 Konjenital Hipotiroidi 12
2.10.1 SEMPTOMLAR VE BULGULAR 12
2.10.2 ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA 14
2.10.2.1 Kalıcı Konjenital Hipotiroidi 15
2.10.2.1.1 Tiroid Disgenezisi 15
2.10.2.1.2 Dishormonogenezis 16
2.10.2.1.3 TSH Direnci 17
2.10.2.1.4 Santral (Sekonder) Hipotiroidi 17
2.10.2.1.5 Periferik Hipotiroidi 18
2.10.2.2 Geçici Konjenital Hipotiroidi 18
2.10.2.2.1 GEÇİCİ KH NEDENLERİ 18
2.10.3 TANI 20
2.10.3.1 YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMLARI 20
2.10.3.2 TİROİD FONKSİYON TESTLERİ 21
2.10.3.3 TİROGLOBULİN 21
2.10.3.4 ANTİTİROİD ANTİKORLAR 21
2.10.3.5 İDRAR İYOT KONSANTRASYONU 22
2.10.3.6 TİROİD USG 22
2.10.3.7 TİROİD SİNTİGRAFİSİ 22
2.10.4 TEDAVİ VE İZLEM 23
2.10.5 KONJENİTAL HİPOTIROİDİZMDE LİNEER BÜYÜME, BÜYÜMEYİ YAKALAMA, GH-IGF-I EKSENİ VE KEMİKLER ÜZERİNE ETKİLERİ 24
2.10.5.1 DOĞUMDAN SONRA KEMİĞİN LİNEER BÜYÜMESİNİN DÜZENLENMESİ 26
2.10.5.2 TİROKSİNİN BÜYÜME PLAĞI VE KEMİKLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ 26
2.10.5.3 TİROKSİNİN BÜYÜME HORMONU-İNSÜLIN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I SİSTEMİNE ETKİSİ 29
2.10.5.4 TİROKSİN VE BÜYÜMEYİ YAKALAMA 32
2.10.5.5 TİROKSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZMDE BÜYÜME 33
2.10.5.6 YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TEDAVİ EDİLEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİDE BÜYÜME 34
2.10.5.7 JUVENİL EDİNİLMİŞ HİPOTİROİDİZMDE TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BÜYÜME 35

III.GEREÇ VE YÖNTEM 37
IV. BULGULAR 39
V.TARTIŞMA VE SONUÇ 58
VI. SINIRLILIKLAR 69
VII. ÖZET 70
VIII. SUMMARY 72
IX. KAYNAKÇA 74

KISALTMALAR

1. **KH** :Konjenital Hipotiroidi
2. **TSH** :Tiroid Stimule Edici Hormon
3. **FT3** :Serbest triiyodotironin
4. **FT4** :Serbest tetraiyodotironin
5. **TG** :Tiroglobulin
6. **S.D.S**. :Standart deviasyon skoru
7. **H.V**. :Büyüme hızı
8. **V.A.** :Vücut ağırıığı
9. **V.A. sds** :Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru
10. **W/H** :Boya uyan ağırlık
11. **W/H sds** :Boya uyan ağırlık standart devaisyon skoru
12. **BMI** :Vücut kütle indeksi
13. **BMI sds** :Vücut kütle indeksi standart devaisyon skoru
14. **KH** :Konjenital Hipotiroidi
15. **USG** :Ultrasonografi
16. **LT4** :Levotiroksin
17. **GH** :Growth Hormon

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid Gelişimine Etkisi Olduğu Bilinen Genetik Mutasyonlarin Klinik Bulgulari 7
Tablo 2: Konjenital Hipotiroidide Yaşa Göre Değişen Bulgular.....13
Tablo 3: Konjenital Hipotiroidi Sınıflandırması.....14
Tablo 4: Yaşlara Göre Önerilen L-T4 Dozları 23
Tablo 5: Amerikan Pediatri Akademisinin Önerdiği Tft Ölçüm Aralıkları.....24
Tablo 6 : Tüm Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları.....39
Tablo 7: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları..39
Tablo 8: Hastalarin Doğum Kilosu Ve Doğum Boyu Ortalamalari 40
Tablo 9: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Doğum Kilosu Ve Doğum Boyu Ortalamalari 41
Tablo 10: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Doğum Kilosu Dağılımları .41
Tablo 11: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Doğum Boyu Dağılımları..42
Tablo 12: Hastalarin Tani Yaşi Yönünden Değerlendirilmesi 42
Tablo 13: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tanı Yaşı Yönünden Değerlendirilmesi 43
Tablo 14: Hastalarin Tanı Anındaki Antropometrik Ölçüm Verileri 43
Tablo 15: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Antropometrik Ölçüm Verileri 44
Tablo 16: Hastalarin Tedavi Başlangiç Yaşi Açisindan Değerlendirilmesi....45
Tablo 17: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tedavi Başlangiç Yaşi Açisindan Değerlendirilmesi.....45
Tablo18: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tsh<10 U/L Ve Tsh <5 U/L Görüldüğü İzlem Günleri 46
Tablo 19 : Hastalarin Tedavi Öncesinde Ve Tedavi Sonrasi Laboratuar Bulgulari.....47

Tablo 20: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuar Bulguları.....47
Tablo 21: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tg Düzeyleri.....48
Tablo 22: Tüm Hastaların Tedavi Öncesindeki Ve Tedavi Sonrası Sds Verileri.....49
Tablo 23: Tüm Hastaların Tedavi Sonrası Bmi- Bmi Sds Verileri.....50
Tablo 24: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tedavi Sonrasi Bmi- Bmi Sds Ortalamaları.....50
Tablo 25: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Tedavi Sonrasi W/H -W/H Sds Verileri.....51
Tablo 26: Hastaların Son Izlem Tarhindeki Va Sds, Boy Sds Ortalamaları.51
Tablo 27:Tüm Hastalarin Büyüme Hizinin Ortalamalar.....52
Tablo 28: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Büyüme Hızlarının Karşılaştırılması.....52
Tablo 29: Tiroid Sintigrafisi Çekilen Hastaların Kalıcı Ve Geçici Kh Yönünden Değerlendirilmesi.....53
Tablo 30 : Hastaların Tedavi Başlangıç Dozu Ortalamaları.....53
Tablo 31: Kalıcı Ve Geçici Kh Tanılı Hastalarin Tedavi Başlangıç Dozu Ortalamaları.....54
Tablo 32: Kalıcı Ve Geçici Kh Tanılı Hastaların Tedavi Sürecindeki İlaç Dozu Ortalamaları.....54
Tablo 33: Hastaların Tedavi Süreleri, Ve Son İzlem Tarihindeki Yaşlarının Ortalaması.....55
Tablo 34: Kalıcı Ve Geçici KH Tanılı Hastaların Annede Tiroid Hastalığı Varlığ Açısndan Değerlendirilmesi.....55
Tablo 35: Ulusal Tarama Programı Öncesinde Ve Sonrasında Tanı Alan Hasta Sayıları Ve Oranları.....56
Tablo 36: Ulusal Tarama Programı Öncesinde Ve Sonrasında Tanı Alan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması.....57
Tablo 37: Yenidoğan Tarama Programı Öncesi Ve Sonrasında Kalıcı Ve Geçici Kh Oranları.....57

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH) yüzyıllar öncesinde tanımlanan bir endokrin bozukluktur. Tiroid dokusunun bulunmaması ve zihinsel gerilik arasındaki ilişki ilk olarak 1527 yılında Paracelsus tarafından ortaya konmuştur [1]. KH yaklaşık 2000-4000 canlı doğumda bir rastlanan ve neonatal dönemde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir [2, 3]. Tiroid hormonu, özellikle yaşamın ilk birkaç yılında, normal büyüme ve nörolojik gelişim için gereklidir ve bu dönemdeki hipotiroidizm, dünya çapında önlenebilir zihinsel engelliliğin önde gelen nedenidir[4]. Yapılan çalışmalar, KH'nin erken tedavisi ile hastaların zeka gelişimi arasinda güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [5, 6].

KH, altta yatan neden ve hastalık periyodu açısından değerlendirildiğinde; Kalıcı KH ve Geçici KH olarak iki ana alt gruba ayrılır. Kalıcı KH, tiroid bezinin gelişimsel bir defekti olan tiroid disgenezisi veya tiroid hormon üretim defekti olan dishormonogenezis sonucu oluşur. Kalıcı KH'nin tedavisi ömür boyu tiroid hormonu replasmanıdır [7], Geçici KH ise doğumda ve doğumu takip eden aylar hatta yıllar sürebilen tiroid hormon eksikliğinin zamanla düzelmesi ve tiroid hormon sentezinin normalleşmesi ile karakterize bir durumdur. Geçici KH'nin başlıca nedenleri iyot yetersizliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentayı geçebilen maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikorları, annenin radyoaktif iyoda veya antitiroid ilaçlara maruz kalması ve geçici dishormonogenezdir [7–9].

Tiroid hormonu büyüme ve beyin gelişimi açısından büyük öneme sahiptir ve bebeklik çağında hipotiroidizm Dünya genelinde zihinsel bozukluğun önde gelen nedenidir [10]. Dünya genelinde neonatal tarama programlarından elde edilen veriler, konjenital hipotiroidi görülme sıklığında bir artışı göstermektedir.

Tarama programlarının başladığı yıllarda 1:3000 - 1:4000 görülme sıklıklarına nazaran, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Yunanistan, İtalya ve Yeni

Zelanda gibi ülkelerde yapılan araştırmalarda 1: 1400 ile 1: 2800 gibi sıklık oranları belirtilmiştir [10]. Bu farklılığın görülmesinin nendeleri; erken doğan bebekler [11] ve Hispanik ve Asyalılar [12] gibi çeşitli etnik popülasyonlar da dahil edilmek üzere daha yüksek konjenital hipotiroidizm riski taşıyan grupların araştırılmasında artış olduğu belirtilmektedir. Konjenital hipotiroidinin artan görülme sıklığında neonatal dönemdeki tanısal değişikliklerin, hafif seyirli hasta gruplarının tanı almasını da sağlayan TSH tarama düzeylerinin kullanımının önemli bir etken olduğu görülmektedir[13]. Tüm dünyada konjenital hipotiroidizm araştırmaları için kullanılan neonatal tarama yöntemlerinin detaylı incelenmesinde, Ford ve LaFranchi, altı ulusal yenidoğan taramasında TSH sınır değerini >20-25mIU/L'den >6-10 mIU/L' olarak değiştirdiklerinde hastalığın görülme sıklığının 2,2 kat arttığını göstermişler ve TSH kesim değerindeki değişikliklerin konjenital hiptiroidizimin sıklığını da etkileyebileceğini ifade etmişlerdir [14].

Konjenital hipotiroidizm erkek çocuklara oranla kız çocuklarda daha fazla rastlanmaktadır. Hastaların %70-80'inde tiroid disgenezisi görülür ve bu hastaların %2'si familialdir [15, 16]. Genel belirtiler hastalar 6 haftalık olduktan sonra görülmeye başlar. Burun kökünde basıklık, dar bir alın, periorbital ödem, deride kuruluk, göreceli seyrelmiş saçlar, düşük alın çizgisi, kalın dudaklar, makroglossi ile karakterize tipik yüz fenotipi izlenebilir. Bebeklerde soğuk ve kuru cilt görülür, kutis marmaratus oluşur ve hipotansiyon izlenebilir, bradikardi görülebilir. Nörolojik bakıda hipotonisite ve reflekslerde azalma saptanır.Tanıda geç kalınan, tedavi almamış veya geç levotiroksin tedavisi başlanmış hastalarda desteksiz oturma, dişlerin gelişimi, yürüme, konuşma, fontanellein kapanmasında gecikmeler görülebilir, erken puberte, makroorşidizm, anemi bulguları, el ve ayak içerisinde sarı renk (karotenemi) görülür [17].

Konjenital hipotiroide erken tanı konulması için dünya genelinde tarama programları devam etmektedir. Tarama programlarından önce görülme sıklığı 1/5000-1/10000 iken, geliştirilen tarama stratejileri ile görülme sıklığı 1/3000-1/4000' düzeyine ulaşmıştır. Bizim ülkemizde tarama programları ilk defa İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde başlamıştır. Ülkemizde uygulanan testlerde plazma TSH seviyesi incelenmektedir. Ilk taramalarda Postnatal 3. günden sonra topuk kanında görülen TSH seviyesi birinci testte 15 mU/L altında

görüldüğünde normal olarak değerlendirilmekteydi. Fakat sonrasında yapılan güncellemeler neticesinde TSH seviyesinin 5,5 mU/L altında görülmesi normal olarak değerlendirilmekte, 5,5- 20 mU/L arasında saptandığında geçici veya kalıcı konjenital hipotiroidisi olan vakaları saptamak üzere tekrar TSH seviyesi bakılması , TSH seviyesi 20 mU/L'nin üzeri vakalarda etyolojiye yönelik çalışmalar planlanması önerilmektedir [18].

Çevresel etkenler ve demografik farklılıklar da konjenital hipotiroidi görülme sıklığının coğrafi farklılıklar göstermesine neden olabileceği belirtilmiş, her bölge özelinde prevalans saptanması için çalışmaların yapılması gerektiği önerilmiştir. [19, 20].

Çalışmamızda; 2000 ile 2012 yılları arasında; Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde konjenital hipotiroidi tanısı ile izlenen olguların , oksolojik verileri, tedavi dozları, radyolojik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması, izlem süreclerinde hastalrın büyüme verilerinin yaşa-cinse göre olması gereken değerlerden farklılıkların retrospektif olarak incelendi. Amacımız geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidi olgularında, tedavi başlama zamanı ve tedavi dozuna göre büyümenin nasıl etkilendiğini saptamaktır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

Thomas Wharton 1656 yılında bu organa “tiroid” adını vermiştir. Görüntüsü kelebeğe benzemekte olup, Yunanca’da kalkan anlamına gelen “thyreos” isminden türetilerek tiroid adını almıştır [21].

2.2 TİROİD BEZİNİN ANATOMİK YAPISI

Tiroid bezi trakeanın hemen önünde yer alır, zengin damarsal yapısı mevcuttur. Tiroid bezi ağırlığı 12 haftalık fetüste 80 mg, yenidoğanlarda 1 gr, erişkinlerde 15-20 gr’dır. Sağ lob, sol lob ve istmusdan oluşmaktadır. Çoğunlukla orta hattın sol yanında istmusdan hyoid kemiğe doğru uzanım gösteren “lobus piramidalis” bulunur. İstmus trakea ön yüzünde 1. ve 2. halkalar arasında bulunmaktadır [22].

Ultrasonografi ile saptanan tiroid volümü erkeklerde kızlara göre daha faladır, yaş ve vücut kütlesindeki artış ile tiroid volümü artmakta, iyot alımının arttığı durumlarda ise tiroid hacmi azalmaktadır [23]. Tüm arterler birbirleri ile anastomoz oluşturarak tiriid bezinde bir ağ oluştururlar. Tiroid dokusunun kanlanması 4-6 mL/dk/gr olup beyinden sonra en çok kanlanan organdır. Tirotoksikozda tiroid kanlanması 1 L/dk/gr doku ya kadar çıkabilir, bez üzerinde palpasyonla tril ve oskültasyonla üfürüm duylabilir [24].

Tiroid bezi otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik lifleri ile uyarılır. Sempatik sinirleri servikal ganglionlardan, parasempatik sinirleri vagal sinirden köken alırlar [24].

2.3 TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Işık mikroskobu ile bakıldığında tiroid dokusu farklı boyutlarda foliküllerden oluştuğu görülür. Bu foliküller protein yapıda kolloid isminde bir madde içerir. Bu foliküller yaklaşık 200 µm çapında olup folikül duvarı tek sıralı tiroid folikül epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Epitel hücrelerinin boyutları tiroid bezinin stimüle olmasına bağlı olarak farklılıklar gösterir; hücreler inaktif fazda olduğunda kübik, aktif ifazda olduğunda kolunmar epitel halini almaktadırlar. Foliküllerden salgılanan tiroglobulin, folikül yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde folikül boşluğuna atılır. Tiroid bezinde folikül hücrelerinin yanında parafoliküler hücreler ya da C hücreleri ismi verilen hücre gruplarıda bulunmkatadır. Bu hücreler vücutta kalsiyum dengesinin sağlanmasında görevli olan kalsitonin hormonunu üretirler [25].

2.4 TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Fetal yaşamda ilk gelişmeye başlayan endokrin organ tiroid bezidir. Tiroid bezi, farenksin tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, ileride foramen çekum adını alacak olan bir noktadan, epitelyal farklılaşma ile oluşur [26]. Santral ve lateral olarak farklı iki yapıdan gelişir. Gestasyonun 16-17. günlerinde yutak tabanının epitelinde bir kalınlaşma görülür, ardından divertikulum oluşumu gölenir. Santral yapısını oluşturan bu divertikül kaudal yöne doğru ilerler ve gebeliğin 7. haftasında trakea ve tiroid kıkırdaklarının ön tarafına yerleşir ve 8-9. haftalarda istmus ve yan lobların belirdiği kalkana benzeyen şeklini alır [26]. Embriyonun 4-5. farengeal poşlarının “ultimobrankial” bölgelerinden oluşan lateral ve santral yapılar aynı zamanlarda oluşurlar. Embriyolojik kökeni bu dokudan gelişen parafoliküler hücreler C hücreleri santral parça ile 6-7. haftalarda birleşir [24].

Tiroid bezi embriyonel gelişim sürecinde arkasında tiroglossal ductus olarak bilinen epitel hücrelerinin oluşturduğu bir artık bırakır. Bu kanal gestasyonun en geç 7- 8. haftalarında kaybolur. Tiroid bezinin gelişmeye başladığı kısımda dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleştiği bölgede küçük bir çöküntü (foramen caecum)

halinde kalırken, tiroglossal kanalın en alt bölgesindeki hücrelerin farklılaşması sonucu piramidal lob gelişir [24].

Tiroglossal kanalın kistik bir artığı olan tiroglossal kist, tiroid bezinin izlediği göç yolu üzerinde herhangi bir bölgede görülebilir. En sık boyunun orta hattında veya yakınında görülür. Yaklaşık % 50'si, hyoid kemiğin yakınında veya korpusunun hemen altında izlenmesine rağmen, dil kökünde veya tiroid kıkırdağının yakınlarında da bulunabilmektedir [24].

Sıklıkla foramen çekumun arka kısmında bulunan aberant tiroid dokusu tiroglossal kistler gibi tiroid bezinin gelişim hattında herhangi bir yerde görülebilir. Tiroid bezinde gözlenen bozukluklar aberant tiroid dokusunda da görülebilmektedir [26]. Tiroid bezinin iyot alımı gestasyonun dokuz-onuncu haftalarında ve hormon üretilmeside on-onbirinci haftalarda gözlenir. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), dokuzuncu haftada; Tiroid stimüle edici hormon (TSH) onuncu haftada sentezlenmeye başlar. Ancak salgılama ve fonksiyonel olma özelliği olmayan az miktarda hormon üretilir.

Hipotalamo-hipofizer aksın gelişmesiyle birlikte yirmi-yirmidördüncü haftalardan itibaren TRH ve TSH hormonlarının salgısı aktifleşir, tiroid dokusundan aktif hormon üretimi başlar [27, 28].

2.5 TİROİD BEZİNİN GELİŞİMİ İLE İLGİLİ GENETİK BOZUKLUKLAR

Tiroid bezinin oluşumu esnasında hücrelerin farklılaşmasında, çoğalmasında bir çok transkripsiyon faktörü sorumludur [18]. Tiroid gelişiminin erken dönemlerinde TTF-1/ NKX2-1, TTF-2/ FOXE1, PAX8 ve sonrasında TSHr genleri aktifleşir. Bu genlerdeki mutasyonlar ender görülen tiroid disgenezi olgularında (olguların yaklaşık %2 sinde) etyolojide rol almaktadır [29].

TTF-1/NKX2-1 DNA bağlayıcı protein içeren 38 kD ağırlığında, homeodomein transkripsiyon ailesinden bir gendir [30].Tiroid transkripsiyon faktör- 1 (TTF-1) tiroid, akciğer ve diensefalona özel genlerin transkripsiyonunu sağlar. Tg, Tiroperoksidaz (TPO) genlerinin, tiroid folikül hücresinde TSH-Reseptör geninin,

epitelyal akciğer hücrelerinde Sürfaktan B geninin transkripsiyonunu sağlamaktadır. TTF-1/ NKX2 gen mutasyonlara sahip hastalarda değişken düzeylerde nörolojik(hipotoni, kore), akciğer ve tiroid sorunları görülmektedir[31].

TTF-2/ FOXE1 geni Forkhead heliks protein ailesindendir [32]Ekspresse olduğu yerler tiroid bezi, rathke kesesi, faringeal yapılar ve saç foliküllerididir. TTF2/ FOXE1 geninin yetersiz olduğu farelerde yarık damak, tiroid bezi ektopisi veya agenezisi izlenebilir. İnsanda homozigot mutasyonlar sonucunda tiroid agenezi, yarık damak, koanal atrezi, bifid epiglottit, dikensi saçlardan oluşan fenotipk bulgular görülebilir. Genin kısmi bozukluklarında bulgular tam olarak görülemeyebilir [32].

PAX8 (PAIRED BOX 8) embriyolojik gelişim sürecinde doku ve organların gelişiminde büyük önem arzeden bir gendir [33]. Doğumdan sonrada bazı hücrelerin işlevlerinin sürekliliği açısından önemlidir. PAX8 proteini embriyolojik gelişim sürecinde böbrek ve tiroid dokusunun oluşumundan sorumlu genleri aktifleştirmetkedir ve tiroid foliküler hücrelerinin farklılaşmasında da etkilidir. Tiroid transkripsiyon faktörleri TTF-1 ve PAX8 Tg ve sodyum iyot simporter gibi tiroide özel genlerin transkripsiyonunda etkilidirler [34]. (Tablo 1)

TABLO 1. TİROİD GELİŞİMİNE ETKİSİ OLDUĞU BİLİNEN GENETİK MUTASYONLARIN KLİNİK BULGULARI

Genetik mutasyon	**Klinik bulgu**
PAX8	Böbrek anomalileri
NKX2–1	İntestinal akciğer hastalığı, kore
FOXE1	Yarık damak, bifid epiglot, koanal atrezi, sivri saç (Bamforth-Lazarus sendromu)
NKX2–5	Konjenital kalp hastalığı

GLIS3	Neonatal diabetes mellitus, konjenital glokom, nörolojik gerilik, hepatik fibrozis, polikistik böbrekler
JAG1	Alagille sendromu (karaciğer, kalp, göz, iskelet, fasiyal defektlerin değişken tutulumu), konjenital kalp hastalığı
SLC26A4	Sensörinöral işitme kaybı

2.6 FETAL DÖNEMDE TİROİD BEZI FİZYOLOJİSİ

Gestasyonun 8. haftasında fetüstede tiroid bezi aktivitesi görülür. Tiroglobulin üretilmesi 4. Haftalarda gözlenir ve bunu 8-10. haftalarda tiroid bezine iyot alımı ve bezde iyor tutulumu izler. Hipotalamustaki hücreler tarafından TRH'ın salınmaya başlaması da 8. haftada izlenir. TSH salınımı 12. haftada görülür. Gestasyonun 12. haftasında fetüs plazmasında TSH seviyesi 3-4 mU/L düzeylerindedir. Yine gestasyonun 12. Haftasında TT4 ve TT3 sentezi ve salınması izlenmeye başlar [35].

Anneye 2. veya 3. trimesterde TRH verildiğinde fetal dolaşımda plazma TSH seviyelerinde artış izlenir. Bu artış hipotalamo-hipofizer aksın gestasyonun 25. haftasından sonra aktifleştiğini gösterir[36].

Gestasyonun 25. Haftasından itibaren hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın matürasyonu başlar , postanatal 3. ayda maturasyon tamamlanır[35]. Plasenta tiroid hormonları için kısmı geçirgen yapıdadır. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı annenin hormonal etkilerinden bağımsız çalışır. Fetal dönemde hipotiroidi olduğunda annenin hormonların fetal dolaşıma geçişi artar [37].

2.7 FETAL DÖNEMDE TİROİD SİSTEMİNİN GELİŞMESİNDE PLASENTANIN ETKİSİ

Fetal dönemde tiroid bezi plasentanın etkisinde gelişir. Plasenta, substrat sağlanması, bir takım hormonların üretilmesi, anne dolaşımındaki bazı hormonların, ilaçların ve immünglobulinlerin fetal dolaşıma geçişinde görevlidir[38].

Plasentanın tiroid hormon metabolizması üzerine de etkileri vardır

Plasentadan üretilen TRH'ın yanı sıra plasenta maternal dolaşımındaki TRH'a da geçirgen yapıdadır.

Plasenta TSH ve tiroglobuline karşı geçirgen yapıda değildir.

Plasentadan fetüse iyot geçişi mevcuttur.

Plasentada tip 2 monodeiyodinaz (MDI II) ve tip 3 monodeiyodinaz (MDI III) enzimleri bulunur.

MDI II enzimi T4'ün T3'e dönüşümünde, MDI III enzimi ise T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünde görevlidir.

MDI III anneden fetal dolaşıma T4 geçişini regüle eder.

Plasenta, fetüsün yaşına ve tiroid hormon sentez kapasitesine göre fetal dolaşıma geçen T3 ve T4 seviyelerini de regüle eder [39, 40].

2.8 TİROİD HORMONLARININ ÜRETİLMESİ

Biyolojik olarak aktif olan iki çeşit tiroid hormonu vardır: tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiyodotironin (T3). Tiroid bezi, hormonların hem üretildiği hem de depolandığı bir doku olup , bir protein olan tiroglobüline dahil edilmiş büyük miktarlarda T4 ve T3 hormonlarını barındırır. Bu şekilde depolanan T4 ve T3 hormonları, üretilmeleri gerekenden daha hızlı bir şekilde sekrete olabilmektedirler[41].

Diyetle alınan iyot, iyodür olarak emilir ve ekstrasellüler sıvıda çok çabuk dağılır. İyodür tiroid bezine taşınarak ve üriner yoldan atılarak bu havuzu terk eder. Gıda ve Beslenme Konseyi, Ulusal Tıp Akademisi tarafından önerilen günlük iyot alımı 0 ila 6 aylık bebekler için 110 mcg; 7-12 aylık bebekler için 130 mcg; 1-8 yaş arası çocuklar için 90 mcg; 9 ile 13 yaş arası çocuklar için 120 mcg;

ergenler ve yetişkinler için 150 mcg; hamileler için 220 mcg ve emziren anneler için 290 mcg'dir [42]. İyot eksikliği, üriner iyot atılımının ölçülmesi belirlenir: 50 ile 99 mcg / L hafif düzeyde iyot eksikliği, 20 ile 49 mcg/ L orta düzeyde iyot eksikliği ve <20 mcg / L şiddetli düzeyde iyot eksikliğini ifade eder [43].

Tiroid bezi hormonları, aşağıdaki yollarla tiroid bezinde üretilir:

Tiroid bezine iyodür taşınması: İyodür, kimyasal ve elektriksel farklılıklar neticesinde tiroid foliküler hücrelerine geçer. İyodür transportu sodyum trasportuyla bağlantılıdır, enerjiye bağımlıdır, doyurulabilirdir ve oksidatif metabolizmaya ihtiyaç vardır. Sodyum iyot transporter, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunan intrinsik bir transmembran proteindir. Perklorat ve perteknetat gibi diğer iyonlar da aynı mekanizma ile tiroide taşınır ve bu sebeple iyot transportunun kompetitif inhibitörleridir [44].

İyodinasyon: Tiroid bezi folikül hücrelerinde iyodür, hücrelerin apikal yüzeyine hızla yayılır ve burada bir iyodür-klorür taşıyıcısı olan pendrin tarafından apikal hücre membranı ile kaynaşmış ekzositotik veziküllere taşınır. Bu veziküllerde iyodür hızla oksitlenir ve tiroglobülinin tirozin kalıntılarının birkaçına kovalent olarak bağlanır. İyodürün oksidasyonu, hidrojen peroksit gerektiren bir reaksiyonda tiroid peroksidaz tarafından sağlanır. Tiroid peroksidaz, tiroglobülinin tirozin kalıntılarının yaklaşık yüzde 10'unun iyotlanmasını sağlar [44].

Tiroglobulinin iyodotirozil kalıntılarıyla eşleşmesi: T4, iki diiyodotirozin kalıntısının, T3 ise bir monoiyodotirozin ve bir diiyodotirozin kalıntısının tiroglobulin molekülü içerisinde birleştirilmesiyle sentezlenir. Bu reaksiyonlar tiroid peroksidaz enzimi tarafından katalizlenir [45].

Tiroglobulin sentezi: Tiroglobulin, iki özdeş, non-kovalent bağlı alt birimden oluşan 660 kilo dalton (kd) ağırlığında bir glikoproteindir. Çoğunlukla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunur. Endoplazmik retikulumda üretilir ve glikozillenir; sonrasında apikal hücre membranı ile birleşen ekzositotik veziküllere katılır ve tirozin kalıntıları iyotlanarak T4 ile T3'ü üretmek için birleştirilir [46].

Kolloid endositozu ve hormon salınımı: T4 ve T3'ü serbestleştirmek için tiroglobulin, kolloid damlacıkları halinde tiroid foliküler hücrelerine tekrar emilir. Damlacıklar lizozomlarla birleşerek tiroglobulinin T4, T3 ve diğer amino asitlerine

hidrolize olduğu ve bazı T4'lerin T3'e dönüştürüldüğü fagolizozomları oluşturur. Hormonlar sonrasında ekstrasellüler sıvıya salgılanır ve dolaşıma geçer [47].

İyodürün geri dönüşümü: Tiroglobulinden açığa çıkan iyodotirozinler, iyodotirozin deiyodinaz tarafından deiyodine edilir. İyodürün çoğu daha sonra tiroid hormonu sentezi için geri dönüştürülür. İyodotirozin deiyodinazı kodlayan gen DEHAL1'deki homozigot mutasyonlar [47]kalıtsal, şiddetli hipotiroidizm ve guatrla birlikte iyodotirozin deiyodinaz eksikliğine neden olur [48].

Tiroglobulin sekresyonu: Günlük tiroid bezinden yaklaşık 100 mcg tiroglobulin salgılanır. Günlük 100 mcg (130 nmol) T4'ü sağlamak üzzere 25 mg tiroglobulinin hidrolize olması gerekmektedir [49].

Ekstratiroidal T3 sentezlenmesi: Sentezlenen T3'ün yaklaşık yüzde 80'i, tiroid dışı dokularda T4'ün 5'-deiyodinasyonu ile oluşturulur. Bu reaksiyon, bir kofaktör olarak indirgenmiş sülfhidril grupları gerektiren plazma membranı ve mikrozomal enzimlerden T4-5'-deiyodinaz (tip I ve tip II) ile katalizlenir. Karaciğer ve böbrek bol miktarda deiyodinaz aktivitesi içerir [50]. İki tip T4-5'-deiyodinaz (tip I ve II), konumları, biyokimyasal özellikleri ve fizyolojik uyaranlara tepkileri ile farklılık gösterir [51].

Tip I T4-5'-deiyodinaz, karaciğer, böbrek ve tiroidde baskın deiyodinasyon enzimidir. T4 için yüksek Km'ye sahiptir, propiltiyoürasil (PTU) duyarlıdır ve rT3> T4> T3 sırasında göre deiyodine eder.

Tip II T4-5'-deiyodinaz, kas, beyin, hipofiz bezi, deri ve plasentada baskın bulunan deiyodinasyon enzimidir. T4 açısından düşük bir Km'ye sahiptir, PTU ile engellenmez ve T4> rT3' sırasında göre deiyodine eder.

Genelde plazmadaki ekstratiroidal sentezlenen T3'ün yaklaşık %65'i olasılıkla tip II deiyodinaz ve kalan %35'i de tip I deiyodinaz enzimleri tarafından üretilir. Tip II enzim ile üretilen bu kısımın düzeyi hipotiroidizmde daha yüksek ve hipertiroidizmde daha düşük görülmektedir [52].

2.9 TİROİD HORMONLARIN TAŞINMASI VE ETKİLERİ

Tiroid folliküler hücrelerinden dolaşıma verilen tiroid hormonları plazma taşıyıcı proteinlerine bağlanır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) en önemli T4 taşıyıcı proteindir. T4'ün %70'i TBG'e, %10'u albümine, %20'si tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA)'e bağlanarak taşınmaktadır. T3 %40-60 oranında TBG'e ve albümine bağlanır. TT4'ün %0,03'ü ve TT3'ün %0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmadan serbest hormonlar şeklinde bulunur. Biyolojik etki bu serbest hormonlarla sağlanır. Bağlayıcı proteinlerin miktarındaki değişiklikler total hormon düzeyini etkiler ancak serbest hormon düzeyinde değişikliğe sebebiyet vermez [38].

2.10 KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Konjenital hipotiroidi, tiroid bezi hormonlarının yetersiz sentezlenmesi ile karakterize, tedavisi ucuz ve etkili olmakla beraber tedavi edilmediği zaman mental geriliğine sebep olabilen, neonatal dönemde en sık izlenen endokrinolojik problemdir[53].

2.10.1 SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Konjenital hipotiroidizmin semptomları hastalığa özgü semptomlar olmadığı için tanı konması zor olabilmektedir; bu da tarama programlarının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [39]. KH'li olguların yaklaşık %95'inde doğum anında klinik belirtiler izlenmez, bunun sebebi maternal T4'ün bir kısmının plasentadan geçerek umblikal korddaki T4 konsantrasyonunu %25-%50 civarında sağlaması neticesinde hiç tiroid hormon sentezi yapılamayan olgularda bile klinik bulguları belirsizleştirebilmesidir [54].

Konjenital hipotiroidide klinik bulgular tanı koydurucu olmamakla birlikte annede ilaç alımı ve gestasyon haftası fikir verebilmektedir. Hastaların %20'sinde gestasyon haftası 42 haftadan fazla görülmüştür [7]. KH'li olgular sessiz, gece boyunca uyuyan, kabızlık sorunları yaşayan, kaba-kalın ses tonu ile ağlaması olan bebeklerdir. Kh hastalarında karaciğerdeki glukoronil transferaz enziminin tam olgunlaşmamasına bağlı uzamış hiperbilirubinemi sık rastlanır[7, 55]. Neonatal tarama programı ile tanı alan olgularda yapılan bir araştırmada en sık görülen bulgular uzamış hiperbilirubinemi, uykuya meyil , beslenme

bozuklukları, konstıpasyon, makroglossi, umblikal herni, geniş fontaneller, ciltte kuruluk ve hipotermi şeklinde gösterilmiştir [7, 54]. Fizik bakıda en sık rastlanan bulgular geniş arka fontanel, umblikal herni, makroglossi ve soğuk cilttir. Neonatal dönemde guatr beklenmemekle beraber Pendred sendromunda guatr gözlenebilir [56]. Yaşa göre değişen KH bulguları Tablo 2'te belirtilmiştir.Neonatal dönemden sonrasında tanı konan olgularda sarılık, ödemli yüz, hipotonisite, geniş arka fontanel, umblikal herni, livedo retikülaris ve soğuk cilt görülür. Diz grafilerinde distal femur epifizinin yokluğu görülebilir [57].

TABLO 2: KONJENİTAL HİPOTİROİDİDE YAŞA GÖRE DEĞİŞEN BULGULAR

İlk Haftada Görülen Bulgular
• Emme güçlüğü • Soğuk cilt • Geniş arka fontanel ve süturlarda açıklık
Birinci Ayda İzlenebilen Bulgular
• Hipotonisite • Kuru cilt • Uzamış hiperbilirubinemi • Konstipasyon • Kutis marmaratus
Daha Sonraki Dönemlerde Görülen Bulgular
• Kaba yüz görünümü, makroglossi • Kaba sesle ağlama, solunum sıkıntısı • Umblikal herni, Batın dsitansiyonu • Büyüme gelişme geriliği ve dişlerin geç çıkması • Motor-mental retardasyon • Kuru cilt

2.10.2 ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Konjenital hipotiroidizm, kalıcı ve geçici KH olarak iki temel bölümde değerlendirilebilir. Kalıcı KH'de tiroid hormonlarının üretimindeki yetersizlik ömür boyu sürer ve buna paralel olarak ömür boyu ilaç kullanmayı gerektirmektedir. Kalıcı KH; kalıcı primer KH, kalıcı sekonder KH, periferik hipotiroidi ve sendromik hipotiroidiler olmak üzere 4 ana başlık altında değerlendirilebilir. Genel olarak kalıcı KH'nin büyük kısmının tiroid disgenezilerinden meydana gelemektedir. Primer kalıcı KH'de tiroid disgenezileri ve tiroid hormon sentezindeki bozukluklar yani dishormonogenezis vardır. Sekonder kalıcı KH nedenleri santral nedenlerdir, TRH üretim veya bağlanmasındaki kusurlardan kaynaklı TSH sentez bozukluklarıdır ve genellikle başka hipofizer hormon yetersizlikleri ile birliktedir. Periferik hipotiroidizmde tiroid hormonunun hücre içine girişi, metabolizması veya tiroidhormona karşı direnç vardır. Geçici KH maternal ve neonatal sebeplerden ortaya çıkabilir. Bunlar; iyot eksikliği veya iyot yüklenmesi, maternal antitiroid ilaç kullanımı, transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar (TRB-Ab), karaciğer hemanjiyomu ve DUOX2 mutasyonuna bağlı dishormonogenezistir [58]. Dishormonogenezis hem kalıcı hem geçici KH'ye neden olabilmektedir [59, 60]. Konjenital hipotiroidizmin sebepleri tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO 3: KONJENİTAL HİPOTİROİDİ SINIFLANDIRMASI VE NEDENLERİ

I. KALICI KH **A. Primer KH** 1. Tiroid Disgenezileri • Tiroid agenezi • Tiroid hipoplazisi • Ektopik tiroid • Tiroid hemiagenezi 2. Dishormonogenezis • Sodyum-iyot symporter bozukluğu • Tiroid Peroksidaz Bozuklukları - Hidrojen peroksit oluşum bozukluğu - Pendrin defekti - Tiroglobulin sentez defekti	**C. Periferik hipotiroidi** • Tiroid hormon direnci • Tiroid hormon transport bozuklukları (Allan-Herndon-Dudley sendromuMCT8 gen mutasyonu) **D. Sendromik Hipotiroidi** • Pendred sendromu (hipotiroidi, sağırlık, guatr) • Pendrin gen mutasyonu • Bamforth-Lazarus sendromu (hipotiroidi, yarık damak, dikensi saç)

- İyodotirozin deiyonidaz bozukluğu (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları) 3. TSH direnci • TSH reseptör defekti • G-protein mutasyonu **B. Santral (sekonder) hipotiroidi** • İzole TSH eksikliği (TSH β subunitgen mutasyonu) • TRH eksikliği • TRH direnci • Pitüiter gelişim veya fonksiyonu ileilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları)	• Ektodermal displazi (hipohidrotik,hipotiroidi, silier diskenezi) • Kocher-Debre-Semelaigne sendromu- (musküler psödohipertrofi, hipotiroidi) • Benign korea-hipotiroidi • Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatalrespiratuar distres) • Obezite-kolit (hipotiroidi, kardiyakhipertrofi, gelişimsel gerilik) **II. GEÇİCİ KH** • İyot eksikliği(maternal ve neonatal) • İyatrojenik(maternal veya neonatal iyot maruziyeti, maternal antitiroid ilaç kullanımı) • Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar • Doğumsal hepatik hemanjioma • Dishormonogenezis (THOX2 veyaDUOXA2 mutasyonu) • İzole yüksek TSH (hipertirotiropinemi)(İzole ve Down sendromu ile birlikte) • Prematürite ve perinatal hastalıklar(RDS, sepsis)

2.10.2.1 KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

2.10.2.1.1 TİROİD DİSGENEZİSİ

Embriyolojik gelişim sürecindeki sorunlar nedeniyle tiroid bezinde meydana gelen hastalıklara denir[61]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada sıklığı 1:3517 olarak bulunmuştur [62]

Tiroid disgenezileri tiroid agenezisi, ektopik tiroid bezi ve tiroid hipoplazisi olarak üç grupta incelenebilir. Tiroid agenezisi tiroid bezinin bulunmamasıdır.

Tiroid hemiagenezsinde tiroidin sadece bir bölümü oluşmuştur, diğer bölümleri yoktur , vakaların %80 inde sol lob saptanmamıştır [63]. Ektopik tiroid, tiroid bezinin embriyolojik oluşum sürecinde göçünün tamamalanamamasından kaynaklı başka bir bölgede bulunması nedeniyle oluşur. Ektopik tiroid bezi, disgenezilere bağlı KH'lerin 2/3'ünden sorumludur, kızlarda erkeklere nazaran 2 kat fazla rastlanır [64]. Bu vakalarda tiroid dokusu kalıntısı sıklıkla dil kökünden tiroglossal kanal boyunca uzanım gösteren alanda bulunur [33, 65]. Çoğunluka sublingual bölgede yerleşmiştir, kimi zaman lingual, supra- infrahyoid, intratrakeal, üst mediasten, aortik arkın yakını, perikardiyum içi ve interventriküler septumda da gözlenebilmektedir [66]. Tiroid hipoplazisi tiroid bezinin gereken boyutlardan küçük ve fonksiyonlarının yereli olmamasıdır[66]

Tiroid disgenezileri sıklıkla sporadik olgulardır. Bazı çalışmalarda hastaların %2 sinde TTF-1, TTF-2, NKX2.5 ve PAX-8 mutasyonlarının neden olduğu ailesel kalıtım görülmüştür [63, 67, 68]. Bu genler tiroid embriyogenezindeve tiroid bez fonksiyonlarından sorumlu transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadırlar [33].

2.10.2.1.2 DİSHORMONOGENEZİS

Tiroid sentez ve salınım bozuklukları kalıcı KH'li hastaların yaklaşık %10- 15'ini oluşturur. Otozomal resesif kalıtılırlar ve sıklığı yaklaşık 1:30000'dir [69]. Ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması sebebiyle daha sık rastlandığı düşünülmektedir. Dishormonogezisler guatrlı hipotiroidiye sebep olabilmektedirler. Ancak neonatal dönemde guatr çok nadir izlenmektedir [70]. Tiroid hormon üretiminde ve salınımasındaki süreçlerin her birinde herediter bozukluklar tanımlanmıştır. En sık rastlananı tiroid peroksidaz aktivitesinde gözlenen bozukluktur [71]. Tiroid peroksidaz hidrojen peroksiti kullanarak iyotu TG'e bağlarak T3 ve T4 üretilşmesinde etkilidir. Bu enzimdeki ağır mutasyonlar total iyot organifikasyon defektine (TIOD) neden olur. TIOD tanısı tiroid bezinin artmış radyoaktif iyot uptakei ve sodyum perklorit uygulaması sonrasında %90'dan fazla boşalım sonucu belirlenir. Bu enzimdeki kısmen hafif mutasyonlara ise parsiyel iyot organifikasyon mutasyonu (PIOD) denilir [72]. Pendred sendromu

sınıflandırmada sendromik hipotiroidiler arasında yer alsa da iyot organifikasyon defekti sonucu bu hastalardaki hipotiroidizmin sebebi dishormonogenezistir [72].

Son zamanlarda dual oksidaz 2 (DUOX2) ve dual oksidaz matürasyon faktör (DUOXA2) mutasyonları keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar hidrojen peroksitin yetersiz üretimi neticesinde dishormonogenezise yol açarlar ve otozomal dominant geçiş gösterebilirler, kısmi organifikasyon bozukluklarına neden olabilirler [73, 74]. Dishormonogenezise yol açan başka nedenler NIS'i kodlayan gen mutasyonu neticesinde ortaya çıkan sodyum-iyot transport defekti, ve TG üretimini kodlayan genlerdeki mutasyon neticesinde ortaya çıkan tiroglobulin üretim ve fonksiyonlarındaki kusurlardır [75, 76]. Bununla birlikte DEHAL1 veya SECISBP2 genlerindeki mutasyonlar neticesinde tiroid dışı dokularda T4'ün T3'e dönüşümünde bir azalma izlenir ve iyodotirozin deiyonidaz eksikliği gözlenebilir [73, 77].

2.10.2.1.3 TSH DİRENCİ

TSH direnci, TSH reseptörüne bağlanmasında ve sonraki süreçte hücre içerisinde etki göstermesindeki tüm aşamalarda ortaya çıkabilir. TSH reseptöründeki genetik mutasyonlar neticesinde ötroid hipertirotiropinemiden tiroid hipoplazisinin gözlendiği ağır konjenital hipotiroidiye kadar değişen klinik tablolar izlenebilir [58]. Yapılan araşturmalarda TSH reseptörü genetik mutasyonlarının önemli bir hastalık grubunu oluşturduğu belirtilmiştir. Japonyada yapılan bir araştırmada genel popülasyonda 1:118000 izlenen TSH resptör mutasyonlarının KH'li olguların %4,,3üne nenden olduğu gözlenmiştir [78]. Tiroid hipoplazisine yol açan TSH reseptör genetik mutasyonu ve ayıca otozomal dominant geçiş gösteren farklı formu da gösterilmiştir [64, 79].

2.10.2.1.4 SANTRAL (SEKONDER) HİPOTİROİDİ

Konjenital santral hipotiroidi TSH üretim defektlerinden kaynaklanır, 1:25000 ila 1:100000 oranında görülür[69]. Santral hipotiroidi, konjenital hipofiz yetmezliği ile birlikte görülebilir. Orta hat kusurları ile beraber ya da bir sendromun parçası olarak saptanabilir. HSEX1,LHX3, LHX4, PIT1 ve PROP1 gen mutasyonları ile beraberlik gösteren konjenital hipopitütarizm olgularıda bildirilmiştir. TSH eksikliği ile beraber büyüme hormonu, acth ve adh eksikliği de görülebilir[58].

Nadiren özel genetik kusurlar da santral hipotiroidiye yol açabilir. Bunlar TSH beta subunit gen kusuru neticesinde ortaya çıkan TSH eksikliği ve TRH reseptör genmutasyonuna bağlı TRH rezistansıdır [58].

2.10.2.1.5 PERİFERİK HİPOTİROİDİ

Tiroid hormone üretilmesinin yeterli düzeyde görüldüğü ancak tiroid dışı dokularda TH etkilerinde karşı direnç görülmesi durumudur. Bu olguların büyük kısmında tiroid hormon resptör beta (TR β)'yı kodlyan genlerdeki mutasyon etkilidir. Bu mutasyon dominant geçişlidir, etkilenen olgular ötroid olmakla birlikte hipotiroidizmde de izlenebilmektedir. TSH süpresyonu olmadan T4 ve T3 artmıştır ve tarama testlerinde saptanamazlar. Bu sebeple çoğunlukla neonatal dönemde tanı koonması güçtür [69]. Bir başka sendrom da MCT8 mutasyonu neticesinde hipotiroidi, mental retardasyon ve kuadripleji ile prezente olan Allon-Herndon-Dudley sendromudur. Bu sendromda T3'ün sinir hücrelerine geçişinde defekt olması neticesinde düşük T4, normal TSH ve yükselmiş T3 seviyesinin olması tipiktir.[80].

2.10.2.2 GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Geçici konjenital hipotiroidi Avrupa'da 1:100 insidans ile 1:50000 görülen Kuzey Amerika'dan daha sık rastalnır [69]. Fransa'da yapılan bir araştırmada 20 yıllık neonatal tarama programının neticesinde geçici KH insidansı %40 olarak belirtilmiştir [81]. Ülkemizde akraba evlilikleri sebebi ile daha sık rastlandığı düşünülmektedir.

2.10.2.2.1 GEÇİCİ KH NEDENLERİ

2.10.2.2.1.1 İYOT EKSİKLİĞİ

Çoğunlukla annelerin yetersiz miktarda iyot içerikli gıdalar ile beslenmesine bağlıdır. Avrupa'da prematürelerde daha sık rastlanmaktadır [61, 82].

2.10.2.2.1.2 İYATROJENİK HİPOTİROİDİ

Hipertiroidili annenin kullandığı antitroid ilaçların plasental geçişi neticesinde neonatal TH üretiminde azalma izlenebilirr. Antitiroid ilaç alan annelerin bebeklerinde TH üretiminde azalmanın etkileri postnatal iki haftaya kadar, bu hastaların ötroid hale gelmesi ise iki haftadan birkaç aya kadar uzayabilir [58].

Antitiroid ilaçlar dışında maternal ilaç kullanımında özellikle amiodaron tedavisi alan annelerin bebeklerinde geçici KH gözlenebilir. Bu geçici KH kliniği 4-5 ay kadar sürebilir [83, 84]. Fetusun veya yenidoğanın yüksek düzeyde iyota maruz bırakılması da geçici KH'ye yol açabilir. Anneye radyografik kontrastla uygulanan amniyofetografiden sonra da bebekte geçici KH tablosu izlenebilir. Bununla beraber iyot bulunduran antiseptiklere maruz kalma da prematürelerde geçici KH'ye yol açabilir. Prematürelerde uygulanan işlemlerde iyot bulunduran antiseptikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır, bu olgularda geçici KH riski iyota maruz kalma süresi ve maruz kalınan iyot miktarı ile yakından ilişkilidir [85, 86].

2.10.2.2.1.3 ANNEDEN BEBEĞE TRANSPLASENTAL GEÇEN TRB-AB

Maternal antitiroid antikorlar transplasental geçişle neonatal tiroid bezinde TSH reseptörlerini bloke ederek geçici KH 'ye yol açabilirler. Bu etki anneden gelen antikorların eliminasyonunun tamamlanmasına kadar yani postnatal 6. aya kadar sürebilir. [87, 88].

2.10.2.2.1.4 DOĞUMSAL HEPATİK HEMANJİOMA

Konjenital karaciğer hemanjiyonları yüksek oranlarda tip 3 iyodotiroinin deiyonidaz enzimi sentezleyerek tüketim tipi hipotiroidi tablosuna yol açarlar. Bunun neticesinde T4 seviyeleri düşüklük, revers T3 ve TSH düzeylerinde artış izlenir. Tümör küçüldüğünde hipotiroidi tablosuda geriler [89]. TSH seviyesini normalize etmek için çok yüksek dozlarda tiroidhormone verilmesi gerekmektedir [90].

2.10.2.2.1.5 DİSHORMONOGENEZİS

Hem kalıcı hem geçici konjenital hipotiroidi nedenlerindendir. DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları heterojen fenotip gösterdiğinden geçici KH'ye yol açabilirler [59, 60].

2.10.2.2.1.6 İZOLE YÜKSEK TSH (HİPERTİROTİROPİNEMİ)

Yüksek TSH seviyeleri ile beraber düşük veya normal T4 seviyeleri izlenir. Çoğunlukla prematüre bebeklerde saptanmaktadır. Soğuk etkisiyle tsh seviyelerinde yükselme, guatrojenler, iyot eksikliği ve iyota maruz kalmaya bağlı

olabileceği belirtilmektedir. Tedavi başlanması semptomlara ve klinik bulgulara bağlıdır [91, 92].

2.10.2.2.1.7 PREMATÜRİTE

Prematürelerde hipotalamo-hipofizer aksın matürasyonunda eksiklik, TBG eksikliği ve gecikmiş TSH yükselmesi nedeniyle geçici konjenital hipotiroidi tablosu izlenebilir. Özellikle 30. Gestasyonel haftadan küçük olgularda sık izlenir. RDS gibi komplike olgularda ve dopamin infüzyonu, yüksek doz steroid alımı, iyot içeren antiseptiklere maruz kalma öyküsü bulunan prematürelerde konjenital hipotiroidi görülme ihtimali artmaktadır [91, 93].

2.10.3 TANI

2.10.3.1 YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMLARI

Konjenital hipotiroidi neonatal tarama programı ilk defa 1974 yılında Quebec, Pittsburg ve Pensilvanya'da başlatılmış ve başka ülkeler de bunu izlemişlerdir [91]. Bizim ülkemizde 25 Aralık 2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan tarama program başlatılmıştır[58]. Ülkemizde KH tarama programı öncesinde yapılan bir araştırmada 30097 yenidoğanda TSH düzeyi bakılmış ve KH insidansı 1:2736, ortalama tedavi başlangıç zamanı 23 gün olarka saptanmıştır [94]. Tarama programımından önce Avrupa'da KH tanı ve sıklığı 1:6500-6900 şeklinde belirtilmiş ve bu olguların %8 ile %29 unda düşük IQ veya öğrenme güçlüğü görülmüştür [4, 95]. KH taraması için kan örneği postnatal 2-5 günde veya bebek sağlık merkezinden taburcu edildiğinde yapılmaktadır. Ülkemizde evde doğumlar da göz önüne alındığında aile hekimleri tarafından 7-10 günlükken bebeğin annesinin kayıtlı olduğu aile hekimi tarafından alınmaktadır [58]. Ülkemizde yenidoğan taramaları topuktan alınan kan örneğinden TSH seviyesi ölçümüne bakılarak yapılmaktadır. En son çalışılmakta olan TSH assay yöntemleri ile yanlış pozitif test sonuçları ve hastaları geri çağırma oranları azalma izlenmiştir [91].Prematüre bebekler ve kritik olgularda ilk taramada TSH yüksekliği izlenmeyebilir. Bu sebeple bu olgularda ikinci bir test yapılarak gecikmiş TSH yüksekliği görülmesi amaçlanmalıdır [96]. Sonuç olarak geç klinik bulgu verebilen ve tedavi başlanması için geç kalındığında zeka geriliği ve mental

problemlere yol açabilecek KH için tarama yapılması büyül önem arzetmektedir ve tarama testi sonucu ne olursa olsun semptomatik olan olgular mutlaka araştırılmalıdır [95].

2.10.3.2 TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

TSH, T4 ve sT4 seviyelerinin bakılması ve yaşa göre analiz edilmesi ile tanı konulur. Yaşa göre düşük T4 ve sT4, yüksek TSH seviyeleri konjenital hipotiroidi tanısını doğrular. Postnatal 1. ile 4. Günleri arasında total T4 için normal aralık 10-22mcg/dL (129-283 nmol/L) ve sT4 için normal aralık 2-5 ng/dL (25-64 pmol/L) ‘dir. 2-4. Haftalar arasında total T4 normal değeri 7-16mcg/dL ve sT4 için normal aralık 0,8-2 ng/dL (10-26 pmol/L) ‘dir. Doğumdan sonra termal değişimler neticesinde ortaya çıkan TSH dalgası sebebiyle TSH seviyesi yaşamın ilk günlerinde 39 mU/L ‘ye kadar çıkabilir. Bu nedenle tanı amaçlı tiroid fonksiyon testleri olgular bir veya iki haftalıkken bakılır, bu süreçte TSH üst sınırı 10 mU/L ‘dir. Aynı zamanda bütün hormonlar yaşamık ilk günlerinde yüksek seviyede olup, 2-4 haftalarda sonra normal seviyelere gelirler. Bu nedenle en sağlıklı ölçüm zamanı postnatal 2-4 haftadır [58]. Yaşlara göre levotiroksin dozları tablo 4'de gösterilmiştir.

2.10.3.3 TİROGLOBULİN

Tiroglobulin seviyeleri tiroid dokusunun miktarını gösterir, genellikle TSH seviyeleri arttığında yükselme eğilimindedir. Bununla birlikte enflamasyonla dolaşıma daha fazla aktarılmaktadır. Tiroid agenezili hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra sonrasında ölçülemeyecek seviyelere gelir. Bir çalışmada tiroid agenezili olgulardaen düşük (ortalama 12 ng/mL), ektopik tiroidli olgularda orta seviyede (ortalama 92 ng/mL) ve dishormonogenezisli olgularda en yüksek (ortalama 226 ng/mL) şeklinde gösterilmiştir [97]. Yükselimiş TG seviyesi özellikle dishormonogenezis ve iyot eksikliği olan olgularda tanısal açıdan büyük değer taşır [98].

2.10.3.4 ANTİTİROİD ANTİKORLAR

Otoimmün tiroidit üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5’indeizlenir ve bu olguların antitiroglobulin veya antitiroid-peroksidaz (anti-TPO) antikorları

mevcuttur. Maternal otoimmün tiroiditli hastalarda TRB-Ab üretimi olabilir ve bu antikor plasentadan fetusa geçip TSH bağlanmasını engelleyerek fetal tiroid dokusunun gelişimini engeller [99]. Maternal TRB-Ab üretimi ender rastlanmakla birlikte yenidoğanlarda 1:100000 oranında geçici KH'ye neden olur [93]. Bu nedenle TRB-Ab bakılması, aşikar otoimmün tiroid hastalığı olan, önceki bebeklerinde geçici KH bulunan gebe annelere tavsiye edilir [58].

2.10.3.5 İDRAR İYOT KONSANTRASYONU

Ülkemizde olduğu gibi endemik iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde doğan veya iyota maruz kalma öyküsü olan KH'li bebeklerde idrarda iyot düzeyi bakılması iyot eksikliği veya hastanın iyot maruziyetini yansıtır [58].

2.10.3.6 TİROİD USG

Klinikte KH'li olgulara yapılan ilk radyolojik tetkik tiroid ultrasonografi (USG)'dir. Tiroid USG ile dishormonogenezis şüphesi olan bir olguda büyümüş tiroid bezi izlenebilir, ancak bu durum çok enderdir. Tiroid USG tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için gerekli olmakla beraber ektopik tiroid bezlerin görüntülenmesinde sintigrafi kadar efektif sonuç vermez[98]. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda sintigrafi ile ektopik tiroid bezi saptanan olguların yaklaşık %90'ında renkli akım doppler ultrasonografi ile ektopik tiroid bezinin gösterilebildiği belirtilmekle birlikte klinik uygulamalarda renkli doppler ultrasonografi kullanılmamaktadır [100].

2.10.3.7 TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Yenidoğanlarda, tiroid dokusuna ve vücuda yüksek dozda radyasyon verdiğinden I-131'in kullanımı yoktur, radyoaktivite maruziyetini en aza indirmek için I-123 ve Tc99m kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisi tiroid bezin boyutu ve lokalizasyonu konusunda kesin bilgi verir. Kalıcı KH'li vakalarda agenezi, ektopi, hipoplazi açısından ayırıcı tanının yapılmasında altın standarttır. Perry ve diğerlerinin [101] yaptığı bir araştırmada tiroid sintigrafisinin ektopik tiroid bezini göstermede duyarlılığının %91.7 olduğunu gösterilmiştir. Geçici KH düşünülen olgularda ise normal yerleşimli dokuda artmış tutulum izlenmesi dishormonogenezis yönünden anlamlıdır [97, 102].

2.10.4 TEDAVİ VE İZLEM

Tedavide amaç tiroid hormon seviyelerini normal sınırlara getirerek, klinik ve laboratuvar bulgularında en kısa zamanda ötroidi durumunu sağlamak, böylelikle olguların nörolojik gelişiminin normal olmasının sağlamasıdır [58].

Tedavide oral levotiroksin (L-T4) ilk seçenektir. T3 biyolojik açıdan daha aktif olmasına karşın beyindeki T3'ün büyük miktarı T4'ün lokal deiyonidasyonu neticesinde oluştuğu için rutin tedavide T3'ün kullanımı yoktur. Tedaviye erken başlanması nörolojik gelişim açısından büyük önem arz eder. Tedaviye başlanılan yaş ile hastaların IQ seviyesi arasında yakın bir ilişki vardır [54, 103]. 11 faklı araştırmayı inceleyen bir raporda; TH tedavisi başlama yaşı postnatal ilk 12-30. gününde olan olguların, postnatal 30. gününden sonrasında tedaviye başlanan olgulara nazaran ortalama IQ seviyelerinin 15.7 puan yüksek olarak görüldüğü belirtilmiştir [57].

Amerikan Pediatri Akademisi L-T4 başlama dozunu 10-15 mcg/kg/gün olarak tavsiye etmektedir. Yaşlara göre tevsiye edilen L-T4 tedavi dozları Tablo 4'de gösterilmiştir[91].

TABLO 4: YAŞLARA GÖRE ÖNERİLEN L-T4 DOZLARI

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

Amerkan Pediatri Akademisinin tiroid fonksiyon testleri (TFT) izlem önerileri Tablo 5'te gösterilmiştir [90]

TABLO 5: AMERİKAN PEDİATRİ AKADEMİSİNİN ÖNERDİĞİ TFT ÖLÇÜM ARALIKLARI

Tedavi başlangıcından	2-4 hafta sonra
Hayatın ilk 6 ayında	Her 1 veya 2 ayda bir
6 ay ile 3 yaş arasında	Her 3 veya 4 ayda bir
3 yaş sonrası	Her 6-12 ayda bir
Doz değişikliklerinde	2 hafta sonra
Tedavi uyumsuzluğu- anormal sonuçlar	Daha sık aralıklarla

2.10.5 KONJENİTAL HİPOTIROİDİZMDE LİNEER BÜYÜME, BÜYÜMEYİ YAKALAMA, GH-IGF-I EKSENİ VE KEMİKLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Triiyodotironin (T3) doğum sonrası normal somatik büyüme ve iskelet gelişiminin birincil belirleyicisi ve insanda kemik ve mineral metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir [104, 105]. Ergenlikten önce, tiroid hormonu normal kemiğin olgunlaşması yaşam için önemli bir ön koşul gibi görünmektedir [106]. Tedavi edilmeyen çocukluk hipotiroidizmi, derin bir büyüme geriliği ve gecikmiş bir iskelet olgunlaşması ile sonuçlanır. Şiddetli vakalarda, lineer büyüme neredeyse tamamen durur. Tedaviden sonra, büyüme genellikle daha hızlı ve yaşa göre normal hızın ötesinde bir oranda devam eder [106, 107]. Hızlandırılmış büyümenin bu aşaması, "büyümeyi yakalama" fenomenini oluşturur. Bu, hastanın başvuru yaşı, hipotiroidizmin şiddeti ve süresi, tanı yaşı ve genetik hedef boyu gibi birçok faktöre bağlı olarak tam veya eksik olabilir [108].

Tiroid hormonları, büyüme plağı ve kemik oluşumunun önemli biyolojik düzenleyicileri arasındadır. Ek olarak, tiroid hormonları büyüme hormonu (GH) - İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) sistemini ve boy ve kemik büyümesini kontrol eden diğer hormonları etkiler ve bunlarla etkileşime girer. Hipotiroidi hastaları düşük plazma IGF-I seviyeleri ve düşük IGF biyoaktivitesi gösterirken, hipertiroidi hastaları yüksek plazma IGF-I seviyeleri ve ayrıca düşük IGF biyoaktivitesi göstermektedirler. [109] Sıçanlarda da benzer değişiklikler gözlemlenmiştir [110]. Ayrıca, deneysel hipotiroidili hayvanlarda hepatik IGF-I haberci RNA (mRNA) ekspresyonunda bir azalma bildirilmiştir [111]. Deney hayvanlarında tiroid hormonunun etkileri IGF sistemi, GH aracılı [112] veya GH aracılı olmayan [113] olabilir. Tiroid fonksiyonu ile hipofiz GH/serum IGF ekseni arasındaki ilişkiler karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. GH tedavisi, hipotiroid sıçanlarda serum IGF-I düzeylerini düzeltmez [110].

Hipofizektomi uygulanmış sıçanlarda azalan serum IGF-I seviyeleri, in vivo T4 dozları ile tedaviden sonra, GH uygulamasının ardından önemli ölçüde artar [114], bu etki in vitro olarak gözlenmez, ve in vivo olarak bu eksenin düzenlenmesinde yer alan GH dışında faktörlerin de varlığını düşündürür[114].

İnsanda, T4 replasmanı, hem primer hem de merkezi hipotiroidizmi olan hastalarda serum IGF-I ve ALS seviyelerini arttırır[115].

Çocuklukta hipotiroidizm hemen hemen her zaman büyüme geriliği ile ilişkilidir. T4 replasman tedavisinin başlamasından sonra, büyüme ve iskelet anormallikleri genellikle düzelir ve bir büyüme yakalama dönemi başlar. Geçmişte, konjenital veya juvenil hipotiroidizm tedavisi gören çocuklarda büyümeyi yakalamanın tamamlandığı ve bu tür çocukların genellikle beklenen erişkin boylarına ulaştığı öne sürülmüştür [116, 117], ancak bu, tedavi edilmeyen uzun bir süre hipotiroidizmden sonra tedaviye başlanan çocuklarda büyümeyi yakalamada başarısızlığı gösteren son raporlarla da desteklenmemektedir[118, 119]. Hipotiroidizm ile ilişkili büyüme geriliğinin patofizyolojisinde çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar mekanzimalar: GH salgılanmasındaki anormallikler, IGF-I sentezi ve düşük tiroksinin büyüme plağı ve iskelet büyümesi üzerindeki doğrudan etkileridir[110, 115, 119, 120].

2.10.5.1 DOĞUMDAN SONRA KEMİĞİN LİNEER BÜYÜMESİNİN DÜZENLENMESİ

Boyuna kemik büyümesi, endokondral ossifikasyon olarak bilinen karmaşık, çok aşamalı süreçle oluşur, bu sayede eksenel ve apendiküler iskeletin kıkırdaklı kalıbının yerini kemik alır. Bu süreç, epifiz büyüme plağındaki kondrositler çoğalmak için uyarıldığında başlar ve daha sonra olgunlaşma ve hipertrofi aşamaları boyunca ilerler. Hücresel hipertrofi bölgesini çevreleyen matriks ve vasküler doku kalsifikasyona uğrar. Hipertrofik kondrositler dejenere olur ve istilacı osteoblastların daha sonra kemik metafizindeki kalsifiye kıkırdağın yerini alması sağlanır. Endokondral kemikleşme, uzunlamasına kemik büyümesinin hem hızının hem de kapsamının önemli bir belirleyicisidir. Bu büyüme plağı aktivitesi, sırayla, genetik, endokrin, parakrin ve otokrin kaynaklı olabilen bir dizi faktör tarafından düzenlemeye tabidir. Nihai büyüme yanıtını belirleyen, bu maddelerin in vivo kondrositler üzerindeki karmaşık etkileşimli etkileridir. Endokrin düzenleyiciler, tiroid hormonları, GH, paratiroid hormonu/paratiroid hormonu ile ilişgili peptit (PTH/PTHrP) gibi faktörlerinyanı sıra IGF-I ve temel fibroblast benzeri büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri içerirler [121, 122].

2.10.5.2 TİROKSİNİN BÜYÜME PLAĞI VE KEMİKLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Hipotiroidizm lineer kemik büyümesini ve endokondral ossifikasyonu yavaşlatırken, hipertiroidizm her iki süreci de hızlandırır. Hipotiroid hayvanlarda, proliferatif ve hipertrofik bölgelerin yüksekliklerinde azalma, kondrosit proliferasyonunda ve kondrosit hipertrofisinde azalma ve büyüme plağının normal kolumnar organizasyonunda ve vasküler/kemik hücre invazyonunda bozulma vardır. T3, hücrelerin germinal bölgeden çoğalan bölgeye alınmasını

teşvik ediyor ve büyüme plakağı kondrositlerinin farklılaşmasını kolaylaştırıyor gibi görünmektedir[123, 124].

Hipotiroid hayvanlarda, proliferatif ve hipertrofik bölgelerin yüksekliklerinde bir azalma ve kondrosit proliferasyonu ve kondrosit hipertrofisinde bir azalma ve büyümenin normal kolumnar organizasyonunun bozulması vardır. Tiroid reseptörü (TRA) olmayan farelerde [125], epifizyal büyüme plağı kondrositlerinin düzensizliği ve gecikmiş kıkırdak mineralizasyonu ve kemik oluşumu ile birlikte tam bir büyüme durması vardır. Bu fenotipik iskelet anormallikleri , bozulmuş tiroid hormonu üretimine bağlı şiddetli hipotiroidizmden kaynaklanır ve T4 replasmanı ile kurtarılabilir [125] .Hipotiroidili sıçanda, çoğalan kondrositler ayrı ayrı sütunlar oluşturamazlar ve hipertrofik bölge genişliği küçülür ve morfolojik olarak belirsiz bir şekildedir. Hipertrofik kondrosit farklılaşmasının spesifik bir belirteci olan kolajen X'in ekspresyonu, hipotiroidide büyüme plağında saptanamaz, bu da hipertrofik kondrosit farklılaşmasının ciddi şekilde bozulduğunu gösterir. Büyüme plağı, birincil spongiozumdan mineralize bir arayüz ile ayrılır, bu da büyüme plağını vasküler invazyona esasen kapatır ve daha fazla kemik uzamasını önleyerek büyüme geriliğine yol açar. Hipotiroidizm sırasında, belirgin şekilde azalmış osteoblast invazyonu ve daha az, daha ince kemik trabekülleri oluşumu ile olgunlaşan kondrositler ve mineralize osteoblastlar arasındaki normal fonksiyonel devamlılık bozulmuştur. T4, hem tip II hem de X kollajen ekspresyonunu, farklılaşma markerı alkalin fosfatazın aktivitesini ve kondrosit hipertrofisini indükler[125, 126].

Ek olarak, hipotiroid sıçanların büyüme plakları da anormal kıkırdak matriksi birikimine sahiptir. Normal kıkırdak matrisi, kondroitin içeren proteoglikanlardan ve heparan sülfatlar ve hyaluronik asit kalıntılarından oluşur. Hipotiroid sıçanlarda, çalışmalar çoğalan kondrositlerde heparan sülfat proteoglikanlarının sülfatlanmasında anormal bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu anormal matriks düzensiz bir şekilde birikmektedir, bu da tiroid hormonlarının büyüme plağının hücresel aktivitesini olduğu kadar hücre dışı matriks biyolojisini de etkilediğini düşündürmektedir. Bu sıçanların tiroid hormonları ile tedavisi bu değişiklikleri tersine çevirir ve çalışmalar bunun T3'ün kemik üzerindeki doğrudan

etkileri yoluyla olduğunu ve büyüme hormonu (GH) aracılı olmadığını göstermiştir [123]. T4, çoğalan ve hipertrofik bölgenin azaltılmış genişliklerini tamamen geri döndürme yeteneğine sahiptir ancak ancak GH tek başına bu yeteneğe sahip değildir, ayrıca bozulmuş bir büyüme plağı mimarisi ve hipotiroid sıçanlarda büyüme plağının vasküler invazyonu, kemik büyümesi ve olgunlaşmasının düzenlenmesi için tiroid hormonları benzersiz bir role sahiptir [124, 127]. In vitro, tiroid hormonları ayrıca epifizyal büyüme plağı kondrositlerinin terminal farklılaşmasını da uyarır [128].

Tibial diskondroplazi (TD), tavukların epifiz büyüme plağından uzanan avasküler mineralize olmayan kıkırdak dokusu ile ilişkili bir bozukluğu olup ,prolifere olan kondrositlerin hipertrofik kondrositlere terminal farklılaşma geçirememesinden kaynaklanır. Bu bozukluğun, büyüme plağında belirgin şekilde azalmış bir iyodotironin deiyodinaz tip 2 (DIO2) ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [109].

DIO2, T4'ün T3'e dönüşümünü katalize ederek hareket eder. Hipotiroidizmdeki epifizyal disgenezi ,dinlenme bölgesi hücrelerinin çoğalmasını ve kondrositlere farklılaşmasını uyarmak ve büyüme plağının vasküler invazyonu için gerekli olan T3'teki azalma ile açıklanabilir [129, 130].

Tiroid hormon reseptörü (TR) aracılığıyla hareket eden T3, FGFR1 aktivitesinin FGF stimülasyonunu arttırır. Hipotiroid fareler gecikmiş endokondral ossifikasyon sergiler ve yukarıda açıklananlara benzer kıkırdak matriks anormalliklerine, yani heparan sülfat proteoglikanlarında bir artışa sahiptir [131]. FGF'nin FGFR'ye bağlanması ve ligand kaynaklı reseptör aktivitesi için heparan sülfatın gerekli olduğu bilinmektedir [132, 133]. Bu nedenle, T3 tarafından düzenlenen heparan sülfat üretimi veya yapısının modifikasyonu, T3'ün FGFR1 sinyalini düzenlediği mekanizma olabilir. Tiroid hormon reseptörlerine ek olarak, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri de büyüme plağı kondrositleri tarafından eksprese edilir [134, 135]. T3, kemikte GH/IGF-1 sinyalleşmesinin çeşitli bileşenlerinin ekspresyonunu da etkiler [136, 137].

Özetle, tiroid hormonları, büyüme plağı proliferasyonunu, farklılaşmasını ve vasküler invazyonunu modüle etmek için tiroid hormon reseptörleri taşıyan kondrositler aracılığıyla hareket eder. Bu işlevler, kondrositler, osteoblastlar ve mast hücreleri üzerindeki doğrudan etkinin yanı sıra endokrin, parakrin ve otokrin tarzlarda hareket eden diğer hormonlar ve büyüme faktörleri ile etkileşim dahil olmak üzere birçok olası mekanizma aracılığıyla aracılık eder. T3 sinyal yolu ile GH/IGF-1'in sistemik ve parakrin etkileri arasındaki etkileşimlerin arkasındaki mekanizmaları anlamak, tiroid hormonuna bağlı iskelet gelişiminin moleküler biyolojisini göz önünde bulundurmak açısından önemlidir[108].

2.10.5.3 TİROKSİNİN BÜYÜME HORMONU-İNSÜLIN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I SİSTEMİNE ETKİSİ

Büyüme plağı üzerindeki lokal etkisine ek olarak, tiroid hormonlarının büyüme plağı üzerinde GH ve IGF-I'nin aracılık ettiği dolaylı etkileri olabilir. Hipotiroidizmde insan ve farelerde, GH ve IGF-I seviyeleri azalır ve IGF-I üretimi kusurludur. Tiroksinin büyüme plağı üzerindeki lokal etkisine ek olarak, tiroksin ile tedavi, IGF-I sekresyonunu arttırır ve artan büyüme oranı ile ilişkili IGF-I oluşumunu iyileştirir. Ayrıca, tiroid hormonlarının büyüme plağı seviyesinde GH-IGF-I yolu ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. T3 IGF-I mRNA ekspresyonunu artırarak tavuk embriyosu kondrositlerinin ve sıçan epifiz kültürlerinde kondrositlerin proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. T3/T4, sıçan büyüme plaklarında in vivo olarak büyüme hormonu reseptörü (GHR) ekspresyonunu düzenleyebilmektedir[138, 139].

T3 ve IGF-I'in (3H) timidin katılımı, alkalin fosfataz (ALP) aktivitesi ve IGF-I reseptör mRNA seviyeleri üzerindeki etkileri, tek tabakalı sıçan epifiz kondrosit kültürlerinde gösterilmiştir. ALP aktivitesi (farklılaşmış epifiz kondrositlerinin geç bir belirteci), 10 mikrogram dozda maksimum yanıt ile doza bağlı bir şekilde T3 tarafından arttırılır. IGFI reseptörü mRNA seviyeleri 10 mikrogram dozda T3 ile artarken, hGH (50 mikrogram/l) veya IGF-I'nin (25 mikrogram/l) düzeyleri üzerine hiçbir etkisi gösterilmedi. Hem T3 hem de IGF-I'in epifiz kondrositleri ile etkileşime girdiği gösterilmiştir ve her ikisinin de hücre proliferasyonunu ve olgunlaşmasını

ve dolayısıyla uzunlamasına kemik büyümesini etkilediği görülmektedir. Bu sonuçlar, T3'ün epifizyal kondrositlerin terminal farklılaşmasını başlatırken IGF-I'in hücrelerin proliferasyonu için önemli olduğunu göstermektedir [140].

Hipotiroidili çocuklarda Soliman ve ark[141], Klonidin stimülasyonuna GH yanıtında önemli bir azalmanın yanı sıra GH stimülasyonuna yanıt olarak IGF-I oluşumunun azaldığını bildirmiştir. IGF-I üretimi, eksojen GH'ye yanıt olarak IGF-I üretiminde küçük ama önemli bir artış gösterir [141]. Hipotiroid hastalarda, tiroksin ile tedaviden sonra, IGF-I jenerasyonunda belirgin iyileşme meydana gelir, ancak bu normal çocuklara kıyasla hala daha düşüktür. Cavaliere H ve diğerleri [142] tedaviden sonra önemli bir artışla birlikte primer hipotiroid ve endemik kretenizmlilerde önemli ölçüde azalmış bazal IGF-I konsantrasyonları bulmuşlar ve IGF-I ile serum T4 ve T3 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon (r = 0.56) tanımlamışlardır. Olgun hipotiroid sıçanlarda serum IGF-I seviyeleri GH tarafından kısmen düzeltildiği ancak tiroid hormon replasmanı ile normalize edildiği bildirilmiştir [113].

Gaspard T ve diğerleri [114], hipofizektomili veya trioidektomili hayvanlara tek başına T4 uygulamasının, GH yokluğunda IGF-I aktivitesini uyarabildiğini bildirdi. Romos S ve diğerleri, [143] hem neonatal hem de erişkin tiroidektomize sıçanlarda IGF-I ve tiroid hormon konsantrasyonları arasında iyi bir pozitif korelasyon bildirdiler ve bunlar arasındaki korelasyon T4 dozuna bağlıydı. Ayrıca, Ikeda T ve diğerleri [144], T3'ün, ancak T4'ün, sıçan karaciğerinde doza bağlı bir şekilde IGF-I'in salınımını ve sentezini doğrudan arttırdığını belirtti. T3 ayrıca sıçanlarda sinir hücrelerinde IGF-I biyosentezini de kontrol ettiği belirtilmektedir [145]. Sonuç olarak, tiroid hormonunun serum IGF seviyeleri üzerindeki etkilerine kısmen GH aracılığıyla aracılık ediliyor gibi görünmektedir, ancak doğrudan tiroid hormonu etkilerini içeren veya GH'den bağımsız olarak farklı bir yolla etkilerinin de olduğu görülmektedir[108].

Hipotiroidizmi olan çocuklarda, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedaviden sonra IGF-I düzeylerinde anlamlı iyileşme olmasına rağmen, IGF-I oluşumu hala aynı yaştaki normal çocuklardan önemli ölçüde altındadır. Tedaviden sonra bu kusurlu IGF-I üretimi, uzun süreli hipotiroidizmin, hepatositlerin IGF-I salgılama

kabiliyeti üzerindeki olumsuz etkileri yoluyla ve/veya yüzeylerinde GHR'nin üzerindeki olumsuz etkileri yoluyla modüle edebileceğini düşündürmektedir. Koyunlarda, hepatik GH reseptörünün indüksiyonu ve hepatik IGF-I sentezindeki değişim, fetal plazma kortizolünde doğum öncesi bir artışı başlatır[146, 147]. Kortizol ayrıca tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) deiyodinasyonunu uyarır ve böylece hepatik GH reseptörü ve IGF-I gen ekspresyonundaki artışla örtüşen plazma T3' düzeyinde doğum öncesi bir artışa yol açar[147].

Forhead AJ ve diğerleri, [148] tiroid hormonlarının, geç gebelik sırasında koyun fetüsünde hepatik büyüme hormonu reseptörünü (GHR) ve IGF-I gen ekspresyonunu düzenlediğini bildirmiştir. Fetal tiroidektominin neden olduğu tiroid hormonu eksikliği, hepatik GHR mRNA düzeyindeki doğum öncesi artışı ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, T3'ün GHR genine etki ettiği kesin mekanizmalar belirsizdir [88]. Nükleer tiroid hormon reseptörleri geç gebelik sırasında fetal koyun karaciğerinde bulunur ve T3'e in utero T4'ten 10 kat daha fazla afiniteye sahiptirler. [149].

Tiroid hormonunun hepatositlerin rejeneratif kapasitesi üzerindeki etkisi önemli olabilir. Moro L ve diğerleri [150] ve Alisi A ve diğerleri, [151], tiroid hormonlarının, hipotiroidi durumu sırasında azalan ve tiroid hormonu uygulamasından sonra ekspresyonu değiştirerek normale dönen karaciğerin rejeneratif kapasitesi, hücre döngüsü ve apoptozun kontrolünde, doku protein sentezi hızının azaltılmasında ve karaciğerin ve tüm hayvanın büyümesinin geciktirilmesinde rol oynayan proteinlerin sayısı üzerindeki rolünü kanıtlamıştır [152, 153]. Bu çalışmalar, tiroid hormonlarının hepatosit rejeneratif gücü ve hepatositler üzerindeki GHR ekspresyonu üzerinde önemli bir rol oynadığını ve tiroksin eksikliğinin bu işlevleri tehlikeye atabileceğini ve IGF-I üretim kapasitesinin kaybına bağlı olabileceğini düşündürmektedir [108].

GH eksikliği olan erişkinlerde, GH uygulaması doza bağlı bir şekilde periferik T4'ten T3'e dönüşümünü uyarır. Hastalar GH tedavisi ile normalleşip GH tedavisi kesildiğinde T4 ikamesine rağmen serum T3 seviyeleri normalin altındadır. Enerji harcaması GH ile artar ve serbest T3 seviyeleri ile ilişkilidir. GH, serum TSH'nin önemli ölçüde düşmesine neden olur. Bu bulgular, GH'nin genel olarak tiroid

fonksiyonunun ve özel olarak periferik T4 metabolizmasının fizyolojik düzenlenmesinde belirgin bir rol oynadığını göstermektedir [154].

Tedavi edilmeyen primer hipotiroidizm, azalmış GH pulsatilitesi, sekretagoglara GH yanıtının zayıflaması ve IGF-I ve IGF Binding Protein-3'te (IGFBP-3) bir azalma ile ilişkilidir. L-tiroksin replasman tedavisi ile artan düşük IGF-I seviyeleri, subklinik hipotiroidizm ortamında da gösterilmiştir [155, 156]. Tersine, hipertiroidizm, ortalama 24 saatlik GH konsantrasyonunda ve sekresyon oranlarında bir artış ile ilişkilidir [157, 158]subklinik hipertiroidizmde serum IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri normal bulunurken [145] aşikar tirotoksikozda normal veya yüksek [155, 159, 160] IGF-I bulunur. T4'ün hipofizektomi uygulanmış hayvanlara uygulanmasının, GH yokluğunda IGF-1 üretimini uyardığı, IGF-BP3'ün GH'ye bağımlı olduğu gösterilmiştir [109].

Özetle, tiroid hormonları büyüme plağının büyümesini modüle eder ve bu etkinin bir kısmına GH-IGF-I eksenini aktive ederek ve lokal GH ve/veya IGF-I eylemlerini modüle ederek aracılık ettiği görülmektedir[108].

2.10.5.4 TİROKSİN VE BÜYÜMEYİ YAKALAMA

Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, büyümeyi yakalamanın büyük ölçüde büyüme plağının yaşlanmasındaki bir gecikmeye bağlı olduğunu göstermektedir. Büyüme plağı yaşlanması, zamanla büyüme plağında meydana gelen normal, programlanmış değişiklikleri ifade eder, yani büyüme plağı kondrositleri, yavaş yavaş tükenen ve büyümenin yavaşlamasına ve sonunda durmasına neden olan sonlu bir çoğalma kapasitesine sahip olabilir. Artan yaşla birlikte, lineer büyüme hızında, kondrosit proliferasyon hızında, büyüme plağının yüksekliğinde ve her büyüme plağı bölgesindeki hücre sayısında bir azalma olur. Büyüme plağı yaşlanması zamanın bir fonksiyonu değil, hücre proliferasyonunun bir fonksiyonudur. Hipotiroidizm, büyüme plağı kondrosit proliferasyonunu baskılar, ancak kondrositlerin proliferatif kapasitesini korur ve bu nedenle yaşlanmalarını yavaşlatır. Sonuç olarak, geçici büyüme inhibisyonundan sonra, büyüme plağı daha büyük bir proliferatif kapasiteyi korur, daha az yaşlanır ve

dolayısıyla yaşa göre beklenenden daha yüksek büyüme oranı ile, büyümeyi yakalamayla sonuçlanır [161, 162].

Tedaviden sonra nihai boydaki eksiklik, hipotiroidizmin şiddeti ve süresi ile ilişkili görünmektedir. Büyümeyi yakalama, özellikle ergenliğin başlangıç yaşlarında tedaviye ihtiyaç duyulursa tehlikeye girebilir. Boersma B ve diğerleri, [163], büyümeyi yakalamanın pubertal büyüme atağı ile çakışması halinde , muhtemelen çok hızlı kemik olgunlaşması nedeniyle, nihai boydan ödün verileceğini bildirmiştir. Soliman ve diğerleri. [141], tedavi edilmemiş hipotiroidizmi olan daha büyük çocukların tedavisinin, tedavinin ilk yılında kemik olgunlaşmalarını hızlandırdığını bulmuşlardır (bir yıllık tedaviden sonra kemik yaşı gecikmesi 4.7 +/- 1 yıldan 3.1 +/- 0.9 yıla düştüğü görülmüştür). Bununla birlikte çocukluk çağı tirotoksikozu, büyümenin hızlanmasına ve ileri kemik yaşına neden olarak kraniyosinostoza, erken büyüme plağı kapanması ve boy kısalığına da neden olabilir [164].

2.10.5.5 TİROKSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZMDE BÜYÜME

Yetersiz büyüme, yaşamın ilk yılında belirgindir. 1970'lerde neonatal tarama başlatılmadan önce, konjenital hipotiroidizmi (KH) olan çocukların 10. persentilin altında bir yüksekliğe sahip olma oranlarının %19 ile %31 arasında değiştiği gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen olgularda yetişkin boyu, hastalığın şiddetine, cinsiyete ve diğer genetik faktörlere bağlı olarak 1 ila 1,6 metre arasında değişir. Kemik olgunlaşması ve ergenlik ciddi şekilde gecikir. Ovülasyon engellenir ve infertilite sık görülür. Konjenital hipotiroidizmde, jüvenil hipotiroidizmde ve tiroid hormonuna dirençli bazı hastalarda büyüme durması, geri kalmış kemik yaşı ve epifizyal disgenezi görülürken, çocukluk çağı tirotoksikozunda hızlanmış büyüme ve iskelet olgunlaşması belirgindir [164, 165]. Tiroid hormon replasman tedavisi sırasında büyümeyi yakalama belirgindir, ancak tam olmayabilir[108].

İnsanlarda, birçok vaka çalışması ve klinik araştırma makalesi, tedavi edilmemiş hipotiroidizmde lineer büyüme ve pubertal olgunlaşmayı araştırmıştır;

Soliman ve ark. yenidoğan tarama ulusal programı oluşturulmadan önce Alexandria Üniversitesi Endokrinoloji kliniğine farklı yaşlarda başvuran geç hipotiroidi tanısı alan 59 çocukla yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların HtSDS'lerini 2 yıllık tedaviden önce ve sonra ölçmüşlerdir. Sonuçlar, yaşamın ilk iki yılında tanı alanlar, 6. Yıldan sonra tanı alanlara kıyasla önemli ölçüde büyümeyi yakalamışlardır . 10/21 hastada pubertal olgunlaşma geciktiği ve 3/21'olguda hızlandığı bildirilmiştir[108].

Böylece hipotiroidizmin büyümenin tüm evreleri [infantil, çocukluk ve pubertal evreler] üzerindeki zararlı etkisi ve özellikle büyük çocuklarda tiroksin tedavisi sonrası büyüme yakalamadakı eksiklik açıkça gösterilmiştir[108].

2.10.5.6 YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TEDAVİ EDİLEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİDE BÜYÜME

Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taramasının dünya çapında başlatılmasından yaklaşık kırk yıl sonra, erken teşhis ve tiroksin tedavisinin beyin hasarını önlediği şüphesizdir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda erken tedavinin faydaları hiçbir zaman kanıtlanmamış olsa da, doğuştan hipotiroidizmin doğal seyrini tanımlayan çalışmalar, en azından şiddetli formlarda etkinliği için yeterli kanıt olarak kabul edilmektedir [73, 111-114]. Taramanın başlatılmasından sonra, birkaç çalışma bebeklik ve çocuklukta normal bir lineer büyüme bildirmiştir [115-117], bazı çalışmlar ise tanı anında şiddetli KH olan çocuklarda erken çocukluk döneminde hafif bir büyüme yavaşlaması tanımlamıştır [118-120]. Normal bir nihai boya ulaşılması ile ilgili olarak, bazı çalışmalar, yaşamın ilk 6 ayında L-tiroksin replasmanının yeterliliğinin, yenidoğan taraması ile saptanan KH'li çocukların yetişkin boyunu etkileyebileceğini öne sürmüştür [121]. Buna karşılık, bazı çalışmalarda tanıdaki hastalık şiddeti, etiyoloji veya ilk L-tiroksin dozu arasında bir ilişki bulmamıştır [122,123]. Erişkin boyu ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilen tek doğum sonrası faktör, tedaviye başlama yaşıdır.

Soliman ve diğerleri. [124, 125] yenidoğan tarama programı ile teşhis edilen hipotiroid hastalarının (n=45) normal bebeklere kıyasla normal doğum uzunluğuna, ağırlığına ve baş çevresine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu veriler,

fetal hipotiroidizmin fetal büyüme üzerindeki önemli etkisini dışlar. Adachi ve diğerleride [126] neonatal tarama ile saptanan KH'li hastaların normal erişkin boyunun referans popülasyonunkine ve hedef boylarına eşdeğer olduğunu bildirmiştir.

Dickerman ve Vries [127], neonatal tarama programı ile teşhis edilen çocuklarda (n = 30) normal prepubertal ve pubertal büyümenin sağlandığını ve hedef boya ulaşıldığını bulmuşlar ve hedef boy ile tedavinin ilk 6 ayında her gün uygulanan ortalama L-T4 dozu arasında anlamlı bir korelasyon bildirmişlerdir. Bu süre boyunca bu araştırmacılar tarafından en az 8.5 mikrogram/kg/gün'lük bir doz önerilmektedir.

Başlangıç dozu > 8 mcg/kg/gün olan yenidoğan taraması ile saptanan KH'li çocukların geleneksel yönetiminin, normal yetişkin boyu ve cinsel gelişim ile normal infantil, çocukluk ve pubertal büyümeyi sağlamaktadır, bununla birlikte bu çocuklarda erişkin boyunu belirleyen en önemli faktörlerin ailesel genetik büyüme potansiyeli ve tedaviye iyi uyum sağlamaları olduğudur. Diğer yandan hala çözülmemiş bir sorun ise , hafif hipotiroidizmi olan yenidoğanların da tedaviden fayda sağlayıp sağlamadığıdır [130-134].

2.10.5.7 JUVENİL EDİNİLMİŞ HİPOTİROİDİZMDE TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BÜYÜME

Bir çalışmada, ortalama yaş yaklaşık 10,5 ve kemik yaşı = 6,1 olan uzamış jüvenil hipotiroidizmi olan 18 kız ve 6 erkekte hipotiroidizm teşhis edilmiş ve tedavi edilmiştir. Tanı anında HtSDS skorları erkeklerde -4 +/- 0,5, kızlarda -3,12 +/- 0,5'tir. Nihai yetişkin boya ulaşana kadar yapılan tedavi ile tahmini yetişkin boyunun 6-7 cm'sinde kayıp ve büyümeyi eksik yakalama (HTSDS =-2.1 +/- 0.2) göstermiştir. Tedavide gecikme, son yetişkin boyundaki eksiklikte kritik bir faktör olmuştur [138].

Jüvenil primer hipotiroidili 20 kız ve 9 erkek çocuğunu nihai boylarına ulaşana kadar takip eden bir başka çalışmada erkeklerin ortalama yaşının 9.5 yıl (kemik yaşı = 6.3 yıl) ve kızların ortalama yaşının 8.8 yıl (kemik yaşı =5,4 yıl) olduğunu

göstermiştir.Kızlarda puberte başlangıcı normal popülasyondan 1.2 yıl sonra ancak puberte süresi kısalmış olarak izlenmiştir.

Normal büyümenin neredeyse durduğu bir zamanda tedavi edilen hipotiroidizmi olan kızlarda , menarştan sonra büyüme devam ettiğinden, büyüme paterni anormaldir .Menarştan sonraki ikinci yılda hastalar hala ortalama 4,1 cm/yıl büyüme hızına sahiptir. Bu veriler, jüvenil primer hipotiroidizmin, yeterli tedaviye rağmen kızlarda büyüme ve cinsel olgunlaşma sürecinde kalıcı bir boy kısalığına neden olabileceğini düşündürmektedir [134].

Özetle; tiroid hormonları büyümeyi modüle etmek için büyüme plağı, kemikler ve GH-IGF-I ekseni üzerinden hareket eder. Bu işlevler, kondrositler, osteoblastlar ve mast hücreleri üzerindeki doğrudan etkinin yanı sıra endokrin, parakrin ve otokrin tarzlarda hareket eden diğer hormonlar ve büyüme faktörleri ile etkileşim dahil olmak üzere birçok olası mekanizma aracılığıyla aracılık etki gösterir. Konjenital hipotiroidi ile doğan bebeklerin neonatal tarama ile erken teşhis ve tedavisi, normal lineer büyüme ve tam büyüme potansiyeline ulaşması ile sonuçlanır. Bununla birlikte, konjenital hipotiroidizm ve/veya edinilmiş hipotiroidizmin geç tanı ve tedavisi, büyümenin kısmi olarak yakalanmasına ve hastaların nihai erişkin boyuna ulaşamamasına neden olabilir[166].

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2000 ve Aralık 2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup, konjenital hipotiroidi tanısı alarak takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Konjenital hipotirodi tanılı hastalar yenidoğan dönemi ve hemen sonrasında tanı almakta bir çoğu puberte dönemi ve sonrasında da kliniğimizde izlenmeye devam etmektedir. 2000- 2012 yılları arasında doğan ve hastanemizde konjenital hipotirodi tanısı alan, tedavi başlanan ve polikliniğimizde izlenen hastaların tamamı çalışmaya alınmıştır.

2000-2012 yılları arasında doğan ve birçoğu halen günümüze kadar takip edilen konjenital hipotiroidi tanılı hastaların; tanı anındaki takvim yaşı(gün), cinsiyet, doğum kilosu(gr), doğum boyu(cm), tanı anında vücut ağırlığı(gr)-vücut ağırlığı sds, tanı anında boy(cm)- boy sds, tanıda boya uyan ağırlık-boya uyan ağırlık sds, tanı anında baş cevresi(cm), hastanın büyüme hızı(cm/yıl)-büyüme hızı sds, tedavi başlangıç yaşı(gün), tedavide ilaç başlangıç dozu(mcgr/kg) , tedavinin devamlılığı, tedavi öncesi hastanın tsh , ft3, ft4 hormon değerleri, hastaya tedavi başlangıcından sonra hastanın tsh değerinin 10 mıu/ml'nın altında izlendiği süre (gün), hastaya tedavi başlangıcından hastanın tsh değerinin 5 mıu/ml'nın altında izlendiği süre(gün) ,hastanın en son izlem tarihindeki; boy(cm)-boy sds, vücut ağırlığı(kg)- vücut ağırlığı sds ,boya uyan ağrılık- boya uyan ağrılık sds, vücut kitle indeksi-vücut kitle indeksi sds, büyüme hızı(cm/yıl)-büyüme hızı sds, hastanın son izlemindeki ft3, ft4, tsh hormon değerleri, hastanın son izlemindeki yaşı(ay) , hastanın toplam tedavi süresi(ay), hastanın çekilen tiroid sintigrafisindeki bulguları, hastanın annesinde tiroıd hastalığınının olup olmadığı yönlerinden değerlendirilmiş ve veriler kaydedilmiştir.

Çalışmamıza, başka merkezlerde tanı alarak tedavi başlanan ve sonrasında takip için polikliniğimize başvurup izleme alınan, hastanemizde tanı alıp başka

merkezlerde izleme devam eden hastalar gerek tanı anındakı verilerinin (boy - kilo ,başlangıç tedavi dozu ,tedavi öncesi ft3, ft4, tsh) ,gerek puberte dönemi ve sonrası büyüme verilerinin ve en son poliklinik izlemindeki verilerinin (ft3, ft4, tsh, boy kilo/sds, tedavi dozları ,bmı değerleri) elde edilememesi nedeniyle dahil edilmemiştir.

2012 yılı ve sonrasında doğan-tanı alan hastalar en son poliklinik izlem tarihinde henüz puberte dönemi ve sonrasına ulaşamadığı ve bu dönemdeki verileri (ft3, ft4, tsh, boy kilo/sds, tedavi dozları ,bmı) elde edilemediği (diğer yandan 2012 sonrası doğan/tanı alan olguların takiplerinin kısa süreli olması nedeniyle konjenıtal hipotirodizmin uzun bir izlem sürecinde büyüme üzerine olan etkisini yeterince gösterme imkanı sağlamadığı) düşünülerek 2012 yılı sonrası doğan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine polikliniğimizde tanı alan ve hiç tedavi başlanmadan izlenen hastalarda da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Boy ölçümleri ilk 2 yaşa kadar çocuklarda yatar pozisyonda boy ölçüm masasında, 2 yaşından büyük çocuklarda ise ayakta boy ölçüm aletleriyle yapılmaktadır. Ağırlık ölçümleri ise 2 yaşından küçük çocuklarda bebek tartı aletlerinde (10 grama duyarlı), büyük çocuklarda 100 grama duyarlı tartı aletleri ile yapılmaktadır. Küçük çocuklar bezsiz ve tamamıyla çıplak, büyük çocuklar ise iç çamaşırı veya hafif giyim ile ve ayakkabısız ölçülmektedir.

Hastaların Büyüme hızı (cm/yıl) = (Son Boy Ölçümü (cm) - İlk Boy Ölçüm (cm)) x12/aradan geçen zaman (yıl) formülü ile hesaplanmaktadır.

Hastaların sds değerleri: SDS (standar sapma skoru) = (Ölçülen değer - O yaş için ortalama değer)/ O yaş için standart sapma (SD) formülü ile hesaplanmaktadır.

Veriler tanımlayıcı istatsitikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerleri), bağımlı gruplarda t testi (normal dağılım koşulları sağlanmadığında Wilcoxon testi), bağımsız gruplarda t testi, (normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplarda mann-whitney u testi) , pearson korelasyon testi ve ki kare testi kullanılarak değerlendirilecektir.

Hastanemiz başhekimliğinden etik kurallar çerçevesinde dosya tarama izni alınmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 200 hastanın kız/erkek oranları; kız: %44 (n:88), erkek:%56 (n:112) olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

TABLO 6 : HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMLARI

		Frequency	Percent
Cinsiyet	**Kız :**	88	44,0
	Erkek :	112	56,0
Total :		200	100,0

Çalışmamızda araştırılan hastaların %51,5 oranında kalıcı kh, %48.5 oranında geçici kh tanısı aldığı görülmüştür. (Tablo 7)

TABLO 7: KALICI VE GEÇİCİ KONJENİTAL HIPOTİROİDİ TANILI HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMLARI

		Geçici kh	Kalıcı kh	Toplam
Cinsiyet	**Kız**	38	50	88
		43,2%	56,8%	100,0%
	Erkek	59	53	112
		52,7%	47,3%	100,0%
Total		97	103	200
		48,5%	51,5%	100,0%

Hastalarımız doğum kilosu ve doğum boyu açısından değerlendirildiğinde; çalışmaya dahil edilen 200 hastanın doğum kilosu min: 766 gr, max: 4400 gram, ortalama: 3072,47 gr ±638,85 gr olarak belirlenmiştir, doğum boyuna göre değerlendirildiğinde ise, min. doğum boyu: 36 cm , max. doğum boyu: 53.2 cm , ortalama: 49,15 cm ±2,8725 cm olarak belirlenmiştir.(Tablo 8)

TABLO 8: HASTALARIN DOĞUM KİLOSU VE DOĞUM BOYU ORTALAMALARI

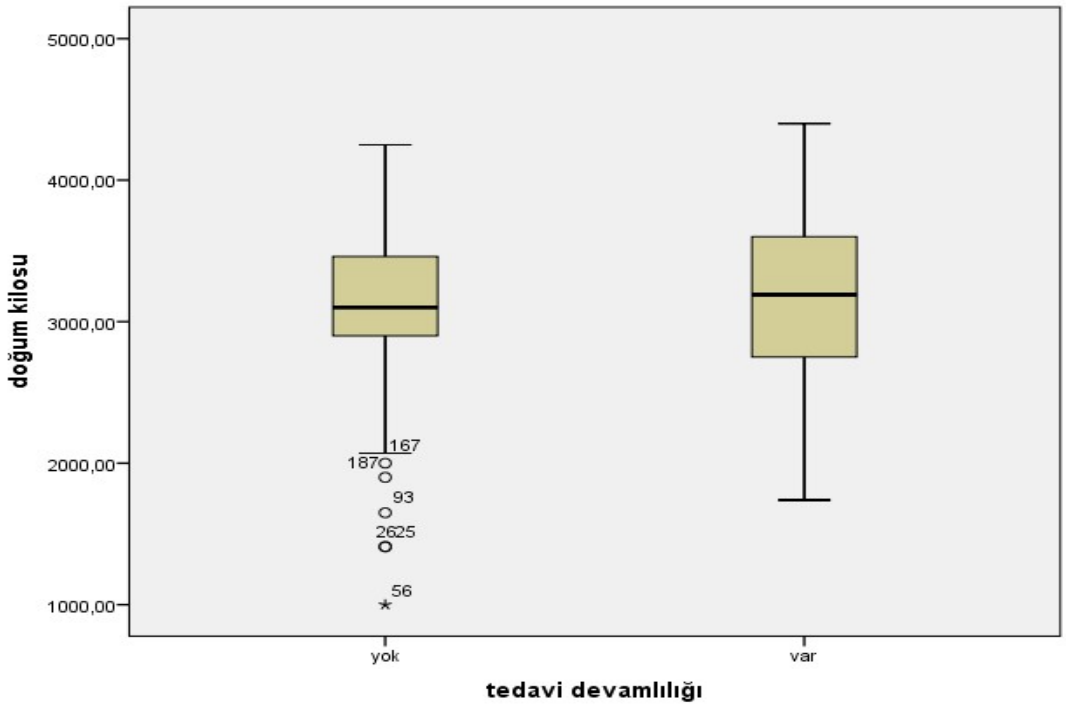
	N	**Min.**	**Max.**	**Mean±SD**
Doğum kilosu (gr)	200	766,00	4400,00	3072,47±638,85
Doğum boyu(cm)	133	36,00	53,20	49,155±2,87

Hastalar doğum kilosu ve doğum boyu ile kalıcı- geçici konjenital hipotiroidizim açısından değerlendirildiğinde; kalıcı KH grubunda doğum ağırlığı ortalaması: 3138 ,23 gr ±577,44 gr, geçici kh grubunda doğum ağırlığı ortalaması: 3002,6 ±694,38 gr, , kalıcı kh grubunda doğum boyu ortalaması: 49,264 cm ±2,53 cm , geçici kh grubunda doğum boyu ortalaması: 49,034 cm ±3,22 cm olarak görülmüş, doğum boyu ve doğum kilosu ile kalıcı-geçici konjenital hipotirodili olgular arasında anlamı bir isitatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(Doğum boyu için p = 0,647 , doğum kilosu için p=0,134) (Tablo 9-10-11)

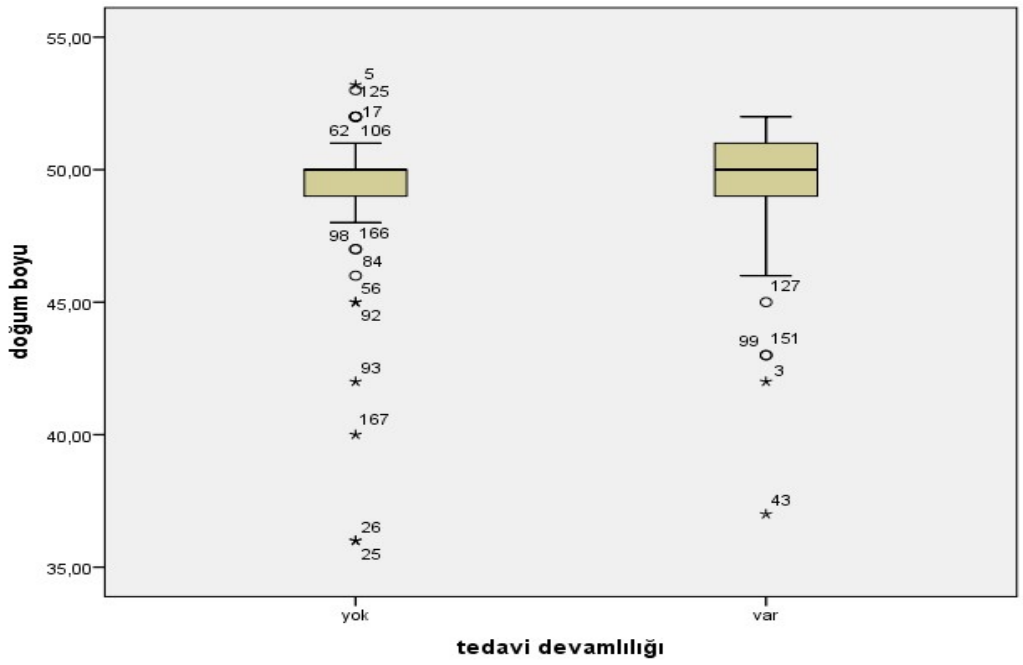
TABLO 9: GEÇİCİ VE KALICI KH TANILI HASTALARIN DOĞUM KİLOSU VE DOĞUM BOYU ORTALAMALARI

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Doğum kilosu(gr)	3002,63±694,38	3138,23±577,44	0,134
	Geçici kh (n:63)	**Kalıcı kh (n:70)**	**P değeri**
Doğum boyu(cm)	49,03±3,22	49,26±49,26	0,647

TABLO 10: GEÇİCİ VE KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI HASTALARIN DOĞUM KİLOSU DAĞILIMI



TABLO 11: GEÇİCİ VE KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI HASTALARIN DOĞUM BOYU DAĞILIMLARI



Hastalarımız tanı yaşı yönünden incelendiğinde ortalama tanı yaşı: 35,81 ±67 gün, min. tanı yaşı: 5 gün, max. tanı yaşı 675 gün olarak saptanmıştır, Kalıcı kh grubunda tanı yaşı ortalaması 43,43±90,9 gün , geçici kh grubunda tanı yaşı ortalaması: 27,72±23,79 gün olarak bulunmuş, kalıcı kh grubunda tanı yaşı daha yüksek olmakla beraber kalıcı ve geçici kh grupları arasında tanı yaşı yönünden anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,903).(Tablo 12-13)

TABLO 12: HASTALARIN TANI YAŞI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
Tanı yaşı(gün)	200	5,00	675,00	35,81±67,60

TABLO 13: GEÇİCİ VE KALICI KH GRUPLARINDA OLGULARIN TANI YAŞI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tanı yaş(gün)	27,72±23,79	43,43±90,90	0,903

Tedavi başlangıcında antropometrik ölçümleri yapılan hastaların tanı esnasında vücut ağırlığı ortalaması min : 1780 gr , max : 10900 gr, ortalama: 4330±1498,1 gr, tanı anında v.a. sds: min: -5,02 sds, max: 3,96 sds , ortalama: -0,03 ±1,46 sds , tanıda boy: min 42 cm, max: 99 cm, ortalama boy: 54,13 cm ±6,37cm , tanıda boy sds min:-4,82 sds, max: 3,84 sds, ortalama: -0,08 sds ±1,36 sds, tanıda w/h min: 63.94 max: 232,15, ortalama :106,17±19,1 sd, tanıda w/h sds min: -6,75sds, max: 3,78 sds ortalama: 0,12 sds, tanı anında hastaların baş çevresi ölçümleri min: 32,5 cm, max 47,20 cm, ortalama: 37,31 cm ±2,47 cm , baş çevresi sds min:-3,84 sds, max: 2,56 sds, ortalama: -0,09 sds±1,24 sds olarak belirlenmiştir. Kalıcı ve geçici kh li olgular arasında tanı anındaki antropometrik ölçümler açısından anlamlı istatistiki fark saptanmamıştır (Tablo 14-15).

TABLO 14: HASTALARIN TANI ESNASINDAKİ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM VERİLERİ

	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
Tanıda vücut ağırlığı (gr)	200	1780,00	10900,00	433,99±149,10
Tanıda va sds	200	-5,02	3,96	-0,033±1,46
Tanıda boy (cm)	199	42,00	99,00	54,13±6,37
Tanıda boy sds	199	-4,82	3,84	-0,08±1,36

	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
Tanıda w/h (%)	179	63,94	232,15	106,14±19,11
Tanıda w/h sds	179	-6,75	3,78	0,12±1,52
Tanıda baş çevresi (cm)	165	32,50	47,20	37,31±2,48
Tanıda baş çevresi sds	165	-3,84	2,56	-0,09±1,24

TABLO 15: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM VERİLERİ

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tanıda vücut ağırlığı(gr)	4352,16±140,06	4311,05±158,52	0,847
Tanıda va sds	0,01±1,46	-0,07±1,46	0,659
	Geçici kh (n:97)	**Kalıcı kh (n:102)**	**P değeri**
Tanıda boy(cm)	54,27±7,17	54,00±5,53	0,765
Tanıda boy sds	-0,149±1,42	-0,02±1,30	0,505
	Geçici kh (n:88)	**Kalıcı kh (n:91)**	**P değeri**
Tanıda w/h (%)	108,39±21,29	103,96±16,55	0,121
Tanıda w/h sds	0,14±1,46	0,11±1,59	0,918

	Geçici kh (n:82)	Kalıcı kh (n:83)	P değeri
Tanıda baş çevresi(cm)	37,24±2,20	37,37±2,75	0,737
Tanıda baş çevresi sds	-0,12±1,23	-0,07±1,26	0,811

Hastalarımız tedavi başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde; tedavi başlangıç yaşı min: 6 gün, max: 675 gün, ortalama:37,50 ±68,68 gün olarak belirlenmiştir, Kalıcı kh grubunda tedavi başlangıç yaşı ortalaması 45,20±90,9 gün, geçici kh grubunda tedavi başlangıç yaşı ortalaması:29,41±28,58 gün olarak belirlenmiş, geçici ve kalıcı kh grupları arasında tedavi başlangıç yaşı yönünden anlamı fark saptanmamıştır. (Tablo 16-17)

TABLO 16: HASTALARIN TEDAVİ BAŞLANGIÇ YAŞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİT

	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
Tedavi başlangıç yaşı(gün)	199	6,00	675,00	37,50±68,68

TABLO 17: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ BAŞLANGIÇ YAŞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİTABLE 1

	Geçici kh (n:95)	Kalıcı kh (n:104)	P değeri
Tedavi başlangıç yaşı(gün)	29,41±28,58	45,20±90,98	0,107

Hastalarımız, tsh< 10 u/l ve tsh<5 u/l altında görüldüğü izlem günleri açısından açısından incelendiğinde kalıcı ve geçici kh tanılı gruplar arasında istatistiksel

anlamlı fark saptanmıştır, tsh<10 u/l olduğu gün için p:0,039, tsh< 5 u/l altında olduğu gün için p:0,016), tsh<10 u/l altında olduğu gün ortalaması: kalıcı kh grubunda 76,86± 106,08 gün , geçici kh grubunda 53,85±32,81 gün, tsh<5 u/l altında görüldüğü gün ortalaması geçici kh grubunda: 57,75±40,06 gün , kalıcı kh grubunda 86,86 ±113,88 gün olarak saptandı , kalıcı konjenital hipotirodili olgularda tsh düzeyinin 10 u/l ve 5 u/lt altında düşme süresinin geçici kh grubuna göre daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı görüldü.(Tablo 18)

TABLO18: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI OLGULARIN TSH<10 U/L VE TSH <5 U/L GÖRÜLDÜĞÜ İZLEM GÜNLERİ

	Geçici kh (n:91)	**Kalıcı kh (n:103)**	**P değeri**
Tsh<10 u/l görüldüğü gün	53,85±32,81	76,86±106,08	0,039
Tsh<5 u/l görüldüğü gün	57,75±40,06	86,86±113,88	0,016

Hastalarımızın tedavi öncesi ft3, ft4 tsh, ve tedavi sonrası bakılan ft3, ft4 tsh değerleri incelendiğinde tedavi öncesi tsh: ortalama 66,7±33,31 u/ml , ft3 ortalama: 2,98 ± 1,34 pg/ml, ft4 ortalama: 0,94±1,23 ng/dl saptanmıştır. Kalıcı kh grubunda tsh ortalaması:70,83±33,75 u/ml ,ft3 ortalaması: 2,97±1,49 pg/ml ft4 ortalaması: 0,96±1,35 ng/dl , geçici kh grubunda tsh ortalaması:62,36±32,42 u/ml, ft3 ortalaması: 2,99±1,14 pg/ml , ft4 ortalaması :0,91±1,06 ng/dl saptanmış ,kalıcı kh grununda tsh seviyeleri daha yüksek bulunmuş, ancak kalıcı ve geçici gruplar arasında ft3, ft4, tsh düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p>0,05)(Tablo 19-20)

TABLO 19 :HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİNDE VE SON İZLEM TARİHİNDEKİ LABORATUAR BULGULARI

	N	Minimum	Maximum	Mean±Std. Deviation
Tedavi öncesi tsh(u/ml)	198	1,58	132,40	66,76±33,31
Tedavi öncesi ft3 (pg/ml)	129	0,20	8,06	2,98±1,34
Tedavi öncesi ft4 (ng/dl)	187	0,00	7,61	0,94±1,23
Tedavi öncesi tg (ng/ml)	88	0,74	300,00	240,89±100,67
Tedavi sonrası tsh(u/ml)	200	0,03	61,00	5,45±8,01
Tedavi sonrası ft3 (pg/ml)	125	0,43	6,90	4,10±0,91
Tedavi sonrası ft4 (ng/dl)	199	0,20	3,90	1,04±0,36

TABLO 20:KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ LABORATUAR BULGULARI

	Geçici kh (n:95)	**Kalıcı kh (n:103)**	**P değeri**
Tedavi öncesi tsh (u/ml)	62,36±32,42	70,83±33,75	0,074
	Geçici kh (n:58)	**Kalıcı kh (n71)**	**P değeri**
Tedavi öncesi ft3 (pg/ml)	2,99±1,14	2,97±1,49	0,954

	Geçici kh (n:85)	Kalıcı kh (n:102)	P değeri
tedavi öncesi ft4 (ng/dl)	0,91±1,06	0,96±1,35	0,770

Kalıcı ve geçici kh tanılı hastalarımız tg düzeyleri açısıdan karşılaştırıldığında; Tiroglobulin düzeyleri kalıcı kh grubunda ortalma :217,18±110+84 ng/ml, geçici kh grubunda ortalama 269,35±79,24 ng/ml olarak bulundu, geçici kh grubunda tg düzeyleri daha yüksek olarak görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p değeri: 0,015) (Tablo 21)

TABLO 21: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TG DÜZEYLERİ

	Geçici kh (n:40)	Kalıcı kh (n:48)	P değeri
Tedavi öncesi tg (ng/ml)	269,35±79,24	217,18±110,84	0,015

Hastalarımızın tedavi başlangıcındaki va sds, tedavi sonrası va sds, tedavi başlangıcındaki boy sds, tedavi sonrası boy sds, tanı anındakı w/h sds, ve tedavi sonrası w/h sds değerleri incelenmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p değerleri sırası ile p:0,130, p:0,884, p:0,996) (Tablo 22)

TABLO 22: HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİNDEKİ VE TEDAVI SONRASI VA, BOY, W/H SDS VERİLERİ

	Mean±sd	P değeri
Tanıda va sds (n:200)	-0,03±1,46	0,130
Tedavi sonrası va sds (n:200)	0,13±1,34	
Tanıda boy sds (n:199)	-0,08±1,36	0,884
Tedavi sonrası boy sds (n:198)	-0,09±1,06	
Tanıda w/h sds (n:179)	0,18±1,22	0,996
Tedavi sonrası w/h sds (n:197)	0,19±1,15	

Hastalarımızın tedavi sonrası bmı değerleri incelendiğinde; min bmı: 12,40 kg /m2 , max bmı: 36,59 kg/m2 ortalama 18,27 ±4,22 kg/m2 olarak saptanmıştır. Hastaların tedavi sonrası bmı sds değerleri min: -4,50 sds, max: 2,84 sds, ortalama 0,33 sds ± 1,24 sds olarak belirlenmiştir, kalıcı ve geçi kh 'li hastalar izlem sürecinde bmi değerleri açısından karşılaştırıldığında geçici kh grubunda ortalama bmı: 16,88kg/m2 ±2,81 kg/m2 , kalıcı kh grubunda: 19,59 kg m2, ±4,87 sd saptanmış, kalıçı kh grubunda bmı değereleri daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,00). Kalıcı ve geçici kh grupları arasında bmi sds yönünden anlamlı fark bulunmamıştır(p: 0,078).(Tablo 23-24)

TABLO 23: TÜM HASTALARIN TEDAVİ SONRASI BMI- BMI SDS VERİLERİ

	N	Minimum	Maximum	Mean ±sd
Tedavi sonrası bmi (kg/m2)	200	12,40	36,59	18,27±4,22
Tedavi sonrası bmi sds	171	-4,50	2,84	0,33±1,24

TABLO 24: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ SONRASI BMI- BMI SDS ORTALAMALARI

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tedavi sonrası bmi(kg/m2)	16,88±2,81	19,59±4,87	0,000
	Geçici kh (n:72)	**Kalıcı kh (n:99)**	**P değeri**
Tedavi sonrası bmi sds	0,14±1,29	0,48±1,19	0,078

Hastalarımızın tedavi sonrası w/h -w/h sds verileri incelendiğinde kalıcı kh grubunda w/h ortalaması :112,53±24,01 %, geçici kh grubunda w/h ortalaması : 104,92±14,58 %, kalıcı kh grubunda w/h sds: 0,03±1,07sd, geçici kh grubunda: -0,28±1,19sd olarak hesaplandı, kalıcı kh grubunda w/h ortalamaları geçici kh grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,007)(Tablo25)

TABLO 25:KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ SONRASI W/H -W/H SDS VERİLERİ

	Geçici kh (n:95)	Kalıcı kh (n:102)	P değeri
Tedavi sonrası w/h %	104,92±14,58	112,53±24,01	0,007
Tedavi sonrası w/h sds	0,28±1,19	0,03±1,07	0,348

Hastalarımızın tedavi sonrası va sds, boy sds ortalamaları incelendiğinde kalıcı ve geçici gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, kalıcı kh grubunda va sds ortalaması: 0,2±1,35 sds, geçici kh grubunda 0,01±1,32 sds, kalıcı kh grubunda boy sds ortalaması : -0,13±1,16 sds , geçici kh grubunda boy sds ortalaması -0,06±0,99 sds olarak hesaplandı. (Tablo 26)

TABLO 26: HASTALARIN TEDAVİ SONRASI VA SDS, BOY SDS ORTALAMALARI

	Geçici kh (n:95)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tedavi sonrası va sds	0,01±1,32	0,21±1,35	0,288
	Geçici kh (n:95)	**Kalıcı kh (n:102)**	**P değeri**
Tedavi sonrası boy sds	-0,06±0,99	-0,13±1,16	0,625

Hastalarımız büyüme hızı açısından değerlendirildiğinde hv. min: 1,2 cm/yıl , max 19,73 cm/yıl , ortalama 6,85 cm /yıl ± 2,56 cm/yıl , hv sds min: -4,05 sds, max: 6,61 sds, ortalama: 0,72 sds ± 1,90 sds olarak görülmüştür. Geçici kh grubunda büyüme hızı ortalaması :7,40±2,73cm/yıl, kalıcı kh grubundaki büyüme hızı ortalaması: 6,44±2,36 cm/yıl saptanmış, geçici kh grubunda büyüme hızı

ortalaması daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (P: 0,014) , ancak iki grup arasında büyüme hızı sds leri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,564). (Tablo 27-28)

TABLO 27: HASTALARIN BÜYÜME HIZI ORTALAMALARI

	N	Minimum	Maximum	Mean±sd
Büyüme hızı (cm/yıl)	175	1,20	19,73	6,85±2,56
Büyüme hızı sds	175	-4,05	6,61	0,72±1,90
Valid N (listwise)	175			

TABLO 28: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN BÜYÜME HIZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

	Geçici kh (n:75)	Kalıcı kh (n:100)	P değeri
Büyüme hızı (cm/yıl)	7,40±2,73	6,44±2,36	0,014
	Geçici kh (n:75)	**Kalıcı kh (n:100)**	**P değeri**
Büyüme hızı sds	0,82±1,83	0,65±1,96	0,564

Çalışmamızda 114 hastaya cekilmiş olan sintigrafi bulgularında 11 hastada tiroid bezinde tutulum saptanmamış ,tiroid agenezisi olarak değerlendirilmiş, tiroid agenezisi saptanmayan olguların %41.7 oranında geçici kh(n:43) , %58,3 oranında ise kalıcı kh (n:71) izlenmiştir. (Tablo 29)

TABLO 29: TİROİD SİNTİGRAFİSİ ÇEKİLEN HASTALARIN KALICI VE GEÇİCİ KH YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

		Geçici kh (n:43)	Kalıcı kh (n:71)	Total
Sintigrafide tiroid bezi	**yok**	0	11	11
		0,0%	100,0%	100,0%
	var	43	60	103
		41,7%	58,3%	100,0%
Total		37,7%	62,3%	100,0%

Çalışmamızda izlenen hastalarda tedavi başlangıç dozu min: 0,70 mcg/kg/gün , max: 15 mcg/kg/gün , ortalama: 6,85 ±3,45 mcg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Kalıcı kh grubunda tedavi başlangıç dozu:7,18±3,6 mcg/kg/gun, geçici kh grubunda: 6,50±3,20 mcg/kg/gun olarak görülmüş, kalıcı kh grubunda tedavi başlangıç dozu ortalaması daha yüksek saptanmış ancak kalıcı ve geçici kh grupları arasında tedavi başlangıç dozu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,811).(Tablo 30-31)

TABLO 30 : HASTALARIN TEDAVİ BAŞLANGIÇ DOZU ORTALAMALARI

	N	Minimum	Maximum	Mean± Std. Deviation
Tedavi başlangıç dozu(mcg/kg/gün)	200	0,70	15,00	6,85±3,45

TABLO 31: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ BAŞLANGIÇ DOZU ORTALAMALARI

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tedavi başlangıç dozu(mcg/kg/gün)	6,50±3,27	7,18±3,60	0,811

Kalıcı ve geçici kh tanılı hastalar izlem sürecinde aldıkları tedavi dozları açısından değerlendirildiğinde; kalıcı kh grubunda tedavi dozu ortalaması:1,74 ±1,12 mcg/kg/ gün iken , geçici kh grubunda tedavi dozu ortalaması : 1,33 ±1,07 mcg/kg/gun olarak belirlenmiş, kalıçı kh grubunda tedavi sürecinde uygulanan dozun daha yüksek olduğu görülmüş ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,009) (Tablo 32)

TABLO 32: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ İLAÇ DOZU ORTALAMALARI

	Geçici kh (n:97)	Kalıcı kh (n:103)	P değeri
Tedavi dozu(mcg/kg/gün)	1,33±1,07	1,74±1,12	0,009

Hastalarımız izlem ve tedavi süreci açısından değerlendirildiğinde ; tedavi süresi min: 1 ay, max: 188 ay, ortalama 67,64 ± 52,73 ay , son izlem tarihindeki yaşları değerlendirildiğinde min : 0,06 decimal age max: 16,13 decimal age, ortalama 7,61 ± 4,41 decimal age olarak hesaplanmıştır. (Tablo 33)

TABLO 33: HASTALARIN TEDAVİ SÜRELERİ, VE SON İZLEM TARİHİNDEKİ YAŞLARININ ORTALAMASI

	N	Minimum	Maximum	Mean± Std. Deviation
Tedavi süresi(ay)	200	1,00	188,00	67,64±52,73
Son görüldüğü yaş(decimal age)	200	0,06	16,13	7,61±4,41
Valid N (listwise)	200			

Geçici ve kalıcı kh tanılı hastalarımız annede tiroid hastalığı varlığı açısından değerlendirildiğinde ,kalıcı grupta annede tiroid hastalığı görülme oranı : %54,1, geçici grupta annede tiroıd hastalığı görülme oranı: %45,1 olarak hesaplanmış olup, istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamaıştır (p:0,856) bununla birlikte kalıcı kh grbunda annede tiroid hastalığı görülme oranı yüksektir.(Tablo 34)

TABLO 34: KALICI VE GEÇİCİ KH TANILI HASTALARIN ANNEDE TİROİD HASTALIĞI VARLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

		Geçici kh	Kalıcı kh	Total
Annede tiroid hastalığı	**Yok**	80	83	163
		49,1%	50,9%	100,0%
	Var	17	20	37
		45,9%	54,1%	100,0%
Total		97	103	200

Ülkemizde ulusal tarama programı 2006 yılında başlatılmıştır, 2000-2012 yılları arasında tanı alan ve izlenen olgular incelediğimizide tarama programı öncesinde tanı alan olgularda tanı yaşı ortalaması:26,23 ±16,59 gün iken tarama programı sonrasında tanı alan olgularda tanı yaşı ortalaması: 38,43±75,66 gün olarak belirlenmiştir. Tarama programı sonrasında olguların tanı yaşı ortalamasında artış izlenmektedir, ancak tanı yaşı ile tarama programı arasında bizim çalışmamızda bir ilişki saptanmamıştır, (p:0,295). Olguların %21,5 i (n:43) ulusal tarama programı başlamadan öncesinde,%78.5' u(n: 157) tarama programı sonrasında tanı almıştır.

Hastalar tarama programı öncesi ve sonrası dönmede geçici ve kalıcı kh açısından değerlendirildiğinde;. Tarama programı öncesinde olguların %58.1 (n:25) lik kısmı geçici kh tanısı alırken %41.9 (n:18) luk kısmı kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı almıştır, tarama program sonrası dönemde olguların %45,9 (n: 72) geçici kh tanısı ile izlenmiş, %54,1(n: 85) lik kısmı ise kalıcı kh tanısı almıştır çalışmamızda tarama programı öncesi ve sonrasında kalıcı ve geçici konjenital hipotiroıdili olgu sayıları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı(p:0,171) .tarama program sonrası dönemde kalıcı kh tanılı olgu oranlarının arttığı izlenmektedir.(Tablo 35-36-37)

TABLO 35: ULUSAL TARAMA PROGRAMI ÖNCESİNDE VE SONRASINDA TANI ALAN HASTA SAYILARI VE ORANLARI

	Frequency	Percent
Tarama programı sonrası	157	78,5%
Tarama programı öncesi	43	21,5%
Total	200	100,0

TABLO 36: ULUSAL TARAMA PROGRAMI ÖNCESİNDE VE SONRASINDA TANI ALAN HASTALARIN TANI YAŞLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

	Tarama programı öncesi (n:43)	Tarama programı sonrası (n:157)	P değeri
Tanı yaşı (gün)	26,23±16,59	38,43±75,66	0,295

TABLO 37:YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI ÖNCESİ VE SONRASINDA KALICI VE GEÇİCİ KH ORANLARI

	Geçici kh	Kalıcı kh	Total
Tarama programı sonrası	72	85	157
	45,9%	54,1%	100,0%
Tarama programı öncesi	25	18	43
	58,1%	41,9%	100,0%
Total	97	103	200
	48,5%	51,5%	100,0%

V.TARTIŞMA VE SONUÇ

KH yaklaşık 2000-4000 canlı doğumda bir rastlanan ve neonatal dönemde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir [2, 3]. Tiroid hormonu, özellikle yaşamın ilk birkaç yılında, normal büyüme ve nörolojik gelişim için gereklidir ve bu dönemdeki hipotiroidizm, dünya çapında önlenebilir zihinsel engelliliğin önde gelen nedenidir[4]. Yapılan çalışmalar, KH'nin erken tedavisi ile hastaların zeka gelişimi arasinda güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [5, 6].

KH, altta yatan neden ve hastalık periyodu açısından değerlendirildiğinde; Kalıcı KH ve Geçici KH olarak iki ana alt gruba ayrılır. Kalıcı KH, tiroid bezinin gelişimsel bir defekti olan tiroid disgenezisi veya tiroid hormon üretim defekti olan dishormonogenezis sonucu oluşur. Kalıcı KH'nin tedavisi ömür boyu tiroid hormonu replasmanıdır [7], Geçici KH ise doğumda ve doğumu takip eden aylar hatta yıllar sürebilen tiroid hormon eksikliğinin zamanla düzelmesi ve tiroid hormon sentezinin normalleşmesi ile karakterize bir durumdur. Geçici KH'nin başlıca nedenleri iyot yetersizliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentayı geçebilen maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikorları, annenin radyoaktif iyoda veya antitiroid ilaçlara maruz kalması ve geçici dishormonogenezdir [7–9]. Tiroid hormonu büyüme ve beyin gelişimi açısından büyük öneme sahiptir ve bebeklik çağında hipotiroidizm Dünya genelinde zihinsel bozukluğun önde gelen nedenidir [10].

Çocuklukta hipotiroidizm hemen hemen her zaman büyüme geriliği ile ilişkilidir. T4 replasman tedavisinin başlamasından sonra, büyüme ve iskelet anormallikleri genellikle düzelir ve bir büyüme yakalama dönemi başlar.

Geçmişte, konjenital veya juvenil hipotiroidizm tedavisi gören çocuklarda büyümeyi yakalamanın tamamlandığı ve bu tür çocukların genellikle beklenen erişkin boylarına ulaştığı öne sürülmüştür [116, 117], ancak bu, bir süre süre tedavi edilmeyen veya geç tedavi edilen hipotiroidizmli olgularda büyümeyi yakalamada başarısızlığı gösteren son raporlarla da desteklenmemektedir[118, 119].

Boy uzaması, bebeklikten yetişkinliğe kadar değişen büyüme hızı modeli ile karakterize edilir. Doğumdan itibaren büyüme hızında yaklaşık 3 yaşına kadar hızlı yavaşlama, ardından puberteye kadar büyüme hızında yavaş bir düşüşün olduğu birdönem görülür. Puberte artan bir büyüme hızıyla başlar ve doruk hıza ulaştıktan sonra büyüme durana kadar yavaşlama görülür. Bu büyüme modeli, infantil-çocukluk-ergenlik (ICP) modeli olarak bilinir [167]

Tiroid hormonları, doğum sonrası normal somatik büyüme ve iskelet gelişiminin birincil belirleyicisi ve insanda kemik ve mineral metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir [104, 105]. Ergenlikten önce, tiroid hormonu normal kemiğin olgunlaşması yaşam için önemli bir ön koşul gibi görünmektedir. [106]. Tedavi edilmeyen çocukluk çağı hipotiroidizmi, derin bir büyüme geriliği ve gecikmiş bir iskelet olgunlaşması ile sonuçlanır. Şiddetli vakalarda, lineer büyüme neredeyse tamamen durur. Tedaviden sonra, büyüme genellikle daha hızlı ve yaşa göre normal hızın ötesinde bir oranda devam eder [106, 107]. Hızlandırılmış büyümenin bu aşaması, "büyümeyi yakalama" fenomenini oluşturur. Bu, hastanın başvuru yaşı, hipotiroidizmin şiddeti ve süresi, tanı yaşı ve genetik hedef boyu gibi birçok faktöre bağlı olarak tam veya eksik olabilir [108].

Bizim çalışmamızda Ocak 2000 ve Aralık 2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup, konjenital hipotiroidi tanısı alarak takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

2012 yılı ve sonrasında doğan-tanı alan hastalar en son poliklinik izlem tarihinde henüz puberte dönemi ve sonrası yaşlara ulaşamadığı ve bu dönemdeki

verileri (ft3, ft4, tsh, boy kilo/sds, tedavi dozları ,bmı) elde edilemediği (diğer yandan 2012 sonrası doğan/tanı alan olguların takiplerinin kısa süreli olması nedeniyle konjenıtal hipotirodizmin uzun bir izlem sürecinde büyüme üzerine olan etkisini yeterince gösterme imkanı sağlamadığı) düşünülerek 2012 yılı sonrası doğan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine polikliniğimizde tanı alan ve hiç tedavi başlanmadan izlenen olgular da çalışmaya dahil edilmemiştir, dosya taramaları neticesinde araştırma grubumuza uyan 200 hastanın verisine erişilmiştir. Hastaları izlem ve tedavi süreci açısından değerlendirildiğinde ; tedavi süresi min: 1 ay, max: 188 ay, ortalama tedavi süresi: 67,64 ±52,73 ay , olguların son izlem tarihindeki yaşları incelendiğinde min : 0,69 decimal age max: 16,13 decimal age, ortalama 7,61 ± 4,41 decimal age olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen kh tanılı 200 hastanın kız/erkek oranları kız: %44 (n:88), erkek:%56 (n:112) olarak saptanmıştır, İran'da 2002- 2009 yılları arasında doğan bebeklerin izlendiği bir çalışmada kız: %45, erkek: %55 oranında izlenmiştir[168], bir başka çalışmada ise erkek oranı : %52,9, kız oranı :%47.1 olarak bulunmuştur[169] nitekim konjenital hipotirodizmin yapılan başka çalışmalarda da da erkek bebeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. [170, 171]. Yanmaz ve arkadaşlarının çalışmasında[170] bu oran %60,4 erkek, %39.6 şeklinde, Dalili ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada kız :%54, erkek: %46 oranında izlenmiştir[172].

Takip süresince izlenen hastaların 36. ayda tedavileri kesilmekte ve 4-6 hafta süre ile tedavisiz izlenmektedirler bu süreç ve sonrasında tiroid fonskiyon testleri normal referans aralıklarda seyreden hastaların tedavileri kesilmekte diğer olgularda tedaviye devam edilmekte ve bu süreçte kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidizm ayrımı yapılmaktadır. Çalışmamızda hastaların %51,5 oranında kalıcı kh, %48.5 oranında geçici kh tanısı aldığı görülmüştür.Yanmaz ve diğerlerinin çalışmasında bu oran kalıcı kh grubunda : %41,5 geçici kh grubunda : %58,5 şeklinde saptanmış[170], Gaudino ve arkadaşları Fransa'da yaptıkları bir çalışmada 79 konjenital hipotiroidili hastanın %32'sinde geçici, %68'inde kalıcı hipotiroidi saptamışlardır [81]. Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada 182 hastanın % 30'unda geçici konjenital hipotiroidi bulunmuştur [173]. İran'da yapılan bir

çalışmada da Hashemipour ve arkadaşları geçici konjenital hipotiroidi oranını %40,2 olarak belirtmişlerdir [174].Yine İran'da 392 olgunun ıncelendiği bir çalışamda geçici kh oranı %47,45 kalıcı kh oranı : %52,55 olarak görülmüştür[169]. Bizim çalışmamız da da kalıcı kh oranları benzer şekilde yüksek saptanmıştır.

Ülkemizde ulusal kh tarama programı 2006 yılında başlatılmıştır, 2000-2012 yılları arasında tanı alan ve izlenen olgular incelediğimizide hastalar tarama programı öncesi ve sonrası dönmede geçici ve kalıcı kh açısından değerlendirildiğinde;. Tarama programı öncesinde hastaların %58.1 (n:25) lik kısmı geçici kh tanısı alırken %41.9 (n:18) luk kısmı kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı almıştır, tarama program sonrası dönemde hastaların %45,9 (n: 72) geçici kh tanısı ile izlenmiş, %54,1(n: 85) lik kısmı ise kalıcı kh tanısı almıştır çalışmamızda tarama programı öncesi ve sonrasında kalıcı ve geçici konjenital hipotiroıdili hasta sayıları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı(p:0,171) .Tarama program sonrası dönemde kalıcı kh tanılı hasta oranlarının arttığı izlenmektedir. Bu durum kalıcı kh insidansının aslında görünenden daha fazla olabileceğinin bir göstergesi olabilir.

Geçici-kalıcı konjenital hipotiroidi tanılı hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kız hastalarda kalıcı kh oranı: %56,8, erkek olgularda kalıcı kh oranı %47,3 olarak görülmüş, kız hasta grubunda kalıcı konjenital hipotiroidi oranları daha yüksek saptanmış, ancak kalıcı ve geçici kh açısından cinsiyet yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değeri:0,201), Yine Dalili ve arkadaşlarının çalışmasında kalıcı kh oranı %43,2 , geçici kh oranı : 56,8 olarak bulunmuş olup kızlarda kalıcı kh görülme oranı erkelerden daha yüksek saptanmıştır[172]. Literatürdeki benzer çalışmaları incelediğimizde de kalıcı hipotiroidinin bizim çalışmamızla benzer şekilde kızlarda daha yüksek oranda olduğunu görmekteyiz [57, 175].

Hastalarımız doğum kilosu ve doğum boyu açısından değerlendirildiğinde doğum ağırlığı ortalama: 3072,47±638,85gr, doğum boyu ortalama: 49,15 cm ±2,87 cm olarak belirlenmiştir. Katar'da ulusal tarama programı ile tespit edilen hastaların 6 yıl süre ilzendiği bir çalışmada hastaların doğum ağırlığı 3.21± 0.43

kg , doğum boyu ise 50.5 ± 3.21 cm saptanmış [176], Dalili ve arkadaşlarının çalışmasında doğum boyu ortalama 49.15 ± 2.7cm, doğum kilosu : 3238.41± 603.44 gr bulunmuş olup bizim çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilmiştir [172]. Soliman ve diğerleri. [124, 125] yenidoğan tarama programı ile teşhis edilen hipotiroid hastalarının (n=45) normal bebeklere kıyasla normal doğum uzunluğuna, ağırlığına ve baş çevresine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu veriler, fetal dönemdemde hipotiroidizmin intrauterin döenmdeki büyüme üzerindeki etkisini dışlamaktadır. Bu durum intrauterin dönemde anneden bebeğe geçen tiroid hormonların etkisine de bağlı olabilir.

Geçici ve kalıcı kh tanılı hastalar doğum kilosu ve doğum boyu açısından karşılaştırıldığında; kalıcı KH grubunda doğum ağırlığı ortalaması:3138 ,23 gr ±577,44 gr, , geçici kh grubunda doğum ağırlığı ortalaması: 3002,6 ±694,38 gr, , kalıcı kh grubunda doğum boyu ortalaması: 49,264 cm ±2,53 cm , geçici kh grubunda doğum boyu ortalaması: 49,034 cm ±3,22 cm olarak görüdü, doğum boyu ve doğum kilosu ile kalıcı-geçici konjenital hipotirodili olgular arasında anlamı bir isitatistiksel ilişki saptanmamıştır.(Doğum boyu için p = 0,647 , doğum kilosu için p=0,134) buna karşın 2015-2018 yılları arasında tanı alan olguların izlendiği bir çalışmada geçici kh grubunda doğum ağırlığı: 3021±389,6 gr kalıcı kh grubunda doğum ağrılığı : 3375±425,3 gr bulunmuş geçici ve kalıcı kh'li olgular arasında doğum ağırlığı yönünden anlamlı fark saptanmıştır (p:0,007) [177].

Hastalarımız tanı yaşı yönünden incelendiğinde ortalama tanı yaşı ortalaması: 35,815 ±67 gün, Kalıcı kh grubunda tanı yaşı ortalaması: 43,43±90,9 gün , geçici kh grubunda tanı yaşı ortalaması: 27,72±23,79 gün olarak bulunmuş, kalıcı kh grubunda tanı yaşı daha büyük olmakla beraber kalıcı ve geçici kh grupları arasında tanı yaşı yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,903). Ozgen ve arkadaşları 2009 yılında yaptığı bir çalışmada tanı yaşını 22,7±8,8 gün bulmuşlardır[178]. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine kalıcı KH'li hastaların tedaviye başlama zamanlarının geçici KH'li hastalara kıyasla daha erken olduğu belirtilmiştir [174].Yanmaz ve arkadaşları çalışmasında ortanca tanı yaşını kalıcı kh li vakalarda 42 gün, geçici kh li vakalarda 28 gün olarak bulmuşlardır [170]. Bunun nedeni ise kalıcı KH grubumuzdaki hastaların

büyük kısmının tarama testinden sonra polikliniğe geç başvurması, veya semptomlar ortaya çıktıktan sonra başvurması sonucu geç tanı konulması olabilir. Bu durum tarama testinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymakta , tarama testleri yapılan olgulardan şüpheli olanlarında çocuk endokrinoloji polikliniğine en kısa sürede başvurmasının gerekliliğini göstermektedir.

Hastalarımızın tedavi başlangıcındaki va sds, tedavi sonrası va sds, tedavi başlangıcındaki boy sds, tedavi sonrası boy sds, tanı anındakı w/h sds, ve tedavi sonrası w/h sds değerleri incelenmiş ancak kalıcı ve geçici kh tanılı gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yanmaz ve arkadaşları çalışmalarında kalıcı ve geçici gruplar arasında boy sds açısından anlamlı fark saptamışlar ancak va sds açısından anlamlı fark saptamamışlardır[170].

Bizim çalışmamızda tüm olguların baş çevresi ortalaması 37,31±2,47 cm bulunmuş , kalıcı kh grubunda: 37,37±2,75 cm, geçici kh grubunda: 37,24±2,20 cm bulunmuş istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Donbaloğlu Z. ve arkadaşları çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde olguların tanı anında baş çevresini kalıcı kh grubunda : 36,1 ± 1,3 cm , geçici kh grubunda 36,1 ± 1,5 cm bulmuşlar kalıcı ve geçici gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır.[177] 2015-2018 yılları arasında Ankara'da yapılan prospektif bir çalışmada tanı anında olguların baş çevresi; 35,9± 1,66 cm, boy: 51,5 ±1,99 cm, Kilo: 3850± 80 gr olarak bulunmuştur[179].

Adachi ve diğerleride [180] neonatal tarama ile saptanan KH'li hastaların normal erişkin boyunun referans popülasyonunkine ve hedef boylarına eşdeğer olduğunu bildirmiştir. Hastalarımızda va ve boy açısından tedavi öncesi ve izlemde bakılan sdsleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte Yang ve arkadaşları [181]geçici hipotiroidili hastalarda düşük doz tedavinin bile normal büyüme ve gelişmede yeterli olabileceğini savunmuşlardır.

Hastalarımız tedavi başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde; tedavi başlangıç yaşı min: 6 gün, max: 675 gün, ortalama:37,50 gün±68,68 gün olarak belirlenmiştir, kalıcı ve geçici kh tanı olgular arasıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

İran'da yapılan bir çalışmada tedavi başlangıç yaşı ortalaması: 24,92 gün bulunmuştur [169], bir başka çalışmada ise 22,9±13,2 gün [182] bir diğerinde 21 gün[183], Ürdün de yapılan bir çalışmada da 23 gün olarak[184] bulunmuştur. Daha önce yapılan bir çalışmada aradaki fark istatiksel olarak anlamlı olmasa da kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların tedaviye başlanma zamanlarının geçici hipotiroidililere göre daha erken olduğu bulunmuştur [174]..Genelde tedaviye yaşamın ilk iki haftasında başlanmakta ve 45. güne kadar tedaviye başlanabileceği kabul görmektedir[185]. Tarama için kord kanı kullanılan ülkelerde tedavi başlangıç yaşı daha erken olarak saptanmaktadır[186]. Yapılan bir çok çalışma tedaviye en geç 15 gün içerisinde başlanması gerektiğini önermektedir[187, 188].

Çalışmamızda kalıcı ve geçici kh tanılı hastalar arasında , tsh düzeyinin 10 u/ml ve 5 u/ml altında düşme süresinin geçici kh grubuna göre daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Literatürde TSH seviyesinin ortalama birinci ayda normal seviyelere geldiğini belirten birçok yayın olmakla beraber geçici konjenital hipotiroidi ile ilişkisi hakkında bilgiye rastlanmadı[189–193].

Hastalarımızın tedavi öncesi ft3, ft4 tsh, ve son izlem tarihinde bakılan ft3, ft4 tsh değerleri incelendiğinde kalıcı kh grubunda tsh düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüş, kalıcı ve geçici kh tanılı gruplar arasında ft3, ft4, tsh düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.. Hashemipour M. ve arkadaşları da bizim çalışmamızla uyumlu olarak kalıcı hipotiroidi grubunda tanı esnasında bakılan serum TSH düzeyinin geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır [174]. Yunanistan'da yapılan bir çalışma T4 düzeyleri de hastaların etiyolojisi ile uyumlu saptanmıştır [57]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da kalıcı hipotiroidi grubunda geçici hipotiroidi grubuna göre tanı esnasındaki serum TSH düzeyinin anlamlı derecede yüksek, serbest T4 düzeyinin de anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır [173]. Silva ve diğerleri tedavi öncesi TSH seviyelerinin hastalığın seyrinin kalıcı veya geçici olması ile ilişkisi olmadığını savunmaktadırlar [194].

Tiroglobulin seviyeleri tiroid dokusunun miktarını göstermektedir, genellikle TSH seviyeleri arttığında yükselme eğilimindedir. Bununla birlikte enflamasyonla dolaşıma daha fazla aktarılmaktadır. Tiroid agenezili hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra sonrasında ölçülemeyecek seviyelere gelir. Bir çalışmada tiroid

agenezili olgularda en düşük (ortalama 12 ng/mL), ektopik tiroidli olgularda orta seviyede (ortalama 92 ng/mL) ve dishormonogenezisli olgularda en yüksek (ortalama 226 ng/mL) şeklinde gösterilmiştir [97]. Yükselmiş TG seviyesi özellikle dishormonogenezis ve iyot eksikliği olan olgularda tanısal açıdan büyük değer taşır [98]. Bizim çalışmamızda tiroglobulin düzeyleri kalıcı kh grubunda ortalama :217,18±110,84ng/ml, geçici kh grubunda ortalama 269,35±79,24 ng/ml olarak bulundu, geçici kh grubunda tg düzeyleri daha yüksek olarak görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p değeri: 0,015). Yanmaz'ın [170]araştırmasında tanı anında yapılan tetkiklerde tiroglobulin düzeyi geçici konjenital hipotiroidili hastalarda kalıcı doğuştan hipotiroidi tanısı alan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Işıklar'ın [195] araştırmasında ise bizim araştırmamıza benzer şekilde tedavi öncesi bakılan tiroglobulin düzeyleri kalıcı kh grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu durum kalıcı kh grubunda disgenezis ve tiroid agenezisinin sık görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kalıcı kh grubunda w/h ortalaması ve bmi ölçümleri ortalaması geçici kh grubunda göre daha yüksek saptanmış ve bu farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Kalıcı ve geçici kh grupları arasında bmi sds, w/h sds yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Fransa'da yapılan bir çalışmada şiddetli konjenital hipotiroidizmi olan çocuklarda VKİ için ortalama değerler sağlıklı Fransız çocuklarından anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır [196], bununla birlikte bazı çalışmalarda kh'li hastaların çocukluk ve ergenlik döneminde genel popülasyondan daha ağır olduğunu bulmuştur[196, 197]. Salerno ve arkadaşları 55 çocuğun bmı değerlerinin yaşamın ilk 6 yılında 95. Persentilden daha yüksek oldugunu belirtmişleridir.[197].

Çalışmamızda , geçici kh grubunda büyüme hızı ortalaması kalıcı kh grubunda göre daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur , ancak iki grup arasında büyüme hızı sds leri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda 114 olguya cekilen sintigrafi bulgularında 11 olguda tiroid bezinde tutulum saptanmamış ,tiroid agenezisi oalrak değerlendirilmiş, tiroid agenezisi saptanmayan olguların %41.7 oranında geçici kh(n:43) , %58,3

oranında ise kalıcı kh (n:71) izlenmiştir. Kreisner E ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada geçici hipotiroidili grupta olguların tamamında tiroid ultrasonografisi normalken, 12 hastanın üç tanesinde tiroid sintigrafisi bozuk saptanmış. Bu hastaların ikisinde bezde fonksiyon kaybı varken bir hastada bezin üst kısmında da tutulum gözlenmiş [202]. Fransa'da yapılan bir çalışmada normal lokalizyonda tiroid bezi bulunan yenidoğanların %38'inde geçici konjenital hipotiroidi saptanmıştır [82]. Konjenital hipotiroidi olmasına rağmen sintigrafide yüksek tiroidal izotopik uptake ve normal glandüler doku görünümü özellikle aşırı iyota maruz kalınması gibi geri dönüşümlü bozuklukları düşündürebilir [203, 204]. Tamam M ve arkadaşlarının [173]Türkiye'de yaptıkları 54 geçici KH'liiçeren bir çalışmada hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi normal bulunmuştur. Briet ve arkadaşlarının [199]Fransa'da yaptıkları bir çalışmadaise geçici konjenital hipotiroidili grupta olguların tamamında tiroid ultrasonografisi normal saptanırken, 12 hastanın üçünde tiroid sintigrafisinde patoloji (iki hastada azalmış tutulum, bir hastada bezin üst kısmında da olan tutulum) saptandığı raporlanmıştır

Çalışmamızda izlenen hastalarda tedavi başlangıç dozu min: 0,70 mcg/kg/gun , max: 15 mcg/kg gun , ortalama: 6,85 ±3,45 mcg/kg/gun olarak belirlenmiştir. Kalıcı ve geçici kh tanılı hastalar arasında tedavi başlangıç dozu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,811). Özgen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi başlangıç dozu 11.11+3,07 mcg kg/gun olarak bulunmuştur[178]. Hastalar tedavi dozu ve geçici kalıcı kh açısından değerlendirildiğinde; kalıcı kh grubunda tedavi dozu 1,74 +1,12mcg/kg/gun iken , geçici kh grubunda 1,33 +1,07 mcg/kg/gun olarak belirlenmiş, kalıcı kh grubunda tedavi sürecinde uygulanan dozun daha yüksek olduğu görülmüş ve fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,009). Skordis ve arkadaşları geçici hipotiroidi grubundaki hastaların normal tiroid hormon düzeylerini sürdürebilmek için daha az L-tiroksin dozuna ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir [57]Literatürde birçok çalışmada da benzer şekilde kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların TSH ve serbest T4 normalizasyonunu sağlamak için daha yüksek dozda L- tiroksin dozuna ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır [174, 191, 192]. Başka bir çalışmada da geçici hipotiroidili hastalarda düşük doz L tiroksin tedavisinin (<9 µg/kg/gün) yeterli olduğu gösterilmiştir [181]Rovet ve

Ehrlich [205], kalıcı konjenital hipotiroidi tedavisinde uzun süre ve yüksek dozda tedavi gerekliliğini savunurken, Yang ve arkadaşları geçici hipotiroidili olgularda daha düşük doz tedavinin normal büyüme ve gelişmenin sürdürülebilmesi için yeterli olduğunu belirtmişlerdir [181].

Çalışmamızda kalıcı ve geçici kh tanılı hastaların son poliklinik izlemlerinde aldıkları tedavi dozları incelendiğinde, kalıcı kh grubunda tedavi dozu ortalaması daha yüksek saptanmış, ve bu fark istatistiki olarak anlamlı görülmüştür .Yang ve arkadaşları[181]da geçici konjenital hipotiroidili hastalarda düşük dozda L-tiroksin tedavisinin yeterli bulunduğunu belirtmişlerdir. Skordis ve arkadaşları [57]da geçici konjenital hipotiroidili hasta grubundaki hastaların ötiroid olarak izlenebilmeleri için kalıcı konjenital hipotiroidi tanılı olgulara nazaran daha düşük dozda L-tiroksine ihtiyac duyulduğunu savunmuşlardır. Bu bilgiler ışığında izlemlerde daha fazla ilaç dozuna gerektiren ve buna rağmen TSH seviyeleri daha yüksek seyreden olguların kalıcı konjenital hipotiroidi lehine olabileceğini, ihtiyaç duyulan ilaç dozunun ve serum TSH seviyelerinin hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini söyleyebiliriz

Geçici ve kalıcı kh tanılı hastalar annede tiroid hastalığı varlığı yönünden incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ,bununla birlikte çalışmamızda kalıcı kh grbunda annede tiroid hastalığı görülme oranı yüksektir, Dalili ve arkadaşları yaptığı araştırmada kh'li hastalarda kontrol grubuna göre ile ailede tiroıd hastalığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptamışlardır [172]. Dorreh ve arkadaşlarının 414 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada 58 olguda (%14) ailede tiroid hastalığı, 5 (%5,3) hastanın annesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı [206]Hashemipour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %10,9'unun annesinde tiroid hastalığı mevcuttu ve bu oran çalışmamıza benzerdi [204]. bu drum kh ' etyolojisindeki genetik faktorlerin bir sonucu olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda tarama programı başlatıldıktan sonra hastaların tanı yaşı ortalamasında artış izlenmektedir, ancak tanı yaşı açısından tarama programı öncesi ve sonrasında bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır bu durum tarama programı sonrasında daha çok hastanın tanı alması ve bu hastaların merkezimize geç başvurmuş olması ile açıklanabilir. Hastaların %21,5

i ulusal tarama programı başlamadan öncesinde,%78.5' u tarama programı sonrasında tanı almıştır.

Tarama programı öncesi ve sonrasında kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi açısından anlamlı fark saptanmasa da tarama programı sonrasında kalıcı kh oranlarında bir artış izlenmektedir, bu durum ulusal tarama programı sonrasında daha çok hastanın taranması ve kalıcı kh'li hastaların daha çok tanı alması ile açıklanabilir.

Özetle; hipotiroidi tanısı konan hastalar arasında kalıcı hipotiroidi az bir oranda fazla olmasına karşın hemen hemen eşit oranda bulunmuştur. Kalıcı hıpotiroidi kızlarda geçici hipotiroidi erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazladır. Doğum kilosu ve doğum boyu kalıcı ve geçici hipotiroidili hastalarda farklı değildir. Kalıcı hipotiroidilerde doğumdan sonra tanı konma süresi daha uzun olmasına ragmen istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tanıda antropometrik parametreler açısından geçici ve kalıcı hıpotiroidili hastalar arasında bir fark yoktur. Tedavi başladıktan sonra TSH düzeyinin 5u/l ve 10 u/lt altına düştüğü süre kalıcı hipotiroidili hastalarda geçici hipotiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksektir. Geçici ve kalıcı hipotiroidili hastalar arasında tiroid fonksiyon testleri açısından da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. TSH düzeyleri kalıcı hipotiroidili hastalarda daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, tiroglobulin dğüzeyleri ise geçici konjenital hipotiroidili hastalarda anlamlı derecede yüksektir. . Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik parametrelerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulamadık . Geçici ve kalıcı hipotiroidilerin tedavi sonrası antropoetrik parametrelerini karşılaştırdığımızda bmi ve boya uyan ağırlık kalıcı hipotiroidilerde anlamalı yüksek olmasına karşın , bmı sds ve w/h sds istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi . Tedavi sonrası boy sds, va sds, w/h sds kalıcı ve geçici hipotiroidilerde istatisitksel anlamlı fark göstermedi, büyüme hızı açısından baktığımızda cm olarak büyüme hızı geçici hipotiroidili hastalarda anlamlı oalrak yüksek olmasına karşın , sds olarak anlamlı fark bulunmadı. Kalıcı ve geçici hipotiroidiler arasında tedavi başlangıç dozu açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tarama programları sornasında kalıcı hipotiroidi sayısında istatistiksel anlamlı olmasa da anlamlı artış saptandı .

Sonuç olarak geçici ve kalıcı kh li hastaların ayırıcı tanısında tanı öncesinde bize ipucu verebilecek herhangi bir rutin tetkik bulunmamaktadır. İzlem sırasında tahmin edilebileceği gibi TSH düzeylerinde düşüş daha hızlı olmaktadır. Tedavi sırasında özellikle antropometrik parametreleri açısından kalıcı ve geçici hipotiroidili hastalar arasında bir fark yoktur. Bu özellikle kalıcı hipotiroidili hastalarda tanı zamanı ve tedavi etkinliğinini önemini göstermektedir.

VI. SINIRLILIKLAR

Hastalarımızın bazılarının takiplere düzenli gelmemesi, tedaviyi yarıda kesmesi, başka merkezlerde takip ve tedaviye devam etmesi , pandemi döneminde izlemlerin aksaması, izlem sürecinde oksolojik verilerinin elde edilmesinde kısıtlılıklara neden olmuştur. Bazı hastalarda tanıda boy, boy sds verilerine ulaşılamamıştır, hastaların bir kısmında tg düzeyi bakılmamış, bazı hastalara sintigrafi çekilmemiş/ ve yahut sonuclarına ulaşılamamıştır. Hastaların doğum haftalarına erişilemediği için prematürite öyküsü olan olgular ayrıca değerlendirilememiştir.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Konjenital hipotiroidi yaklaşık 2000-4000 canlı doğumda bir rastlanan ve neonatal dönemde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir. Tiroid hormonları, doğum sonrası normal somatik büyüme ve iskelet gelişiminin birincil belirleyicisi ve insanda kemik ve mineral metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. Tedavi edilmeyen çocukluk çağı hipotiroidizmi, derin bir büyüme geriliği ve gecikmiş bir iskelet matürasyonu ile sonuçlanır. .

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2000 ve Aralık 2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup, konjenital hipotiroidi tanısı alarak takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların; tanı anındaki takvim yaşı(gün), cinsiyeti, antropometrik ölçümleri ve oksolojik verileri , tedavi başlangıç yaşı(gün), tedavide ilaç başlangıç dozu(mcgr/kg/g) , tedavinin devamlılığı, tedavi öncesinde ve izlemdeki laboratuar ve radyolojik bulguları, hastanın annesinde tiroıd hastalığınının olup olmadığı yönlerinden incelendi ve veriler kaydedildi.

Veriler tanımlayıcı istatsitikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerleri), bağımlı gruplarda t testi (normal dağılım koşulları sağlanmadığında Wilcoxon testi), bağımsız gruplarda t testi, (normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplarda mann-whitney u testi) , pearson korelasyon testi ve ki kare testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin istatiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 programında yapıldı. $p \leq 0.05$ ise istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda %51,5 oranında kalıcı kh, %48.5 oranında geçici kh tanısı almış, kız olgularda kalıcı kh oranı: %56,8, erkek olgularda kalıcı kh oranı %47,3 olarak görülmüş, kız hasta grubunda kalıcı konjenital hipotiroidi

oranları daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda kalıcı ve geçici kh tanılı hastalar arasında , tsh< 10 u/ml ve tsh<5 u/ml altında izlendiği tedavi günleri açısından anlamlı fark saptanmış, kalıcı konjenital hipotirodili olgularda tsh düzeyinin 10 u/ml ve 5 u/ml altında düşme süresinin geçici kh grubuna göre daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür,

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tiroglobulin düzeyleri kalıcı kh grubunda ortalama :217,18±110,84 ng/ml, geçici kh grubunda ortalama 269,35±79,24 ng/ml olarak bulunmuş, geçici kh grubunda tg düzeyleri daha yüksek olarak görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda kalıcı ve geçici kh tanılı hastaların son poliklinik izlemlerinde aldıkları tedavi dozları incelendiğinde kalıcı kh grubunda ortalama tedavi dozu: 1,74± 1,12 mcg/kg/gun, geçici kh grubunda ortalama tedavi dozu : 1,33±1,07 mcg/kg/gün bulunmuş, kalıcı kh grubunda tedavi dozu ortalaması daha yüksek saptanmış, ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,009).

Hastalarımızın son izlem tarihindeki bmi değerleri incelendiğinde; ortalama bmi: 18,27±4,22 kg/m2 olarak saptanmıştır, geçici kh grubunda ortalama bmi: 16,88kg/m2 ±2,81 kg/m2 , kalıcı kh grubunda:19,59±4,87 kg /m2 saptanmış kalıçı kh grubunda bmi değereleri daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak geçici ve kalıcı kh li hastaların ayırıcı tanısında tanı öncesinde bize ipucu verebilecek herhangi bir rutin tetkik bulunmamaktadır. İzlem sırasında tahmin edilebileceği gibi TSH düzeylerinde düşüş daha hızlı olmaktadır. Tedavi sırasında özellikle antropometrik parametreleri açısından kalıcı ve geçici hipotiroidili hastalar arasında bir fark yoktur. Bu özellikle kalıcı hipotiroidili hastalarda tanı zamanı ve tedavi etkinliğininin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidizm, geçici hipotiroidizm, kalıcı hipotiroidizm, büyüme.

VIII. SUMMARY

Introduction: Congenital hypothyroidism is the most common endocrinological problem encountered in the neonatal period, occurring in approximately one in 2000-4000 live births. Thyroid hormones are the primary determinant of normal postnatal somatic growth and skeletal development and an important regulator of bone and mineral metabolism in humans. Untreated childhood hypothyroidism results in profound growth retardation and a delayed skeletal maturation..

Materials and Methods: In this study, patients who applied to Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between January 2000 and December 2012 and were followed up with the diagnosis of congenital hypothyroidism were retrospectively analyzed. The calendar age (days), gender, anthropometric measurements and oxological data of the cases at the time of diagnosis, the age of onset of treatment (days), the starting dose of the drug in the treatment (mcgr/kg/d), the continuation of the treatment, the laboratory and radiological findings before the treatment and during the follow-up, the patient's mother It was examined in terms of whether there was thyroid disease and the data were recorded.

The data were descriptive statistics (number, percentage distribution, mean, standard deviation, median, min-max values), t-test in dependent groups (Wilcoxon test when normal distribution conditions were not met), t-test in independent groups, (mann-whitney u in independent groups that did not show normal distribution). test), pearson correlation test and chi-square test. Statistical evaluation of the data was done in SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 program. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In our study, 51.5% of the patients were diagnosed with permanent ch, 48.5% were diagnosed with temporary ch, the rate of permanent ch in female cases was 56.8%, and the rate of permanent ch in male cases was 47.3%. Permanent congenital hypothyroidism rates were found to be higher in the female patient group. In our study, a significant difference was found between the cases with a diagnosis of permanent and transient kh, in terms of the days of treatment when they were observed below tsh<10 u/ml and tsh<5 u/ml. In permanent congenital hypothyroidism cases, it was found statistically significant that the time for the Tsh level to fall below 10 u/ml and 5 u/ml was longer than the temporary kh group. In our study, in accordance with the literature, thyroglobulin levels were found to be: 217.18±110.84 ng/ml in the permanent ch group and 269.355±79.240 ng/ml in the temporary ch group. The tg levels were found to be higher in the temporary ch group, and this difference was statistically significant. as meaningful. In our study, when the treatment doses of patients diagnosed with permanent and transient ch were examined, the mean treatment dose in the permanent ch group was 1.74±1.12 mcg/kg/day, and the mean treatment dose in the temporary ch group: 1.33±1.07 mcg/kg/day. The mean treatment dose was found to be higher in the permanent kh group, and this difference was found to be statistically significant. When the bmi values of our cases are examined; mean bmi: 18,27 ± 4.22 kg/m2. The mean bmi was found to be 16.88 ±2.81 kg/m2 in the transient ch group, and 19.59, ±4.87 kg/m2 in the permanent ch group.

Conclusion: As a result, there are no routine tests that can give us clues before the diagnosis in the differential diagnosis of patients with temporary and permanent ch. As can be expected during the follow-up, the decrease in TSH levels is faster. During treatment, there is no difference between patients with permanent and transient hypothyroidism, especially in terms of anthropometric parameters. This shows the importance of diagnosis time and efficacy of treatment, especially in patients with permanent hypothyroidism.

Keywords: Congenital hypothyroidism, transient hypothyroidism, permanent hypothyroidism, growth

IX. KAYNAKÇA

1. CRANEFIELD, P. F. (1962). THE DISCOVERY OF CRETINISM. *Bulletin of the History of Medicine*, *36*(6), 489-511.

2. Andersson, M., de Benoist, B., & Rogers, L. (2010). Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *24*(1), 1-11.

3. Koloğlu, S., & KOLOĞLU, B. (1984). Koloğlu S, Koloğlu B. Türkiye'de endemik guatr. Ankara: Elif Matbaacılık; 1984: 1-64.

4. Grosse, S. D., & Vliet, G. V. (2011). Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Archives of Disease in Childhood*, *96*(4), 374-379.

5. Chen, C.-Y., Lee, K.-T., Lee, C. T.-C., Lai, W.-T., & Huang, Y.-B. (2013). Epidemiology and Clinical Characteristics of Congenital Hypothyroidism in an Asian Population: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Epidemiology*, *23*(2), 85-94.

6. Fuggle, P. W., Grant, D. B., Smith, I., & Murphy, G. (1991). Intelligence, motor skills and behaviour at 5 years in early-treated congenital hypothyroidism. *European Journal of Pediatrics*, *150*(8), 570-574.

7. Rastogi, M. V., & LaFranchi, S. H. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *5*(1), 17.

8. LaFranchi, S. H. (2011). Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(10), 2959-2967.

9. Nair, P. S., Sobhakumar, S., & Kailas, L. (2010). Diagnostic Re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatrics*, *47*(9), 757-760.

10. Wassner, A. J., & Brown, R. S. (2015). Congenital hypothyroidism: recent advances. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, *22*(5), 407-412.

11. Mitchell, M. L., Hsu, H.-W., Sahai, I., & and the Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. (2011). The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy?: *Increased incidence of congenital hypothyroidism*. *Clinical Endocrinology*, *75*(6), 806-810.

12. Albert, B. B., Cutfield, W. S., Webster, D., Carll, J., Derraik, J. G. B., Jefferies, C., … Hofman, P. L. (2012). Etiology of Increasing Incidence of Congenital Hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(9), 3155-3160.

13. Deladoëy, J., Ruel, J., Giguère, Y., & Van Vliet, G. (2011). Is the Incidence of Congenital Hypothyroidism Really Increasing? A 20-Year Retrospective Population-Based Study in Québec. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(8), 2422-2429.

14. Ford, G., & LaFranchi, S. H. (2014). Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *28*(2), 175-187.

15. Braslavsky, D., Méndez, M. V., Prieto, L., Keselman, A., Enacan, R., Gruñeiro-Papendieck, L., … Chiesa, A. (2017). Pilot Neonatal Screening

Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Hormone Research in Paediatrics*, *88*(3-4), 274-280.

16. Forhead, A. J., & Fowden, A. L. (2014). Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *Journal of Endocrinology*, *221*(3), R87-R103.

17. Diaz A,9., D. A., Lipman Diaz EG. (t.y.). 9. Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. Pediat Rev 2014; 35(8): 336-347.

18. Kurtoğlu S. (t.y.). Kurtoğlu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp, 2011: 443.

19. Dilli, D., Özbaş, S., Acıcan, D., Yamak, N., Ertek, M., & Dilmen, U. (2013). Establishment and Development of a National Newborn Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *5*(2), 73-79.

20. Kara, C., Günindi, F., Can Yılmaz, G., & Aydın, M. (2016). Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *8*(2), 170-179.

21. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (t.y.). Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı, Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: 261– 360.

22. Ellis, H. (2007). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery (Oxford)*, *25*(11), 467-468.

23. Hegedüs L. (t.y.). Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Danish Medical Bulletin 1990; 37(3): 249- 63.

24. Cherella, C. E., & Wassner, A. J. (2017). Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, *2017*(1), 11.

25. Iliçin G, Süleymanlar G, Ünal S, Biberoglu K. (t.y.). Iliçin G, Süleymanlar G, Ünal S, Biberoglu K. Endokrin Sistem Hastalıkları. İç Hastalıkları 2. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2167-2172.

26. Sadler T. (t.y.). Sadler T. Baş Boyun; Tiroid Bezi . Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayınları, 2005; 15: 375-376.

27. Je P. (t.y.). Je P. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Lewis E.Braverman & Robert D. Utiger. The Thyroid. Lippincott 2000: 6.

28. Larsen PR., & İngbar S.H. (t.y.). The Thyroid. Wilson & Foster. Williams Textbook of Endokrinology. Saunders,1992: 358.

29. Al Taji, E., Biebermann, H., Límanová, Z., Hníková, O., Zikmund, J., Dame, C., … Krude, H. (2007). 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. *European Journal of Endocrinology*, *156*(5), 521-529.

30. Lau SK .Luthringer DJ, Eisen RN., L. (t.y.). Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM 2002; 10(2): 97-102.

31. Carre, A., Szinnai, G., Castanet, M., Sura-Trueba, S., Tron, E., Broutin-L'Hermite, I., … Polak, M. (2009). Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Human Molecular Genetics*, *18*(12), 2266-2276.

32. Castanet, M., Marinovic, D., Polak, M., & Léger, J. (2010). Epidemiology of Thyroid Dysgenesis: The Familial Component. *Hormone Research in Paediatrics*, *73*(4), 231-237.

33. De Felice, M., & Di Lauro, R. (2004). Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. *Endocrine Reviews*, *25*(5), 722-746.

34. Ma, R., Morshed, S. A., Latif, R., & Davies, T. F. (2017). TAZ Induction Directs Differentiation of Thyroid Follicular Cells from Human Embryonic Stem Cells. *Thyroid*, *27*(2), 292-299.

35. LaFranchi, & Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). (t.y.). LaFranchi. Disorders of the thyroid gland. Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson texbook of pediatrics. Philadelphia, WB Saunders, 2004: 1870-1877.

36. Knight, D. B., Liggins, G. C., & Wealthall, S. R. (1994). A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *171*(1), 11-16.

37. Calvo, R., Obregón, M. J., Ruiz de Oña, C., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1990). Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *Journal of Clinical Investigation*, *86*(3), 889-899.

38. Gönç NE., & Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). (t.y.). Gönç NE. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Pediatrik Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Ankara: Pediatrik Endokrinoloji Ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003; 261-360.

39. Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. J. M. (1989). Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *New England Journal of Medicine*, *321*(1), 13-16.

40. Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*, *23*(1), 38-89.

41. van den Hove, M. F., Beckers, C., Devlieger, H., de Zegher, F., & De Nayer, P. (1999). Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment. *Biochimie*, *81*(5), 563-570.

42. Farebrother, J., Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2019). Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, nyas.14041.

43. Cicalese, M. P., Bruzzese, E., Guarino, A., & Spagnuolo, M. I. (2009). Requesting iodine supplementation in children on parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*, *28*(3), 256-259.

44. Spitzweg, C., Heufelder, A. E., & Morris, J. C. (2000). Thyroid iodine transport. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, *10*(4), 321-330.

45. Nishida, M., Sato, K., & Kawada, J. (1990). Differential effects of methylmercuric chloride and mercuric chloride on oxidation and iodination reactions catalyzed by thyroid peroxidase. *Biochemistry international*, *22*(2), 369-378.

46. Arvan, P. (t.y.). *Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 77.*

47. Williams, F., & Hume, R. (2011). The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroxinaemia. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, *48*(1), 7-22.

48. Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Best, T. B., Brockmann, K., & Refetoff, S. (2004). A Novel Syndrome Combining Thyroid and Neurological Abnormalities Is Associated with Mutations in a Monocarboxylate Transporter Gene. *The American Journal of Human Genetics*, *74*(1), 168-175.

49. Biron, R., Burger, A., Chinet, A., Clausen, T., & Dubois-Ferrière, R. (1979). Thyroid hormones and the energetics of active sodium-potassium transport in mammalian skeletal muscles. *The Journal of Physiology*, *297*(1), 47-60.

50. Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, *116*(10), 2571-2579.

51. AC, B., & Larsen, P. (t.y.). Bianco AC. Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. The Thyroid: fundamental and clinical text, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 109.

52. Luiza Maia, A. (2005). Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *Journal of Clinical Investigation*, *115*(9), 2524-2533.

53. LaFranchi, S. H. (2011). Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(10), 2959-2967.

54. Alm, J., Hagenfeldt, L., Larsson, A., & Lundberg, K. (1984). Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BMJ*, *289*(6453), 1171-1175.

55. Grant, D. B., Smith, I., Fuggle, P. W., Tokar, S., & Chapple, J. (1992). Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Archives of Disease in Childhood*, *67*(1), 87-90.

56. Law, W. Y., Bradley, D. M., Lazarus, J. H., John, R., & Gregory, J. W. (1998). Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clinical Endocrinology*, *48*(2), 201-207.

57. N. Skordis, M. Toumba, S. C. Savva, E. Erakleous, M. Topouzi, M. Vogazianos, & A. Argyriou. (2005). High Prevalence of Congenital Hypothyroidism in the Greek Cypriot Population: Results of the Neonatal Screening Program 1990- 2000. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *18*(5), 453-462.

58. Cinaz, P. (t.y.). Cinaz, P., et al., Çocuk Endokrinolojisi, ed. P. Cinaz. 2014, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 283-345.

59. Maruo, Y., Takahashi, H., Soeda, I., Nishikura, N., Matsui, K., Ota, Y., … Takeuchi, Y. (2008). Transient Congenital Hypothyroidism Caused by Biallelic Mutations of the Dual Oxidase 2 Gene in Japanese Patients Detected by a Neonatal Screening Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(11), 4261-4267.

60. Hulur, I., Hermanns, P., Nestoris, C., Heger, S., Refetoff, S., Pohlenz, J., & Grasberger, H. (2011). A Single Copy of the Recently Identified Dual Oxidase Maturation Factor (DUOXA) 1 Gene Produces Only Mild Transient Hypothyroidism in a Patient with a Novel Biallelic DUOXA2 Mutation and Monoallelic DUOXA1 Deletion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(5), E841-E845.

61. Delange, F., Dalhem, A., Bourdoux, P., Lagasse, R., Glinoer, D., Fisher, D. A., … Ermans, A.-M. (1984). Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, *105*(3), 462-469.

62. Yordam, N. (t.y.). YORDAM, N., et al. Türkiye'de konjenital hipotiroidi için neonatal tarama sonuçları: Hacettepe deneyimi. 42. İçinde: ESPE'nin yıllık toplantısı, Ljubljana . 2003. s. 18-21.

63. Castanet, M. (t.y.). Castanet, M., et al., Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. New England Journal of Medicine, 2000. 343(6): p. 441-442.

64. Biebermann, H., Schöneberg, T., Krude, H., Schultz, G., Gudermann, T., & Grüters, A. (1997). Mutations of the Human Thyrotropin Receptor Gene Causing Thyroid Hypoplasia and Persistent Congenital Hypothyroidism [1]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(10), 3471-3480.

65. Castanet, M., Polak, M., Bonaïti-Pellié, C., Lyonnet, S., Czernichow, P., & Léger, J. (2001). Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(5), 2009-2014.

66. Bubuteishvili, L., Garel, C., Czernichow, P., & Léger, J. (2003). Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, *143*(6), 759-764.

67. Krude, H., Schütz, B., Biebermann, H., von Moers, A., Schnabel, D., Neitzel, H., … Grüters, A. (2002). Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *Journal of Clinical Investigation*, *109*(4), 475-480.

68. Kopp, P. (2000). [No title found]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *1*(1/2), 109-121.

69. La, F. (t.y.). LaFranchi, S., et al., Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2009.

70. Bikker, H., Baas, F., & de Vijlder, J. J. M. (1997). Molecular Analysis of Mutated Thyroid Peroxidase Detected in Patients with Total Iodide Organification Defects [1]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(2), 649-653.

71. Avbelj, M., Tahirovic, H., Debeljak, M., Kusekova, M., Toromanovic, A., Krzisnik, C., & Battelino, T. (2007). High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dyshormonogenesis. *European Journal of Endocrinology*, *156*(5), 511-519.

72. Bakker, B., Bikker, H., Vulsma, T., de Randamie, J. S. E., Wiedijk, B. M., & de Vijlder, J. J. M. (2000). Two Decades of Screening for Congenital Hypothyroidism in the Netherlands: TPO Gene Mutations in Total Iodide Organification Defects (an Update). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(10), 3708-3712.

73. Moreno, J. C., Klootwijk, W., van Toor, H., Pinto, G., D'Alessandro, M., Lèger, A., … Visser, T. J. (2008). Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, *358*(17), 1811-1818.

74. Zamproni, I., Grasberger, H., Cortinovis, F., Vigone, M. C., Chiumello, G., Mora, S., … Weber, G. (2008). Biallelic Inactivation of the Dual Oxidase Maturation Factor 2 (DUOXA2) Gene as a Novel Cause of Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(2), 605-610.

75. Pohlenz, J., & Refetoff, S. (1999). Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie*, *81*(5), 469-476.

76. Gutnisky, V. J., Moya, C. M., Rivolta, C. M., Domené, S., Varela, V., Toniolo, J. V., … Targovnik, H. M. (2004). 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(2), 646-657.

77. Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Abdullah, M. S. Y., Lado-Abeal, J., Majed, F. A., Moeller, L. C., … Refetoff, S. (2005). Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature Genetics*, *37*(11), 1247-1252.

78. Cangul, H., Morgan, N. V., Forman, J. R., Saglam, H., Aycan, Z., Yakut, T., … Maher, E. R. (2010). Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism: Novel TSHR mutations in congenital hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, *73*(5), 671-677.

79. Grasberger, H., Vaxillaire, M., Pannain, S., Beck, J. C., Mimouni-Bloch, A., Vatin, V., … Refetoff, S. (2005). Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25.3-26.1. *Human Genetics*, *118*(3-4), 348-355.

80. Moreno, J. C., Bikker, H., Kempers, M. J. E., van Trotsenburg, A. S. P., Baas, F., de Vijlder, J. J. M., … Ris-Stalpers, C. (2002). Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (*THOX2*) and Congenital Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, *347*(2), 95-102.

81. Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P., & Leger, J. (2005). Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical Endocrinology*, *62*(4), 444-448.

82. Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P., & Léger, J. (2005). Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical Endocrinology*, *62*(4), 444-448.

83. Lomenick, J. P., Jackson, W. A., & Backeljauw, P. F. (2004). Amiodarone-Induced Neonatal Hypothyroidism: A Unique Form of Transient Early-Onset Hypothyroidism. *Journal of Perinatology*, *24*(6), 397-399.

84. Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L. E., & Martino, E. (2001). Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of Endocrinological Investigation*, *24*(2), 116-130.

85. Cosman, B. C., Schullinger, J. N., Bell, J. J., & Regan, J. A. (1988). Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele. *Journal of Pediatric Surgery*, *23*(4), 356-358.

86. Rodesch, F., Camus, M., Ermans, A. M., Dodion, J., & Delange, F. (1976). Adverse effect of amniofetography on fetal thyroid function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *126*(6), 723-726.

87. Pacaud, D., Huot, C., Gattereau, A., Brown, R. S., Glorieux, J., Dussault, J. H., & Van Vliet, G. (1995). Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, *127*(2), 275-277.

88. Brown, R. S., Bellisario, R. L., Mitchell, E., Keating, P., & Botero, D. (1993). Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *77*(4), 1005-1008.

89. Huang, S. A., Tu, H. M., Harney, J. W., Venihaki, M., Butte, A. J., Kozakewich, H. P. W., … Larsen, P. R. (2000). Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas. *New England Journal of Medicine*, *343*(3), 185-189.

90. Mouat, F., Evans, H. M., Cutfleld, W. S., Hofman, P. L., & Jefferies, C. (2008). Massive Hepatic Hemangioendothelioma and Consumptive Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *21*(7).

91. American Academy of Pediatrics, Rose, S. R., and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown, R. S., and the Public Health Committee, & Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. (2006). Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, *117*(6), 2290-2303.

92. Yordam, N., & Ozon, A. (2003). Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, *1 Suppl 2*, 177-184; discussion 184.

93. Brown, R. S., & Huang, S. (t.y.). Brown, R.S. and S. Huang, 12 The thyroid and its disorders. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, 2005: p. 218.

94. Yordam, N., Çalikoĝlu, A. S., Hatun, Ş., Kandemir, N., Oĝuz, H., Teziç, T., & Özalp, I. (1995). Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European Journal of Pediatrics*, *154*(8), 614-616.

95. Simpser, T., & Rapaport, R. (2010). Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease - Review. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *2*(3), 95-99.

96. Mandel, S. J., Hermos, R. J., Larson, C. A., Prigozhin, A. B., Rojas, D. A., & Mitchell, M. L. (2000). Atypical Hypothyroidism and the Very Low Birthweight Infant. *Thyroid*, *10*(8), 693-695.

97. Muir, A. (1988). Thyroid Scanning, Ultrasound, and Serum Thyroglobulin in Determining the Origin of Congenital Hypothyroidism. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *142*(2), 214.

98. Knudsen, N., Bülow, I., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2001). Serum Tg—A Sensitive Marker of Thyroid Abnormalities and Iodine Deficiency in Epidemiological Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(8), 3599-3603.

99. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T_4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(2), 489-499.

100. Ohnishi, H., Sato, H., Noda, H., Inomata, H., & Sasaki, N. (2003). Color Doppler Ultrasonography: Diagnosis of Ectopic Thyroid Gland in Patients with Congenital Hypothyroidism Caused by Thyroid Dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(11), 5145-5149.

101. Perry, R. J., Maroo, S., Maclennan, A. C., Jones, J. H., & Donaldson, M. D. C. (2006). Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Archives of Disease in Childhood*, *91*(12), 972-976.

102. Schoen, E. J., Clapp, W., To, T. T., & Fireman, B. H. (2004). The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (123I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, *114*(6), e683-e688. https://doi.org/10.1542/peds.2004-0803

103. LaFranchi, S. H., & Austin, J. (2007). How Should We Be Treating Children with Congenital Hypothyroidism? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *20*(5).

104. Allain, T. J., & McGregor, A. M. (1993). Thyroid hormones and bone. *Journal of Endocrinology*, *139*(1), 9-18.

105. Compston, J. E. (1993). Thyroid hormone therapy and the skeleton. *Clinical Endocrinology*, *39*(5), 519-520.

106. Underwood, L. E., & Van Wyk, J. J. (1992). Normal and aberrant growth. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1079-1138, Eds JD Wilson & DW Foster. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company. (t.y.).

107. Fisher, D. (t.y.). Fisher, D., & Plok, D. (1995). Thyroid disease in the fetus, neonate and child. In Endo- crinology, 78-798, Ed LJ DeGroot. Philadelphia,PA, USA: WB Saunders.

108. T., A., De, V., & M.A. Bedair, E. S. (2013). Congenital Hypothyroidism: Effects on Linear Growth, Catch- Up Growth, GH-IGF-I Axis and Bones. Içinde E. Potlukova (Ed.), *Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development*. InTech.

109. Miell, J. P., Taylor, A. M., Zini, M., Maheshwari, H. G., Ross, R. J., & Valcavi, R. (1993). Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *76*(4), 950-955.

110. Burstein, P. J., Draznin, B., Johnson, C. J., & Schalch, D. S. (1979). The Effect of Hypothyroidism on Growth, Serum Growth Hormone, the Growth Hormone-Dependent Somatomedin, Insulin-Like Growth Factor, and Its Carrier Protein in Rats*. *Endocrinology*, *104*(4), 1107-1111.

111. Harakawa, S., Yamashita, S., Tobinaga, T., Matsuo, K., Hirayu, H., Izumi, M., … Melmed, S. (1990). In Vivo Regulation of Hepatic Insulin-Like Growth Factor-1 Messenger Ribonucleic Acids with Thyroid Hormone. *Endocrinologia Japonica*, *37*(2), 205-211.

112. Ramos, S., Goya, L., Alvarez, C., & Pascual-Leone, A. M. (1998). Mechanism of Hypothyroidism Action on Insulin-Like Growth Factor-I and -II from Neonatal to Adult Rats: Insulin Mediates Thyroid Hormone Effects in the Neonatal Period**This work was supported by Grant PB940030-A from DGICYT (Ministerio de Educación y Ciencia) Spain and Grant 08.50009/97 from CAM (Comunidad Autónoma de Madrid). *Endocrinology*, *139*(12), 4782-4792.

113. Näntö-Salonen, K., Muller, H. L., Hoffman, A. R., Vu, T. H., & Rosenfeld, R. G. (1993). Mechanisms of thyroid hormone action on the insulin-like growth factor system: all thyroid hormone effects are not growth hormone mediated. *Endocrinology*, *132*(2), 781-788.

114. Gaspard, T., Wondergem, R., Hamamdzić, M., & Klitgaard, H. M. (1978). Sermm Somatomedin Stimulation in Thyroxine-Treated Hypophysectomized Rats*. *Endocrinology*, *102*(2), 606-611.

115. Schmid, C., Zwimpfer, C., Brändle, M., Krayenbühl, P.-A., Zapf, J., & Wiesli, P. (2006). Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*, *65*(6), 706-711.

116. Buchanan, C. R., Stanhope, R., Adlard, P., Jones, J., Grant, D. B., & Preece, M. A. (1988). GONADOTROPHIN, GROWTH HORMONE AND PROLACTIN SECRETION IN CHILDREN WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM. *Clinical Endocrinology*, *29*(4), 427-436.

117. Harnack, G.-A., Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., & Rodriguez, C. A. (1972). Catch-up in height and skeletal maturity in children on long-term treatment for hypothyroidism. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, *112*(1), 1-17.

118. Rivkees, S. A., Bode, H. H., & Crawford, J. D. (1988). Long-Term Growth in Juvenile Acquired Hypothyroidism: *New England Journal of Medicine*, *318*(10), 599-602.

119. Pantsiouou, S., Stanhope, R., Uruena, M., Preece, M. A., & Grant, D. B. (1991). Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*, *66*(7), 838-840.

120. Weiss, R. E., & Refetoff, S. (1996). EFFECT OF THYROID HORMONE ON GROWTH. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *25*(3), 719-730.

121. De Luca, F. (2006). Impaired Growth Plate Chondrogenesis in Children with Chronic Illnesses. *Pediatric Research*, *59*(5), 625-629.

122. Vortkamp, A., Lee, K., Lanske, B., Segre, G. V., Kronenberg, H. M., & Tabin, C. J. (1996). Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH related protein. Science, 273, 613-22. (t.y.).

123. Lewinson, D., Harel, Z., Shenzer, P., Silbermann, M., & Hochberg, Z. (1989). Effect of Thyroid Hormone and Growth Hormone on Recovery from Hypothyroidism of Epiphyseal Growth Plate Cartilage and Its Adjacent Bone. *Endocrinology*, *124*(2), 937-945.

124. Siebler, T., Robson, H., Bromley, M., Stevens, D. A., Shalet, S. M., & Williams, G. R. (2002). Thyroid status affects number and localization of thyroid hormone receptor expressing mast cells in bone marrow. *Bone*, *30*(1), 259-266.

125. Fraichard, A. (1997). The T3Ralpha gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. *The EMBO Journal*, *16*(14), 4412-4420.

126. Lewinson, D., Harel, Z., Shenzer, P., Silbermann, M., & Hochberg, Z. (1989). Effect of Thyroid Hormone and Growth Hormone on Recovery from Hypothyroidism of Epiphyseal Growth Plate Cartilage and Its Adjacent Bone. *Endocrinology*, *124*(2), 937-945.

127. Robson, H., Siebler, T., Stevens, D. A., Shalet, S. M., & Williams, G. R. (2000). Thyroid Hormone Acts Directly on Growth Plate Chondrocytes to Promote Hypertrophic Differentiation and Inhibit Clonal Expansion and Cell Proliferation [1]. *Endocrinology*, *141*(10), 3887-3897.

128. Ishikawa, Y., Genge, B. R., Wuthier, R. E., & Wu, L. N. Y. (1998). Thyroid Hormone Inhibits Growth and Stimulates Terminal Differentiation of Epiphyseal Growth Plate Chondrocytes. *Journal of Bone and Mineral Research*, *13*(9), 1398-1411.

129. Shen, S., Berry, W., Jaques, S., Pillai, S., & Zhu, J. (2004). Differential expression of *iodothyronine deiodinase type 2* in growth plates of chickens divergently selected for incidence of tibial dyschondroplasia. *Animal Genetics*, *35*(2), 114-118.

130. Miura, M., Tanaka, K., Komatsu, Y., Suda, M., Yasoda, A., Sakuma, Y., … Nakao, K. (2002). Thyroid Hormones Promote Chondrocyte Differentiation in Mouse ATDC5 Cells and Stimulate Endochondral Ossification in Fetal Mouse Tibias Through Iodothyronine Deiodinases in the Growth Plate. *Journal of Bone and Mineral Research*, *17*(3), 443-454.

131. Ornitz, D. M., & Marie, P. J. (2002). FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes & Development*, *16*(12), 1446-1465.

132. Gauthier, K., Plateroti, M., Harvey, C. B., Williams, G. R., Weiss, R. E., Refetoff, S., … Chassande, O. (2001). Genetic Analysis Reveals Different Functions for the Products of the Thyroid Hormone Receptor α Locus. *Molecular and Cellular Biology*, *21*(14), 4748-4760.

133. Schlessinger, J., Plotnikov, A. N., Ibrahimi, O. A., Eliseenkova, A. V., Yeh, B. K., Yayon, A., … Mohammadi, M. (2000). Crystal Structure of a Ternary FGF-FGFR-Heparin Complex Reveals a Dual Role for Heparin in FGFR Binding and Dimerization. *Molecular Cell*, *6*(3), 743-750.

134. Quarto, R., Campanile, G., Cancedda, R., & Dozin, B. (1992). Thyroid hormone, insulin, and glucocorticoids are sufficient to support chondrocyte differentiation to hypertrophy: a serum-free analysis. *Journal of Cell Biology*, *119*(4), 989-995.

135. Cecillia-Hubner, Camacho. (2010). Normal Physiology of Growth Hormone and In- sulin-Like Growth Factors in Childhood. Endotext., February, Chapter5a,http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5a/neuroendo5a.htm. (t.y.).

136. Sriskantharajah, S., O'Shea, P. J., Yao, H., Suzuki, H., Cheng, S. Y., & Williams, G. R. (2004). Regulation of the growth hormone [GH] and insulin-like

growth factor-1[IGF-1] paracrine pathway by thyroid hormone [T3] during bone development. Endo- crine, Abstracts 7, 142. (t.y.).

137. Ik, Soo. Kim. Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases a Systematic Ap- proach. In Akbar Bonakdarpour,William R.Reinus, Jasvir S. Khurana, eds. Springer, New York- Dordrecht- Heidelberg-London, 10.1007/978-1-59745-355-4. (t.y.).

138. Bassett, J. H. D., Swinhoe, R., Chassande, O., Samarut, J., & Williams, G. R. (2006). Thyroid Hormone Regulates Heparan Sulfate Proteoglycan Expression in the Growth Plate. *Endocrinology*, *147*(1), 295-305.

139. Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M., & Baron, J. (2005). Endocrine Regulation of the Growth Plate. *Hormone Research in Paediatrics*, *64*(4), 157-165.

140. Ohlsson, C., Nilsson, A., Isaksson, O., Bentham, J., & Lindahl, A. (1992). Effects of tri-iodothyronine and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on alkaline phosphatase activity, [3H]thymidine incorporation and IGF-I receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes. *Journal of Endocrinology*, *135*(1), 115-123.

141. Soliman, A. T., Omar, M., Awwa, A. E., Rizk, M. M., El Alaily, R. K., & Bedair, E. M. A. (2008). Linear Growth, Growth-Hormone Secretion and IGF-I Generation in Children with Neglected Hypothyroidism Before and After Thyroxine Replacement. *Journal of Tropical Pediatrics*, *54*(5), 347-349.

142. Cavaliere, H., Knobel, M., & Medeiros-Neto, G. (1987). Effect of Thyroid Hormone Therapy on Plasma Insulin-Like Growth Factor I Levels in Normal Subjects, Hypothyroid Patients and Endemic Cretins. *Hormone Research*, *25*(3), 132-139.

143. Ramos, S., Goya, L., Alvarez, C., Martin-Leone, MA, & Pascual, A. M. (2001). Effect of thyroxine administration on the IGF/IGF binding protein system in neonatal and adult thyroidectomized rats. J Endocrinol, 169, 111-22. (t.y.).

144. Ikeda, T., Fujiyama, K., Hoshino, T., Tanaka, Y., Takeuchi, T., Mashiba, H., & Tominaga, M. (1991). Stimulating effect of thyroid hormone on insulin-like growth factor I release and synthesis by perfused rat liver. *Growth Regulation*, *1*(1), 39-41.

145. Binoux, M., Faivre-Bauman, A., Lassarre, C., Barret, A., & Tixier-Vidal, A. (1985). Triiodothyronine stimulates the production of insulin-like growth factor (IGF) by fetal hypothalamus cells cultured in serum-free medium. *Developmental Brain Research*, *21*(2), 319-321.

146. Li, J., Owens, J. A., Owens, P. C., Saunders, J. C., Fowden, A. L., & Gilmour, R. S. (1996). The ontogeny of hepatic growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I gene expression in the sheep fetus during late gestation: developmental regu- lation by cortisol. Endocrinology, 137, 1650-7. (t.y.).

147. Liggins, G. C. (1994). The role of cortisol in preparing the fetus for birth. Reprod Fertil Dev, 6, 141-50. (t.y.).

148. Forhead, A. J., Li, J., Saunders, J. C., Dauncey, M. J., Gilmour, R. S., & Fowden, A. L. (2000). Control of ovine hepatic growth hormone receptor and insulin-like growth factor I by thyroid hormones in utero. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *278*(6), E1166-E1174.

149. Polk, D., Cheromcha, D., Reviczky, A., & Fisher, D. A. (1989). Nuclear thyroid hormone receptors: ontogeny and thyroid hormone effects in sheep. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *256*(4), E543-E549.

150. Moro, L., Marra, E., Capuano, F., & Greco, M. (2004). Thyroid Hormone Treatment of Hypothyroid Rats Restores the Regenerative Capacity and the Mitochondrial Membrane Permeability Properties of the Liver after Partial Hepatectomy. *Endocrinology*, *145*(11), 5121-5128.

151. Alisi, A., Demori, I., Spagnuolo, S., Pierantozzi, E., Fugassa, E., & Leoni, S. (2005). Thyroid Status Affects Rat Liver Regeneration After Partial Hepatectomy by Regulating Cell Cycle and Apoptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *15*(1-4), 069-076.

152. Canavan, J. P., Holt, J., Easton, J., Smith, K., & Goldspink, David. F. (1994). Thyroid-induced changes in the growth of the Liver, Kidney, and Diaphragm of Neonatal Rats. *Journal of Cellular Physiology*, *161*(1), 49-54.

153. Wolf, M., Ingbar, S. H., & Moses, A. C. (1989). Thyroid Hormone and Growth Hormone Interact to Regulate Insulin-Like Growth Factor-I Messenger Ribonucleic Acid and Circulating Levels in the Rat*. *Endocrinology*, *125*(6), 2905-2914.

154. Jørgensen, J. O. L., Møller, J., Laursen, T., Ørskov, H., Christiansen, J. S., & Weeke, J. (1994). Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. *Clinical Endocrinology*, *41*(5), 609-614.

155. Akin, F., Yaylali, G. F., Turgut, S., & Kaptanoglu, B. (2009). Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Growth Hormone & IGF Research*, *19*(3), 252-255.

156. Valcavi, R., Valente, F., Dieguez, C., Zini, M., Procopio, M., Portioli, I., & Ghigo, E. (1993). Evidence against depletion of the growth hormone (GH)-releasable pool in human primary hypothyroidism: studies with GH-releasing

hormone, pyridostigmine, and arginine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *77*(3), 616-620.

157. Iranmanesh, A., Lizarralde, G., Johnson, M. L., & Veldhuis, J. D. (1991). Nature of Altered Growth Hormone Secretion in Hyperthyroidism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *72*(1), 108-115.

158. Chernausek, S. D., & Turner, R. (1989). Attenuation of spontaneous, nocturnal growth hormone secretion in children with hypothyroidism and its correlation with plasma insulin-like growth factor I concentrations. *The Journal of Pediatrics*, *114*(6), 968-972.

159. Lakatos, P., Foldes, J., Nagy, Z., Takacs, I., Speer, G., Horvath, C., … Stern, P. H. (2000). Serum Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins, and Bone Mineral Content in Hyperthyroidism. *Thyroid*, *10*(5), 417-423.

160. Inukai, T., Takanashi, K., Takabayashi, K., et al. (1999). Thyroid hormone modulates insulin-like growth factor-1 [IFG-1] and IGF-binding protein-3, without mediation by growth hormone, inpatients with autoimmune thyroid diseases. Horm Metab Res, 20, 213-216. (t.y.).

161. Gafni, R. I., Weise, M., Robrecht, D. T., Meyers, J. L., Barnes, K. M., De-Levi, S., & Baron, J. (2001). Catch-Up Growth Is Associated with Delayed Senescence of the Growth Plate in Rabbits. *Pediatric Research*, *50*(5), 618-623.

162. Marino, R., Hegde, A., Barnes, K. M., Schrier, L., Emons, J. A., Nilsson, O., & Baron, J. (2008). Catch-Up Growth after Hypothyroidism Is Caused by Delayed Growth Plate Senescence. *Endocrinology*, *149*(4), 1820-1828.

163. Boersma, B., Otten, B. J., Stoelinga, G. B. A., & Wit, J. M. (1996). Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *European Journal of Pediatrics*, *155*(5), 362-367.

164. Segni, M., Leonardi, E., Mazzoncini, B., Pucarelli, I., & Pasquino, A. M. (1999). Special Features of Graves' Disease in Early Childhood. *Thyroid*, *9*(9), 871-877.

165. Hulse, J. A. (1984). Outcome for congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*, *59*(1), 23-29.

166. T., A., De, V., & M.A. Bedair, E. S. (2013). Congenital Hypothyroidism: Effects on Linear Growth, Catch- Up Growth, GH-IGF-I Axis and Bones. Içinde E. Potlukova (Ed.), *Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development*. InTech.

167. Soliman, A. T., & Awwa, A. (2011). Catch-up growth role of GH-IGF-I and thyroxine. Victor R. Preedy ed., Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. Chapter V, New York: Springer, 935-965. (t.y.).

168. Heidari, Z., Feizi, A., Hashemipour, M., Kelishadi, R., & Amini, M. (2016). Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables—a comprehensive longitudinal study. *Endocrine*, *54*(2), 448-459.

169. Hemati, Z., Hashemipour, M., Hovsepian, S., Mansourian, M., Zandieh, M., Ahmadian, M., … Kelishadi, R. (2019). Congenital hypothyroidism in different cities of the Isfahan province: A descriptive retrospective study. *Journal of Education and Health Promotion*, *8*, 137.

170. Yanmaz, S. Y., Ünal, E., Taş, F. F., Yildirim, R., & Haspolat, Y. K. (2019). Konjenital Hipotiroidi Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Güncel Pediatri*, *17*(3), 412-423.

171. Ghaemmaghami, P., Ayatollahi, S. M. T., Alinejad, V., & Haem, E. (2015). Longitudinal standards for growth velocity of infants from birth to 4 years born in West Azerbaijan Province of northwest Iran. *Epidemiology and Health*, *37*, e2015029.

172. Dalili, S., Rezvani, S. M., Dalili, H., Mohtasham Amiri, Z., Mohammadi, H., Abrisham Kesh, S., … Gholamnezhad, H. (2014). Congenital hypothyroidism: etiology and growth-development outcome. *Acta Medica Iranica*, *52*(10), 752-756.

173. Tamam, M., Adalet, I., Bakır, B., Türkmen, C., Darendeliler, F., Baş, F., … Kuyumcu, S. (2009). Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatrics International*, *51*(4), 464-468.

174. Hashemipour, M., Hovsepian, S., Kelishadi, R., Iranpour, R., Hadian, R., Haghighi, S., … Amini, M. (2009). Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan–Iran. *Journal of Medical Screening*, *16*(1), 11-16.

175. van Tijn, D. A., de Vijlder, J. J. M., Verbeeten, B., Verkerk, P. H., & Vulsma, T. (2005). Neonatal Detection of Congenital Hypothyroidism of Central Origin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(6), 3350-3359.

176. Soliman, A. T., Azzam, S., Elawwa, A., Saleem, W., & Sabt, A. (2012). Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(4), 565-568.

177. Donbaloğlu, Z., Çetinkaya, S., Aycan, Z., Karacan Küçükali, G., Şakar, M., & Savaş-Erdeve, Ş. (2022). Evaluation of permanent and transient congenital hypothyroidism in cases referred from National Neonatal Screening Program. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *58*(8), 1431-1438

178. Özgen, T., ÇiZmeci, N., Adal, E., Önal, H., & Sarikaya, S. (t.y.). Konjenital Hipotiroidizm Tedavisinde İzlemin, 3.

179. Donbaloğlu, Z., Savaş-Erdeve, Ş., Çetinkaya, S., & Aycan, Z. (2019). Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *11*(3), 240-246.

180. Adachi, M., Asakura, Y., & Tachibana, K. (2003). Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatrica*, *92*(6), 698-703.

181. Yang, R., Zhu, Z., Zhou, X., & Zhao, Z. (2005). Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, *6*(12), 1206-1209.

182. Hashemipour, M., Dehkordi, E. H., Hovsepian, S., Amini, M., & Hosseiny, L. (2010). Outcome of congenitally hypothyroid screening program in isfahan: iran from prevention to treatment. *International Journal of Preventive Medicine*, *1*(2), 92-97.

183. khazaei, Z., Goodarzi, E., Ghaderi, E., Khazaei, S., Alikhani, A., Ghavi, S., … Nili, S. (2017). The Prevalence of Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Infants of Kurdistan Province, Iran (2006-2014). *International Journal of Pediatrics*, *5*(2).

184. Alawneh, H. (2014). Incidence of congenital hypothyroidism in Jordan. *Menoufia Medical Journal*, *27*(2), 503.

185. Miyamoto, N., Tsuji, M., Imataki, T., Nagamachi, N., Hirose, S., & Hamada, Y. (1991). Influence of Mode of Delivery on Fetal Pituitary-Thyroid Axis. *Pediatrics International*, *33*(3), 363-368.

186. Hashemipour, M., Amini, M., Talaie, M., Kelishadi, R., Hovespian, S., Iranpour, R., … Khatibi, K. H. (2007). Parental consanguinity among parents of neonates with congenital hypothyroidism in Isfahan. *EMHJ - Eastern Mediterranean Health Journal, 13 (3), 567-574, 2007*. Geliş tarihi gönderen

187. Glorieux, J., Desjardins, M., Letarte, J., Morissette, J., & Dussault, J. H. (1988). Useful Parameters To Predict the Eventual Mental Outcome of Hypothyroid Children. *Pediatric Research*, *24*(1), 6-8.

188. Heyerdahl, S., Kase, B. F., & Lie, S. O. (1991). Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *The Journal of Pediatrics*, *118*(6), 850-857.

189. Selva, K. A., Harper, A., Downs, A., Blasco, P. A., & LaFranchi, S. H. (2005). Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of Initial T4 Dose and Time to Reach Target T4 and TSH. *The Journal of Pediatrics*, *147*(6), 775-780.

190. Rovet, J., & Daneman, D. (2003). Congenital Hypothyroidism: A Review of Current Diagnostic and Treatment Practices in Relation to Neuropsychologic Outcome. *Pediatric Drugs*, *5*(3), 141-149.

191. Hrytsiuk, I., Gilbert, R., Logan, S., Pindoria, S., & Brook, C. G. D. (2002). Starting Dose of Levothyroxine for the Treatment of Congenital Hypothyroidism: A Systematic Review. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *156*(5), 485.

192. Salerno, M., Militerni, R., Bravaccio, C., Micillo, M., Capalbo, D., Di Maio, S., & Tenore, A. (2002). Effect of Different Starting Doses of

Levothyroxine on Growth and Intellectual Outcome at Four Years of Age in Congenital Hypothyroidism. *Thyroid*, *12*(1), 45-52.

193. Van Vliet, G. (2001). Treatment of congenital hypothyroidism. *The Lancet*, *358*(9276), 86-87.

194. Silva, L. O., Dias, V. M. A., Silva, I. N., & Chagas, A. J. (2005). Hipotiroidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *49*(4), 521-528

195. Işıklar GF: Orta karadeniz bölgesindeki güncel iyot durumunun geçici konjenital hipotiroidi sıklığı üzerinden değerlendirilmesi T.C Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Samsun, 2013. (t.y.).

196. Grant, D. B. (1994). Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*, *70*(6), 464-468.

197. Salerno, M., Micillo, M., Maio, S. D., Capalbo, D., Ferri, P., Lettiero, T., & Tenore, A. (2001). Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *European Journal of Endocrinology*, *145*(4), 377-383.

198. Kreisner, E., Camargo-Neto, E., Maia, C. R., & Gross, J. L. (2003). Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism: *Permanent primary congenital hypothyroidism*. *Clinical Endocrinology*, *59*(3), 361-365.

199. Clerc, J., Monpeyssen, H., Chevalier, A., Amegassi, F., Rodrigue, D., Leger, F. A., & Richard, B. (2008). Scintigraphic Imaging of Paediatric Thyroid Dysfunction. *Hormone Research in Paediatrics*, *70*(1), 1-13.

200. Okamura, K., Sato, K., Ikenoue, H., Yoshinari, M., Nakagawa, M., Kuroda, T., & Fujishima, M. (1988). Reevaluation of the Thyroidal Radioactive Iodine Uptake Test, With Special Reference to Reversible Primary Hypothyroidism With Elevated Thyroid Radioiodine Uptake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *67*(4), 720-726.

201. Briët, J. M., van Wassenaer, A. G., Dekker, F. W., de Vijlder, J. J. M., van Baar, A., & Kok, J. H. (2001). Neonatal Thyroxine Supplementation in Very Preterm Children: Developmental Outcome Evaluated at Early School Age. *Pediatrics*, *107*(4), 712-718.

202. Rovet, J. F., & Ehrlich, R. M. (1995). Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, *126*(3), 380-386.

203. Dorreh, F., Chaijan, P. Y., Javaheri, J., & Zeinalzadeh, A. H. (2014). Epidemiology of Congenital Hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 105-110.

204. Hashemipour, M., Ghasemi, M., Hovsepian, S., Heiydari, K., Sajadi, A., Hadian, R., … Dalvi, M. (2013). Prevalence of permanent congenital hypothyroidism in isfahan-iran. *International Journal of Preventive Medicine*, *4*(12), 1365-1370.