



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI OLGULARIN  
BAŞVURU VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Emine Saliha CEYLAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Emine ÇAMTOSUN**

**MALATYA-2022**



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI OLGULARIN  
BAŞVURU VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Emine Saliha CEYLAN**

**ORCID NUMARASI: 0000-0002-4775-9503**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Emine ÇAMTOSUN**

**MALATYA-2022**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Tiroid Bezinin Yapısı ve Embriyonik Gelişimi .....	2
2.2.Konjenital Hipotiroidi.....	3
2.2.1.Tanım .....	3
2.2.2.Epidemiyoloji.....	3
2.2.3.Etyoloji.....	4
2.2.4.Genel Semptom ve Belirtiler .....	10
2.2.5.Tanı .....	11
2.2.6.Tedavi, Takip ve Prognoz:.....	12
2.2.7.Konjenital Hipotiroidi Tarama Yöntemi.....	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1.Yöntem.....	16
3.2.İstatistiksel Analiz.....	18
4.1.Aşık Hipotiroidi ile İzole TSH Yüksekliği Gruplarının Karşılaştırılması.....	23
4.2.Kalıcı Konjenital Hipotiroidi ile Geçici Konjenital Hipotiroidili Hastaların Karşılaştırılması .....	25
5.TARTIŞMA .....	29
6. SONUÇ .....	36



## TEŐEKKÜR

Tezimin her aŐamasında deneyim ve bilgisini benimle paylaŐan, desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Doç. Dr. Emine Çamtosun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. CemŐit Karakurt baŐta olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimin zorlu sürecinde gece gündüz omuz omuza beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım özellikle Dr. Merve Aladağ, Dr. YeŐim Demirkıran Öztürk, Dr. Sümeyra Gökalp'a,

Hayatım boyunca her zaman maddi manevi desteğini esirgemeyen ve daima yanımda olan, her zaman doğru yolu göstermekte gereken özeni gösteren kızları olmaktan gurur duyduğum ve örnek aldığım canım babam Metin Ceylan ve canım annem Gülizar Ceylan 'a,

Ayrıca değerli abim Ahmet Faruk Ceylan ve ailesi ile kardeŐlerim Fatma Sena Ceylan ve Fethullah Ceylan'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Saliha Ceylan

Malatya

2022

## ÖZET

### Primer Konjenital Hipotiroidi Tanılı Olguların

#### Başvuru ve İzlem Özelliklerinin Geriye Dönük Değerlendirilmesi

**Amaç:** Yenidoğan döneminin sık endokrinolojik sorunlarından biri olan konjenital hipotiroidi (KH) geçici veya kalıcı seyir gösterebilmektedir. Geçici KH vakalarının erken saptanabilmesi gereksiz izlem ve tedavinin maliyetlerini azaltabilir. Çalışmamızda, hastanemizde izlediğimiz primer KH tanılı hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve tedavi özelliklerini inceleyerek geçici KH'yi öngördürücü faktörleri belirlemeyi amaçladık.

**Gereç-Yöntem:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde 2008-2018 döneminde primer KH tanısı alan 129 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru ve izlemdeki klinik, laboratuvar, görüntüleme, tedavi özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Aşikar hipotiroidili hastalar ile izole TSH yüksekliği olanlar, kalıcı KH'li hastalar ile geçici KH'li olanlar; başlangıç klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri ve izlemdeki tedavi özellikleri açılarından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 65'i (%50,4) kız, 64'ü (%49,6) erkekti, yaş ortalamaları  $1,04 \pm 1,22$  (0,1-5,9) aydı. Olguların 11'inde (%8,5) disgenezi bulguları saptandı. Hastaların 44'ü (%34,1) kalıcı KH, 85'i (%65,9) geçici KH tanıları aldı. Kalıcı KH grubunun tanı yaşı ortalaması, kız /erkek cinsiyet dağılımı, başlangıç sT4, TSH değerleri ve başlangıç tedavi dozları geçici KH'li grup ile benzerdi. Kalıcı KH'li grubun 6. ay 1. yıl 2. yıl, 3. yıl ortalama ilaç dozları geçici KH ye göre anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde ilaç dozlarının optimal kesim noktaları sırasıyla  $\leq 2,08$ ,  $\leq 1,7$ ,  $\leq 2,17$ ,  $\leq 1,9$  mcg/kg/gün şeklinde tespit edildi. Disgenezi olan kalıcı grupta, olmayana göre başvuru sT4 değeri anlamlı şekilde düşük ( $p=0,005$ ), TSH değeri ve izlemdeki tedavi dozları ise anlamlı şekilde yüksekti.

**Sonuçlar:** Geçici KH'li hastaların takiplerdeki ilaç dozları kalıcı grubuna göre anlamlı olarak düşük seyretmektedir ve altı aydan sonra 2 mcg/kg/gün'ün altındaki dozlar olguda geçici hipotiroidi olabileceğini işaret edebilir.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital hipotiroidi, kalıcı, geçici

## ABSTRACT

### **Retrospective Evaluation of Application and Follow-up Characteristics of Cases Diagnosed with Primary Congenital Hypothyroidism**

**Objective:** Congenital hypothyroidism (CH), which is one of the most common endocrinological problems of the neonatal period, can have a transient or permanent course. Early detection of transient CH cases can reduce the costs of unnecessary follow-up and treatment. In our study, we aimed to determine the predictive factors for transient CH by examining the clinical, laboratory, imaging, and treatment characteristics of patients with primary CH that we followed in our hospital.

**Materials-Methods:** 129 patients diagnosed with primary CH between 2008 and 2018 in the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of İnönü University Faculty of Medicine were included in the study. The clinical, laboratory, imaging, and treatment characteristics of the patients at admission and during follow-up were reviewed retrospectively. Patients with overt hypothyroidism and isolated TSH elevation, patients with permanent CH, and those with transient CH; were compared in terms of initial clinical, laboratory, treatment features, and follow-up treatment characteristics.

**Results:** 65 (50.4%) of the patients were female and 64 (49.6%) were male, the mean age was  $1.04 \pm 1.22$  (0.1-5.9) months. Dysgenesis findings were found in 11 (8.5%) of the cases. 44 (34.1%) of the patients were diagnosed with permanent CH, and 85 (65.9%) with transient CH. The mean age at diagnosis, male/female gender distribution, initial fT4, TSH values, and initial treatment doses in the permanent CH group were similar to the group with transient CH. The mean drug doses of the group with permanent CH at the 6th month, 1st year, 2nd year, and 3rd year were significantly higher than the transient CH ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). In the ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis, the optimal cut-off points of drug doses were determined as  $\leq 2.08$ ,  $\leq 1.7$ ,  $\leq 2.17$ , and  $\leq 1.9$  mcg/kg/day, respectively. In the permanent group with dysgenesis, the fT4 value at admission was significantly lower ( $p=0.005$ ), and the TSH value and the treatment doses in the follow-up were significantly higher.

**Results:** The drug doses of patients with transient CH in the follow-ups are significantly lower than the permanent group, and doses below 2 mcg/kg/day after six months may indicate that the patient may have transient hypothyroidism.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism, permanent, transient

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Anti TPO</b>	: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
<b>ATG</b>	: Anti Troglobulin Antikor
<b>DIT</b>	: Diiyodotiroozin
<b>EAA</b>	: Eğri Altında Kalan Alan
<b>HPT</b>	: Hipotalamus -hipofiz-talamus eksen
<b>KH</b>	: Konjenital Hipotiroidi
<b>LT4</b>	: Levotiroksin
<b>MIT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>PDS</b>	: Pendrin Kodlayan Gen
<b>PHP</b>	: Psödohipoparatiroidi
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>SDS</b>	:Standart Sapma Skoru
<b>sT4</b>	: Serbest Tetraiyodotironin
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>TBG</b>	: Tetraiyodotironin Bağlayıcı Globulin
<b>TPO</b>	: Tiroid Peroksidaz
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TRBAb</b>	: TSH Reseptör Blokan Antikor

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Tiroit sintigrafi incelemesinde sublingual ektopik tiroid bezinde aktivite tutulumu .....	6
Şekil 2.2. Konjenital hipotiroidi tarama sonucu yönetimi .....	14
Şekil 4.1. Hastaların ultrasonografi görüntülemelerine göre dağılımları .....	21
Şekil 4.2. Tiroit hormon düzeylerinin tedavi başlangıcı ve takibindeki zamana göre değişimi .....	22
Şekil 4.3. Başlangıç ve izlemdeki tedavi dozlarının zaman göre değişimi .....	22
Şekil 4.4. Aşık hipotiroidi ve izole TSH yüksekliği tanılı hastaların demografik verileri, sT4 ve TSH değerleri ve başlangıç ilaç dozuna göre karşılaştırılması .....	24
Şekil 4.5. Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi gruplarının 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl ilaç dozlarının karşılaştırılması .....	27

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi (11) .....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Yaşa göre konjenital hipotiroidi semptomları (55).....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Tanı Anındaki Antropometrik Özellikleri.....	19
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların tanı anındaki sT4 ve TSH değerleri.....	20
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların tiroid ultrasonografi sonuçları .....	20
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların başlangıç ve izlemdeki tedavi dozları .....	21
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların tedavi altındayken kontrollerde bakılan sT4 ve TSH değerleri... 21	
<b>Tablo 4.6.</b> Aşık ar hipotiroidi ve izole TSH yüksekliği tanılı hastaların demografik verileri, sT4 ve TSH değerleri ve başlangıç ilaç dozuna göre karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 4.7.</b> Aşık ar ve izole TSH yüksekliği gruplarının izlemde verilen ilaç dozları, tedavi ve takip süreleri açılarından karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 4.8.</b> Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi gruplarının demografik özellikler, laboratuvar verileri, tedavi dozları ve takip süresi açılarından karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 4.9.</b> Kalıcı Ve Geçici Konjenital Hipotiroidi Gruplarının Ayrımında Kullanılabilecek Tedavi Doz Kesme Noktaları Ve Bunların Duyarlılık İle Özgüllük Değerleri.....	28

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH) önlenebilir zeka geriliği nedenidir ve yenidoğan döneminin en sık görülen endokrinolojik hastalığıdır. Tedavide gecikme olması halinde geri dönüşümsüz nörolojik patolojilere sebep olacağı bilinmektedir ve erken tanı önemlidir. Bu yüzden tarama testi yapılması hastalığın hızlı tanınmasında yardımcı olmaktadır.

Hastalığın genel insidansı, farklı etnik kökenler arasında dünya çapında farklılıklarla birlikte 3.000-4.000 canlı doğumda bir civarındadır. Konjenital hipotiroidi tanısı için serum serbest tetraiyodotironin (sT4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerine bakılır. Düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyi ile primer KH tanısı konulur ve nedenini aydınlatmak için ek tetkikler planlanır. Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici KH olarak iki önemli gruptan oluşmaktadır. Kalıcı KH; primer, santral ve periferik hipotiroidi olarak sınıflandırılır. Kalıcı KH'nin en yaygın nedeni tiroid disgenezisidir (aplazi, hipoplazi, ektopi). Geçici KH'de ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik saptanır ancak tipik olarak hayatın ilk ayları ve yıllarında tiroid hormon üretimi normalleşir. Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalar nörolojik gelişiminde aksaklık olmaması için tedavi hızlıca başlanmalıdır. Tedavide asıl hedef, tiroid hormon düzeylerini en kısa sürede normal sınırlara gelmesini sağlamak, klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidiyi oluşturmak, böylece hastanın olağan nörolojik gelişimini ile büyümesini sağlamaktır. Aklımıza gelecek ilk ilaç oral levotiroksindir (LT4) ve LT4 tedavisinin hem dozu hem de zamanlaması nörolojik prognoz açısından kritiktir (1).

Çalışmamızın amacı kliniğimizde Primer Konjenital Hipotiroidi tanısıyla izlenen çocuk hastaların başvuru ve izlemdeki klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi, hastaların etiyolojik dağılımlarının, kalıcı ve geçici hipotiroidi oranlarının belirlenmesi, varsa geçici KH'yi öngördürücü faktörlerin belirlenmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tiroid Bezinin Yapısı ve Embriyonik Gelişimi

Tiroid bezi, trakeanın hemen önünde yer alan, damarlanma açısından zengin bir iç salgı bezidir. Sağ lob, sol lob ve istmus olmak üzere üç bölümden oluşur. Nadir de olsa isthmus olmayabilir. İstmustan veya tiroid loblarından birinden (sıklıkla sol lobdan) hyoid kemiğe doğru bir embriyonik kalıntı uzanabilir, buna piramidal lob adı verilir. İstmus trakeanın ön yüzünde 1.ve 2. halkaları arasında yer alır.

Tiroid bezi intrauterin 4. haftada farinks taban epitelinde kalınlaşma ve divertikül oluşumu şeklinde gelişmeye başlar. Oluşan tiroid dokusu 4-7 haftada aşağı doğru trakea önüne inmek üzere bir kanal (tiroglossal kanal) boyunca göç etmeye başlar (migrasyon). 7. haftada trakea önündeki lokalizasyonuna iner. 8-9. haftalarda sağ-sol loblar ve istmus, normal görünümünü kazanır. Tiroglossal kanal, tiroid dokusunun inişi tamamlandıktan sonra (gebeliğin 7-8. haftası) kaybolur. Tiroidin köken aldığı ilk bölge, daha sonra dilin ön 2/3 ile arka 1/3 birleşiminde küçük bir çöküntü şeklinde olan foramen çekumu oluşturur. Kanalin en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması piramidal lobu oluşturur.

İntaruterin 10-11. haftada fetüsün tiroid bezi tiroid hormon sentezlemeye başlar Bununla birlikte başlangıçta tiroid hormon üretimi klinik öneme ulaşmayacak kadar az miktardadır(2).

Fetal tiroid bezindeki tiroid hormon sentezi gebeliğin yaklaşık 18. haftasından itibaren term bebek düzeyine yaklaşır. Dolayısıyla intrauterin 18. haftaya kadar fetüs için tiroid hormonlarının ana kaynağı anneden plasenta yoluyla geçen tiroid hormonudur.

Özellikle gebeliğin ilk üç ayında daha önemli olmakla birlikte gebeliğin başından sonuna kadar annenin tiroid hormonlarının normal düzeylerde olması, fetüsün ilerleyen zamanlarda fiziksel ve nörolojik gelişimi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle gebelik düşünen anneler eğer tiroid problemi varsa gebelik öncesi ve sırasında tiroid hormonlarının takibi yapması gerekmektedir (2).

Tiroid hormonları (tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)) tiroid bezinde, ön hipofiz tarafından sentezlenen tiroid uyarıcı hormon (TSH) etkisiyle, tirozin aminoasitinden üretilir. TSH, hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından düzenlenir. Bu düzenleme yoluna hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini denir (1).

T3 ve T4, tiroid bezi tarafından salgılanır, fakat dolaşımdaki T3'ün çoğu, T4'ün periferik dokularda deiyodinasyonu ile üretilir (1).

T4'ün T3'e deiyodasyonu, iyodotironin deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. T4 ve T3, negatif geri bildirim ile TRH salgılanmasını engelleyerek hem doğrudan hem de dolaylı olarak TSH salgılanmasını engeller. TSH salınımını engelleyen diğer faktörler glukokortikoidler, somatostatin ve dopamindir. Dolaşımdaki hem T4 hem de T3 hormonu, T4 bağlayıcı globulin (TBG) dahil olmak üzere serum proteinlerine sıkıca tutunur. T4'ün (%0,02) ve T3'ün (%0,3) sadece çok az bir kısmı dolaşımda proteinlere bağlanmaz, biyolojik olarak aktif olan form bunlardır ve serbest T4, serbest T3 olarak adlandırılırlar (1).

## **2.2.Konjenital Hipotiroidi**

### **2.2.1.Tanım**

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının dolaşımda çeşitli nedenlere bağlı olarak yetersiz olması ya da periferik dokularda yanıtın az olması ile oluşan klinik durumdur (3). KH en sık görülen endokrin hastalıktır ve çocuklarda önlenebilir zekâ geriliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Çünkü tiroid hormonları, intrauterin dönemde ve erken bebeklik döneminde normal beyin gelişimi yönünden önemli bir role sahiptir (1) (4).

### **2.2.2.Epidemiyoloji**

Yenidoğan tarama programlarının başlamasından önce, klinik belirtileriyle teşhis edilen KH insidansı 1:7000 ila 1:10000 aralığındaydı (5). 1970'lerin ortalarında yenidoğan taramasının ortaya çıkmasıyla birlikte, insidans 1:4000'e yükseldi. Daha yakın tarihli bir çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansın 1987'de 1:4094'ten 2002'de 1:2372'ye yükseldiğini bildirdi (6). Artan insidansla ayrıca çeşitli faktörlerin (ikiz gebelik, prematürite, gebelik yaşı ileri olması gibi) rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Yenidoğan döneminde ülkemizde 1991-1992 seneleri arasında yapılan çalışmada bakılan 30097 kan örneğinde, KH insidansı 1/2736 olarak tespit edilmiştir (7). Kasım 1995 ile Temmuz 2004 arasında Bursa'da 11.770 yenidoğandan oluşan bir çalışmada KH insidansı 1/2354 olarak bulunmuştur (8).

### 2.2.3.Etyoloji

Konjenital hipotiroidinin ‘kalıcı’ ile ‘geçici’ olmak üzere iki grubu vardır (Tablo 2.1). Kalıcı KH olan bir hastada tiroid hormonlarının sentezinin yetersizliği yaşamı süresince devam eder ve tedavi ömür boyu gerekir. Geçici KH’de ise tiroid hormonlarında yaşamı boyu sürmeyen kısa süreli bir eksiklik vardır. İleriki zamanlarda hormon sentezinin ve salınımının yeterli olması ile tedavi ihtiyacı ortadan kalkar (9, 10). Kalıcı KH primer, sekonder (santral), periferik ve sendromik hipotiroidi isimlerinde dört alt gruptan oluşur.

**Tablo 2.1.** Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi (11)

<p><b>I. KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ</b></p> <p><b>A. Primer Hipotiroidi</b></p> <p><b>1. Tiroid Disjenezi</b> (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiroid agenezisi</li><li>• Tiroid hipoplazisi</li><li>• Ektopik tiroid</li><li>• Tiroid hemijenezi :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ İlişkili mutasyonlar: TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-8</li></ul></li></ul> <p><b>2. Dishormonogenez</b> (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sodyum-iyot simporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)</li><li>• Tiroid peroksidaz bozuklukları</li><li>• Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (DUOX2, DUOX2 gen mutasyonları)</li><li>• Pendrin defekti</li><li>• Tioglobülin sentez defekti</li><li>• İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)</li></ul> <p><b>3. TSH Bağlanması veya Sinyal Direnci</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• TSH reseptör defekti</li><li>• G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi</li></ul> <p><b>B. Santral (sekonder) Hipotiroidi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İzole TSH eksikliği<ul style="list-style-type: none"><li>-TSH beta subunit gen mutasyonu</li></ul></li><li>• TRH eksikliği<ul style="list-style-type: none"><li>-İzole TRH eksikliği</li><li>-Hipotalamik displazi</li><li>-Hipotalamik lezyon (hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu)</li></ul></li><li>• TRH direnci<ul style="list-style-type: none"><li>-TRH reseptör gen mutasyonu</li></ul></li><li>• Pituiter gelişim veya fonksiyon ile ilişkili transkripsiyon faktör eksikliğine bağlı hipotiroidi<ul style="list-style-type: none"><li>-HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları</li></ul></li></ul>	<p><b>C. Periferik Hipotiroidi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiroid hormon direnci<ul style="list-style-type: none"><li>-Tiroid hormon beta reseptör mutasyonu</li><li>-Tiroid hormon alfa reseptör mutasyonu</li></ul></li><li>• Tiroid hormon transport bozuklukları<ul style="list-style-type: none"><li>Allan-Herndon-Dudley Sendromu (monokarboksilaz transporter 8 gen mutasyonu)</li></ul></li></ul> <p><b>D. Sendromik Hipotiroidi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pendred Sendromu -Pendrin gen mutasyonu: hipotiroidi, sağırılık, guatr</li><li>• Bamfort-Lazarus Sendromu -TTF-2 mutasyonu: hipotiroidi, yarık damak, dikensi saç</li><li>• Ektodermal displazi -Hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskinezi</li><li>• Hipotiroidi -Dismorfizm, postaksiyel polidaktili, intellektüel defisit</li><li>• Benign korea -Hipotiroidi</li><li>• Koreoatetoz -NKX2.1/TTF-1 gen mutasyonu: hipotiroidi, neonatal respiratuvar distres</li><li>• Obezite-kolit -Hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik</li></ul> <p><b>II. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İyot eksikliği (maternal veya neonatal)</li><li>• İyot yüklenmesi (maternal veya neonatal)</li><li>• Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikolar</li><li>• Maternal antitiroid ilaç kullanımı</li><li>• Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjoendotelyoma</li><li>• THOX2 veya DUOX2 genlerinin heterozigot mutasyonları</li></ul>
---	--

Primer hipotiroidiye sebep olan nedenler tiroid bezi gelişimsel bozuklukları, tiroid hormon sentezi sırasındaki bozukluklar ve TSH reseptör ve post-reseptör defektleridir. TRH üretim ve sinyalizasyonundaki bozukluklar ile TSH üretim defektleri ise sekonder (santral) hipotiroidiye neden olur. Periferik hipotiroidiyi ise tiroid hormon direnci ile tiroid hormonunun transport bozuklukları sebepleri oluşturmaktadır. Hipotiroidi ve belirli gen mutasyonlarının, sendromik görünüm ile anomalilerin beraberinde olduğu durumlar ise sendromik hipotiroidi grubu oluşturur (9, 10).

### **2.2.3.1.Kalıcı Konjenital Hipotiroidi**

#### **2.2.3.1.1.Primer Konjenital Hipotiroidi**

##### **2.2.3.1.1.1.Tiroid Disgenezi**

Embriyonik gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı tiroid bezinde meydana gelen duruma denir. Yaklaşık 1:4500 sıklıkta görülmektedir. Kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülür (12). Türkiye’de ise sıklığı 1:3517 olarak bulunan bir çalışma bildirilmiştir (13).

Tiroid disgenezi; tiroid agenezisi, hipoplazisi ve ektopik tiroid olmak üzere üç ana gruptan oluşmaktadır. En sık görülen alt grup ektopik tiroid bezidir ve disgenezi grubunun yaklaşık %40-60’ını kapsamaktadır (14), kızlarda erkeklerden yaklaşık iki kat fazladır (15). Ektopik tiroid, embriyonik gelişim esnasında göçünün tamamlanamamasından dolayı tiroid bezinin anatomik yerinden başka bir yere lokalize olmasıdır. Genellikle bu olguların tiroidin kalıntı dokusu dil kökünden başlayarak tiroglossal kanal uzunluğunca o bölgede lokalize olur (16, 17).

Sublingual yerleşim daha çok olup nadir olarak lingual, suprainfrahyoid, intratrakeal hatta üst mediasten, aortik arkın yakını, perikardiyum içi ve interventriküler septumda da bulunabilir(18). Tiroid hemigenezisinde tiroidin tek bir lobu gelişmiş olup, diğeri yoktur ve vakaların %80’ inde ise sol lob bulunmamaktadır (19).Tiroid hipoplazisi ise tiroid yapısının küçük olması ve işlevce yetersiz olmasıdır. Tiroid bezinin ultrasonografi görüntüleme veya sintigrafi incelenmesiyle tanı konulur.

Tiroid disgenezileri vakaları daha çok sporadiktir. Yakın zaman yapılan çalışmalarda hastalarda %2’sinin TTF-1, TTF-2, NKX2.5 ve PAX-8 genlerindeki mutasyon nedeniyle oluşan ailevi kalıtım tespit edilmiştir (19-21). Bahsedilen genlerin

görevi tiroid embriyogenezi sağlayan ile tiroid bez fonksiyonu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlamaktır (17).

1-TTF1: Mutasyonu olması halinde konjenital hipotiroidi, respiratuvar distres ve ataksi görülmektedir (22, 23).Ek olarak yakın dönemde yapılan çalışmalarda KH ile Benign koreanın birlikte görülmesinin bu mutasyon ile ilişkisi de bildirilmiştir (20, 23).

2- TTF2: Homozigot yanlış anlamli mutasyonu Bamfort-Lazarus sendromu olarak bilinen tiroid disgenezi, koanal atrezi, yarık damak ve dikensi saç ile karakterize bir sendromik bir hastalığa neden olmaktadır (24, 25).

3-NKX2.5: Kardiyak dokuda eksprese olan bu gendeki mutasyon kardiyak malformasyonlar ile birlikte olan konjenital hipotiroidili mutasyonlarının nedeni olarak düşünülür (26).

4- PAX-8: Mezonefroz, üreterik çıkıntı ve tiroidde eksprese olan bu gende mutasyon olması sonucu tiroid disgenezisi, böbrek ve üreteral malformasyonlar görülebilmektedir (27).



**Şekil 2.1.** Tiroit sintigrafi incelemesinde sublingual ektopik tiroid bezinde aktivite tutulumu

#### **2.2.3.1.1.2.Tiroid Dishormonogenezi**

Tiroid hormonu sentez ve/veya sekresyon esnasında doğumsal defektlere bağlı tiroid dishormonogenezi görülür. Genellikle otozomal resesif kalıtım gösteren primer

KH'li olguların yaklaşık %10-15 ini oluşturur. Tiroid bezi olağan anatomik bölgesinde normal veya artmış boyutta izlenir (9, 28-30).

Tiroid hormon sentez ve salınımının her bir basamağında herediter bozukluk tespit edilmiştir. Bunlardan en sık görüleni ise tiroid peroksidaz aktivitesindeki defektir (31).

#### **2.2.3.1.1.2.1. İyot Transport Defekti**

Tiroid hormon biyosentezinin ilk basamağı iyodun plazmadan tiroid follikül hücrelerinin sitozolüne taşınmasıdır. Sitozole iyodu taşımayı sağlayan proteini kodlayan gendeki (SECISBP2) mutasyona bağlı olur. Nadir görülen bu mutasyon otozomal resesiftir (30).

#### **2.2.3.1.1.2.2. Tiroid Peroksidaz Defekti**

Tiroid follikül hücreleri içinde yoğunlaştırılan iyot kısa sürede organik iyot hâline dönüştürülür. İki basamaklı olan bu durumun birinci basamağı iyodun oksidasyonu, ikinci basamağı ise tiroglobuline bağlı tirozinin iyotlanması (organifikasyon) olarak bilinir. Basamaklarda aktive gösteren enzim, tiroid peroksidaz enzimidir. Bu enzim hidrojen peroksit kullanarak organifikasyonu yapmaktadır. Tiroid folikül hücresi membranının apikal yüzünde bulunan, bir glikoprotein olan tiroid peroksidaz 2. kromozomda yer alan genler tarafından kodlanır. Bu gendeki mutasyonlar sonucu tiroid peroksidazın tamamen yokluğu veya anormal fonksiyonu görülür. Tiroid hormon sentezindeki bozukluklardan en çok bilinen şeklidir (30).

#### **2.2.3.1.1.2.3. Pendrin Defekti**

Otozomal resesif kalıtılan Pendred Sendromu; hipotiroidi, guatr ile sağrlık bulguları olan sendromdur. Yedinci kromozom üzerinde bulunan Pendrin kodlayan gendeki (PDS) mutasyon neden olmaktadır. Pendrin, kohleada ve tiroid bezinde iyot transportunda rol alan bir transmembran proteindir. Proteindeki defekt ile iyot organifikasyonu bozukluğu olur. Gendeki fonksiyon kaybı düzeyi ile hastada iyot eksikliği durumu hipotiroidi şiddetini belirler (32).

#### **2.2.3.1.1.2.4 Tiroglobülin Sentez Defekti**

Tiroglobülin sentezini sağlayan gen; 8. kromozomda (8q24) bulunan, 42 ekzon içeren 300-kilobazlık tek kopya gendir. Bu gende bulunan mutasyonlar tiroglobulin

yokluğuna ya da fonksiyonunda patolojiye neden olmaktadır. Tiroglobulin değeri ölçülemez. Yenidoğan bebeklerde 1/80.000-1/100.000 civarında olduğu bilinmektedir (33).

#### **2.2.3.1.1.2.5 Deiyodinasyon Defekti**

Kromozom 6 (6q24-25) da yer alan genle kodlanan Tip 1 deiyodinaz enzim (DEHAL1) eksikliğinde monoiyodotirozin (MIT) ile diiyodotirozin (DIT) deiyodize olamadıkları için dolaşıma katılarak idrarda atılımı olur. Bundan dolayı iyot eksikliği, guatr ile hipotiroidi görülür. Çevre dokularında ve tiroid dokusunda bulunan bu enzim, tek tek ya da her iki dokuda beraber eksikliği görülebilir (34, 35).

#### **2.2.3.1.2.Santral Konjenital Hipotiroidi**

Tiroid bezinin TSH ile yetersiz uyarılmasına bağlı görülen hipotiroidi durumudur. Hipofiz veya hipotalamusu doğuştan(genetik) ya da sonradan etkileyen (tümör (özellikle kraniofaranjiyom), granümatöz hastalık, kafa ışınlaması, enfeksiyon (menenjit), cerrahi veya travma vb.) patolojilere bağlı olabilir. (36). Santral KH ye neden olan genetik defektlerden X'e bağlı olarak geçen IGSF1 mutasyonu, izole konjenital santral hipotiroidinin en sık nedenidir (37). Santral KH daha sık olarak multipl hipofizer hormon eksikliği ile birlikte dir. Örneğin PROP1 gen mutasyonu multipl hipofizer hormon eksikliğinin sık nedenidir (38).

#### **2.2.3.2.Geçici Primer KH**

Yaşamın ilk zamanları olan yenidoğanlarda, serum T4 düzeyi düşük ile serum TSH düzeyinin yüksek tespit edilmesi, ilerleyen hafta ya da aylarda tiroid fonksiyonlarının normal hâle gelmesine geçici hipotiroidi denir (39). Avrupa'da geçici primer KH vakaları Kuzey Amerika'daki vakalara göre daha sıktır. Bu hastalığın görülme sıklığı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Fransa'dan bildirilen çalışmada yenidoğan zamanında tanı alan KH'li 79 hastanın %38'i geçici KH olduğu tespit edilmiştir. ABD'de 2013 yılında 72 hastadan oluşan başka çalışmada bu oran %25 olduğu görülmüştür (40-42).

#### **2.2.3.2.1.İyot Eksikliği**

Annelerin genellikle iyot içeriği yetersiz besin almasından dolayı olmaktadır. Avrupa'da bulunan ülkelere doğum öyküsü olan bebeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (12, 40). İyot alımı Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri

incelendiğinde okul öncesi (0-59 ay) çocuklarda günde 90 mcg, gebelerde ise 200 mcg olması gerektiği bildirilmektedir. Alınması gereken iyot yeterli olmazsa tiroid hormonunun üretiminde problemler görülmektedir. Prematüre bebekler, HPT aksının ve iyot depolarının yetersiz olmasından dolayı iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi için riskli gruptur (43).

#### **2.2.3.2.2. Anne ya da Bebeğin İyoda Maruziyeti**

Geçici konjenital hipotiroidiye iyot eksikliği gibi iyot fazlalığı da neden olabilmektedir. Fazla iyot alımı tiroid hormonları üretimini engel olmaktadır (Wolff-Chaikoff fenomeni). Sonuç olarak TSH yükselir ve T4 geçici olarak azalır. Anne veya bebeğin doğum anında iyotlu antiseptik kullanımı sonrası geçici KH görülebilmektedir. Bu maruziyeti kolaylaştıran durumlar ise bebeklerin ilk aylarında ciltlerinin ince olması ile iyodun ciltten emiliminin daha kolay olmasıdır. Ek olarak gebelik esnasında annenin kontrast maddelerle, ilaç veya gıdalarla iyoda maruziyet sonrasında da geçici KH görülebilir (44, 45).

İyot yüklenme durumu ise, tuzlarda mevcut olan iyot miktarının fazla olması ve kontrolünün iyi sağlanamadığı zamanlarda daha çok görülebilmektedir. Deniz ürünleri, et, süt gibi iyot açısından zengin olan besinlerin fazla tüketilmesi hâlinde sık olmasa da iyot yüksekliğine neden olabilir. İyot duyarlılığı varlığında anjioödem, ürtiker, anafilaksi, ateş, eklem ağrısı ve lenfadenopati semptomları görebiliriz. Akut iyot zehirlenme varlığında ise karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, siyanoz ve koma görülebilir. İyot alımı yüksek miktarda olduğunda bazen akne ve kaşıntılı lezyonlar da görülebilmektedir (46).

#### **2.2.3.2.3. Maternal TSH Reseptör Blokan Antikorlar**

Geçici doğuştan hipotiroidiye ayrıca maternal TSH reseptör blokan antikorları da (TRBAb) sebep olmaktadır. Görülme sıklığı ortalama 1:100.000' dir. Bu antikorlar TSH' nin etki göstermesine engel olur. Bu antikorların vücuttan tamamen arınması 6 ay boyunca olabilir. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve hipotiroidi tanısı olan annelerin bebeklerinde görülebilir (44).

#### **2.2.3.2.4. Maternal Antitiroid İlaç Kullanımı**

Propiltiourasil veya metimazol kullanan hipertiroidi tanılı annelerin bebeklerinde geçici hipotiroidi görülebilir. Taramada TSH yükseklikleri olduğu için tespit edilebilirler ve bu bebeklere genelde tedavi gerekmez (47-50).

### 2.2.3.2.5. İzole TSH Yüksekliği (Hipertirotropinemi)

Yaşamın erken döneminde TSH yüksek, T4 değerinin normal olması durumudur. Genellikle tedavi gerektirmez ancak bu konuda fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda TSH reseptör geni veya GNAS1 geninin psödohipoparatiroidi (PHP) ile sonuçlanan inaktive edici mutasyonları ve tiroid peroksidaz genindeki (TPO) fonksiyon kaybı mutasyonlarının hipertirotropinemiye yol açtığı bildirilmiştir (51).

### 2.2.3.2.6. Prematürite

Yeterli iyot depolamaması ve de hipofiz hipotalamus aksının tam olarak gelişmemesinden dolayı geçici hipotiroidi preterm bebeklerde daha sık görülür (52).

### 2.2.4. Genel Semptom ve Belirtiler

Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi hastalığına spesifik semptom olmadığından tanı koyması zordur, bundan dolayı tarama programı önem arz etmektedir (53). Tarama programı uygulanmadan önce, yenidoğan döneminde klinik bulgularla hastaların yaklaşık %10'una KH tanısı konulmuştur (7, 54). Konjenital hipotiroidi 'li olgular farklı yaşlarda farklı bulgularla karşımıza gelmektedir (Tablo 1). Tanı geciktikçe klinik bulgular belirginleşmektedir.

**Tablo 2.2.** Yaşa göre konjenital hipotiroidi semptomları (55).

<b>İlk haftada görülen bulgular</b>
Emme güçlüğü Soğuk cilt Geniş arka fontanel ve sütür açıklığı
<b>Birinci ayda ortaya çıkan bulgular</b>
Hipotoni Kuru cilt Uzamış sarılık Kabızlık Kutis marmaratus
<b>İleri dönemdeki bulgular</b>
Kaba yüz görünümü, makroglossi Kaba sesle ağlama, sesli solunum, solunum sıkıntısı Göbek fıtığı, karın gerginliği Büyüme gelişme ve diş çıkarmada gecikme Motor-mental gerilik Kuru cilt

### 2.2.5.Tanı

Konjenital hipotiroidi düşünölen hastalara bakılan sT4 değeriinin düşük olması, TSH değeriinin yüksek olması Primer Konjenital Hipotiroidi tanısı koydurur ve hastaya hızlı bir şekilde tedavi başlanmalıdır. Normal sT4 değeriileri ile serum TSH değeriileri takiplerde ısrarlı yüksek ölçölen duruma ise subklinik hipotiroidi (hipertirotropinemi) denir. Etiyoloji muhtemelen heterojendir ve geçici veya kalıcı bir tiroid anormalliği veya hipotalamik-hipofiz ekseninin gecikmiş olgunlaşmasına bağılı olabilir. Bu durumun tedavi edilmesi hususu tartışmalı olmakla birlikte, hastanın TSH değeri doğum sonrası iki haftadan sonra 10 mU/L üzerinde devam etmesi halinde sıklıkla tedavi verilmesi tercih edilmektedir.

Sıklıkla prematüre bebeklerde görölen, sT4 düzeyinin düşük, TSH düzeyinin normal olması durumu ise hipotiroidinemi olarak bilinir. Hipofiz-hipotalamus aksının tam olarak gelişmemesine ve tiroksin bağılayıcı protein (TBG) eksikliğıne bağılı olduğı düşünölmektedir (39).

Etiyolojiye yönelik serum tiroglobulin düzeyi düşük olması ya da olmaması herhangi bir tiroid dokusunun olmadığını ve tiroid agenezisini düşöndürür. Ancak orta düzeyler KH'nin nedenini ayırt edemeyebilir. Tanıyı aydınlatmada ayrıca idrarda iyot bakılması gerekmektedir. Özellikle endemik guatr veya iyot eksikliğı olan bir bölgede doğan bebeklerde iyot fazlalığı veya eksikliğınden kaynaklanabilecek hipotiroidi durumlarını tespit etmede yardımcıdır. İdrar iyotunun ölçümü, fazla veya eksik durumu tanımlayabilir ve de tedaviye yardımcı olabilir (1).

Tiroid otoantikörlerine bakılması annede otoimmün tiroid hastalık varsa buna bağılı geçici KH olan bebeklerin tanısında faydalı olabilir (1).

Hastalarda etiyolojiye yönelik olarak tiroid dokusu görüntölemeleri kullanılır. Tiroid ultrasonografisi ile hastada bir tiroid bezinin varlığı veya yokluğu, boyutu, ekojenik dokusu ve yapısı incelenebilir. Ancak ektopik tiroid bezini (lingual ve sublingual) görüntölemede güvenilirliği tartışmalıdır. Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin boyutunu ve yerini belirlemek ve ektopik tiroid, tiroid aplazisi veya hipoplaziyi teşhis etmeye yardımcıdır (1).

### 2.2.6.Tedavi, Takip ve Prognoz:

Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastaların tedavisinde asıl amaç; klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid durumu, dolayısıyla normal büyüme ve nörolojik gelişimi sağlamaktır.

Tanı konulduktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır. Yaşamın ilk on beş günü içinde tedavinin başlanması en idealidir. Tedavide seçilecek ilaç levotiroksin (LT4) olup, önerilen doz 10-15 mcg/kg/gündür (3). Tedavinin geç başlanması ve/veya düşük doz başlanmasının nörolojik gelişim üzerinde kötü prognoza neden olduğu belirtilmiştir (3).

Konjenital hipotiroidili hastaların tedavi izleminde serum sT4 ve TSH düzeylerine bakılmaktadır. Tedavi sürecinde TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta sT4 değerinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması hedeflenir (56). Hastaların takibinde, tedaviye başladıktan iki hafta sonra ilk kontrol yapılır. Hasta ötiroid olana kadar iki haftada bir izlem sürdürülür. Daha sonra ilk altı ay, bir ya da iki ay arayla kontrol yapılır. Hastanın altı ay ve üç yaş arasında üç ay aralıklarla kontrolleri yapılır. Üç yaşından sonra kalıcı hipotiroidi vakalarında büyüme ve gelişim tamamlayıncaya kadar altı ay ya da yılda bir kontrol yapılmalıdır (39).

Konjenital hipotiroidinin kalıcı olduğu tiroid agenezisi gibi durumlarda ömür boyu tedavi verilir. Geçici KH düşünülen olgularda üç yaşını tamamlayan hastalara tedavi kesimi denenir. İlaç kesiminden bir ay sonra tiroid hormonları normal seviyelerde kalırsa geçici hipotiroidi tanısı konulur ve hasta bir süre daha izlemde tutulur. Tedavi kesiminden bir ay sonra hastada tekrar hipotiroidi gelişmişse kalıcı KH tanısı konularak tedaviye tekrar başlanır.

Kalıcı KH' yi tahmin ettirebilecek faktörleri değerlendiren çalışmalarda; tanı anındaki sT4 düzeyinin geçici KH' li hastalara göre anlamlı derecede düşük, izlem esnasında 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yılda bakılan levotiroksin dozlarının ise geçici KH' li hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların 12. ay LT4 dozu kesme değeri 1,96 mcg/kg/gün (duyarlılık %73 ve özgüllük %82) şeklinde bulunmuş, tanı anındaki sT4 düzeylerinin ve altıncı ay, birinci ve ikinci yıldaki levotiroksin dozunun geçici KH ve kalıcı KH' yi ayırt etmek için kullanılabilmesi öngörülmüştür (57). Messina M.F. ve ark. yaptığı çalışmada LT4 dozu gereksiniminin, 12. ayda >4,9 mcg/kg/gün veya 24.ayda, >4,27 mcg/kg/gün olmasının kalıcı KH' yi yüksek oranda düşündüreceği

bildirilmiştir. Aynı çalışmada, levotiroksin dozu 12. ayda <1,7 mcg/kg/gün veya 24 ayda <1,45 mcg/kg/gün ise vakaların, yüksek oranda geçici KH' li olduğu bulunmuştur (58).

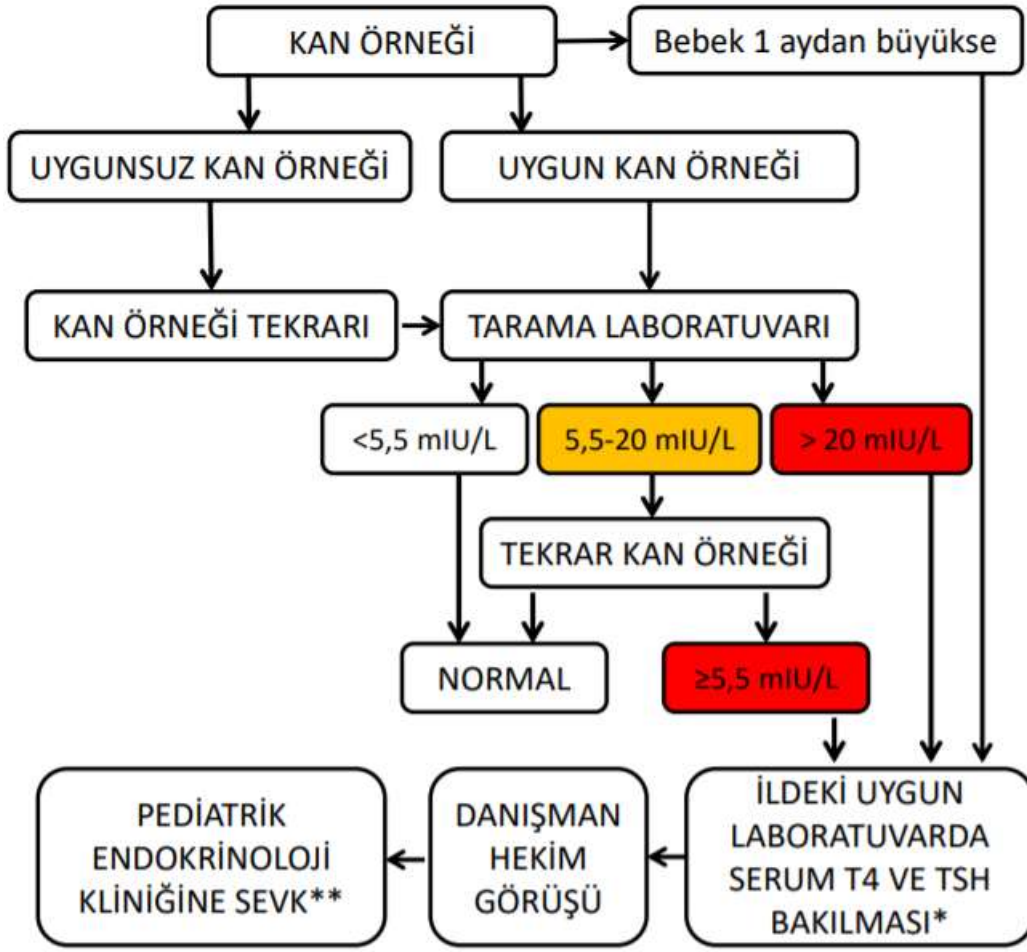
Başka bir çalışmada, üç yaşında 2 mcg/kg/gün 'den daha az dozda LT4 kullanan hastaların geçici KH olma olasılığı yüksek bulunmuştur (59).

### **2.2.7.Konjenital Hipotiroidi Tarama Yöntemi**

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde genellikle semptom vermemesi komplikasyonların önlenebilir olması erken tanı ve teşhis açısından uygulanabilirliği ile tarama programına alınmıştır.

İlk tarama programları uygulaması 1974 yılında Quebec, Kanada, Pittsburgh ve Pennsylvania'da olmuştur (60, 61). Ülkemiz genelinde ise ilk olarak 25 Aralık 2006 'da hipotiroidi taraması yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizdeki tarama topuk kanından TSH düzeyine bakılmasına dayanır. Yaşamın ilk haftasında (doğumdan sonra 2-5. günlerde) topuk kanı Guthrie kağıdına alınır, sisteme kaydedilir, merkez laboratuvara gönderilir. Tarama sonuçları günlük web üzerinden takip edilmekte olup, TSH yüksek olan hastaya sistemde kayıtlı olan bilgilerinden ulaşılarak aşağıda gösterilen ilgili şemaya göre yönlendirilme yapılmaktadır (62).

## Konjenital Hipotiroidi (TSH) Sonuç Değerlendirme



Şekil 2.2.Konjenital hipotiroidi tarama sonucu yönetimi

- İlin koşullarına göre devlet hastanesi veya merkez laboratuvarında bakılabilir. İstemi bebeğin bağlı bulunduğu aile hekimi veya müdürlüğün uygun gördüğü bir hekim yapabilir.
- Sonuçların ardından bebeğin tarama sonucu şüpheli ise aile, pediatrik endokrin kliniklerinden kendileri için uygun olanına “Yenidoğan Tarama Programı Web uygulamasında yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte standart sevk formu” doldurularak yönlendirilir ve aile hekimine bilgi verilir ya da aile hekimince yönlendirilmesi sağlanır. Aile hekimi, aile ile temasa geçerek bebeğin pediatrik endokrinoloji kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akıbeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına İl Sağlık Müdürlüğü tarafından “Klinik Tanı Girişi” bölümünden kaydedilir.

Tarama ile Konjenital hipotiroidi Őpne edilen vakalar vakit kaybetmeden ilgili merkeze yönlendirilmelidir.

Konjenital hipotiroidi taraması kapiller T4 lmle, T4 ve TSH eŐ zamanlı lm Őekillerde de yapılabilir (9, 63, 64).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif kesitsel özellikteki çalışmamızın evrenini İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2008 ile 2018 yılları arasında primer konjenital hipotiroidi tanısı ile izlenmiş olan 1047 hasta oluşturdu.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Merkezimizde tanı almış, en az üç yıllık tedavi izlemi olan (geçici bir etyoloji saptanarak tedavisi erken kesilenlerde bu şart aranmadı), tedavisi kesilen hastalarda tedavi kesimi sonrası en az 3 aylık izlemi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca dış merkezde tanı alarak iki hafta içinde hastanemize başvuran konjenital hipotiroidi hastalarından dış merkezdeki tanı anındaki tiroid hormon tetkik sonuçları bilinenler ve yukarıdaki diğer kriterleri karşılayanlar da çalışmaya dahil edildi.

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

Başvuru klinik ve laboratuvar verileri bilinmeyen, tedavi başlangıcından iki hafta veya daha fazla süre sonra merkezimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta popülasyonunun homojen olması açısından 37 haftanın altında prematür doğum öyküsü olan hastalar da çalışmaya da dahil edilmedi. Etiyolojisi bilinmeyen hastalardan tedavisi devam ederken üç yılı bitmeden izlemiden ayrılanlar ve tedavi kesiminden sonra kontrolü olmayan olgular da çalışmaya dahil edilmedi.

Polikliniğimizde Konjenital Hipotiroidi (KH) tanısıyla takip edilen hastalardan kriterleri sağlayan 129 hasta çalışmamıza dahil edildi.

#### **3.1.Yöntem**

Hastaların bilgilerine, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Poliklinik arşivi ve hastane otomasyon sisteminden geriye dönük ulaşılmıştır.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, doğum tarihi), başvuru şikayetleri, özgeçmiş bilgileri (doğum haftası, doğum ağırlığı, eşlik eden anomali ya da ek hastalık varlığı), soy geçmiş bilgileri (anne-baba akrabalığı, annenin hamilelikte kullandığı ilaçlar, annede tiroid hastalığı varlığı) kaydedildi.

Antropometri bulguları (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi) ve muayene bulguları kaydedildi. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi verilerinin standart sapma skorları

(SDS), sağlıklı Türk çocuklarının verileri kullanılarak hesaplandı (65). Hastalarda arka fontanelin 1,5 cm üzeri olması ve/ veya ön fontanelin 3,5 cm üzerinde olması geniş fontanel olarak tanımlandı.

Laboratuvar bulguları (serbest T4, TSH, antitiroglobulin antikor, antitiroid peroksidaz antikor, tiroglobülin düzeyleri) kaydedildi. Serum sT4 düzeyi referans aralıkları infant döneminde (1hafta -23 hafta) 0,94-1,44 ng /ml ve çocukluk döneminde (2 yaş -12 yaş) 0,86-1,4 ng /ml olarak kullanıldı. Anti Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti TPO) ve Anti Tiroglobulin Antikor (ATG) düzeyleri laboratuvar kitlerinin referansları göz önüne alınarak sırasıyla 10 IU/mL ve 20 IU/mL değerlerinin üzerinde saptanmışsa antikor pozitif kabul edildi. Laboratuvar tetkikleri Beckman Coulter Unicel dxl 600 cihazıyla, İmmunassay yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, altta yatan nedeni bulmak için yapılan görüntülemelerin (Tiroid ultrasonografisi, Tiroid sintigrafisi) sonuçları kaydedildi. Sintigrafi, Nükleer Tıp Bölümünde SIEMENS marka cihazı gama kamera ile Teknesyum 99m Perteknetat tekniği ile yapılmıştır. Tiroid ultrasonografisi LOGIQ F8, GE HEALTHCHARE marka cihaz ,7-12 MHz probu ile yapılmıştır.

Hastaların başlangıç ve izlemdeki (6 ay, 1 yıl, 2 yıl, 3 yıl) tedavi dozları kaydedildi. Aşık hipotiroidi olan hastalara başlangıç levotiroksin dozu 10-15 mcg/kg/gün olacak şekilde ayarlanmıştı. sT4 düzeyi normale yakın olan aşık hipotiroidili hastalara ve izole TSH yüksekliği olan hastalara 5-10 mcg/kg/gün dozda ilaç başlanmıştı.

Hastaların etiyolojik dağılımları, kalıcı ve geçici hipotiroidi oranları belirlendi ve geçici hipotiroidiyi tahmin ettirebilecek faktörler (başlangıç tiroid hormonları, başlangıç ve izlem tedavi dozları) araştırıldı.

Tanıda serum sT4 düzeyi düşük TSH düzeyi yüksek olan hastalar ve serum sT4 düzeyi normal TSH düzeyi tekrarlayan birkaç kez yüksek (>10 mIU/L) olan hastalar Konjenital hipotiroidi kabul edildi. Bunlardan ilk grup aşık hipotiroidi, ikinci grup izole TSH yüksekliği olarak adlandırıldı. Bu iki grup; tanı yaşı, cinsiyet gibi demografik veriler, hormon düzeyleri, başlangıç ve izlemde verilen ilaç dozları, tedavi ve takip süresi yönlerinden karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil olan hastalar laboratuvar, görüntüleme ve izlem sonucunda kalıcı KH ve geçici KH olarak iki gruba ayrıldı. Tiroid disgenezisi saptanan hastalar veya etiyolojisi bilinmeyen hastalardan üç yıllık tedavili izlem sonrasında ilaç kesimi yapıldığında tekrar hipotiroidi tablosu gelişenler kalıcı KH olarak adlandırıldı. Kalıcı KH' li hastalar tiroid disgenezisi olanlar ve disgenezisi olmayanlar olarak iki grup şeklinde ayrıldı. Disgenezisi grubunu tiroid agenezisi, hipoplazisi ve ektopisi oluşturuyordu.

Tanı anında bilinen geçici etiyolojik sebepler saptanarak tedavisi erken kesilen hastalar ile başlangıçta etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, üç yıllık izlem sonrası tedavisine ara verildikten sonra serum tiroid hormon düzeyleri normal ölçülmüş ve tekrar tedavi başlanmamış olan hastalar geçici KH olarak sınıflandırıldı.

Kalıcı KH'li ve geçici KH'li vakalar; tanı aldığı dönemdeki hormon düzeyleri, başlangıç ve izlemde verilen ilaç dozları, tedavi ve takip süresi yönlerinden karşılaştırıldı.

### **3.2.İstatistiksel Analiz**

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**Etik Onay:** Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulundan 26.01.2021 tarih ve 2021/1293 sayılı etik kurul onayı alındı.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya 65'i (%50,4) kız ve 64'ü (%49,6) erkek olmak üzere toplam 129 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $1,04 \pm 1,22$  (0,1-5,9) ay olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların 105'inin (%81,3) rutin kontrol esnasında bakılan TSH değerinin yüksekliği ile, 21'inin (%16,3) topuk kanında TSH yüksek saptanması ile, 2'sinin (%1,5) sarılık şikâyeti ile 1'inin (%0,9) ise kabızlık şikâyeti ile başvurduğu görüldü.

Hastaların özgeçmiş bilgileri incelendiğinde doğum haftası ortalaması  $38,9 \pm 0,8$  hafta, doğum ağırlığı ortalaması  $3056,4 \pm 520,4$  g, doğum ağırlığı SDS ortalaması ise  $-0,34 \pm 1,14$  SD olarak bulundu. Doğumların 40'ı (%47,6) normal vajinal yolla, 44'ü (%52,4) ise sezaryen ile olmuştu.

Hastaların 9'unda (%6,9) eşlik eden anomali ya da hastalık bulunmaktaydı. Bu hastalardan 4'ü Down sendromluydu, 3'ünde kalp anomalisi vardı. Diğer hastaların ikisinde kulak anomalisi mevcuttu. Hastaların 10'unun (%13) anne babasında akrabalık vardı. Hastaların annelerinin 5'inde (%3,8) hamilelikte ilaç kullanım öyküsü vardı. Bunlardan 3'ünün (%5,3) antitiroit ilaç kullanıldığı tespit edildi. Hastalardan 6'sının (%9,8) ise annesinde tiroit hastalığı vardı. Bunlardan biri Hashimoto tiroiditliydi, diğer annelerin tiroit hastalığı kayıtlarda belirtilmemişti.

Hastaların tanı anındaki antropometrik ölçümleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi tespit edildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların Tanı Anındaki Antropometrik Özellikleri

	<b>Ortalama ±SS</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>
<b>Boy (cm)</b>	-	53,0 (43,3-73,0)
<b>Boy (SDS)</b>	-	-0,4 (-4,9-2,7)
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	$3056,4 \pm 520,4$ g	4,0 (2,0-9,8)
<b>Vücut ağırlığı (SDS)</b>	$-1,0 \pm 3,4$	-
<b>Baş çevresi (cm)</b>	$36,9 \pm 2,9$	-
<b>Baş çevresi (SDS)</b>	-	-0,5 (-27,0-4,1)

Hastaların 2'sinin (%1,8) arka fontanel çapı 1,5 cm üstünde olduğu tespit edildi. Yine hastaların 6'sının (%5,3) ise ön fontanel çapı 3,5 cm üstünde olduğu tespit edildi.

Hastaların kayıtlardan ulaşılabildiği kadarıyla 5'inin (%3,9) muayenesinde sarılık bulgusu mevcut idi. Hastaların tanı anındaki sT4 ve TSH değerleri ise Tablo 4.2 belirtildiği gibi tespit edildi.

**Tablo 4.2.**Hastaların tanı anındaki sT4 ve TSH değerleri

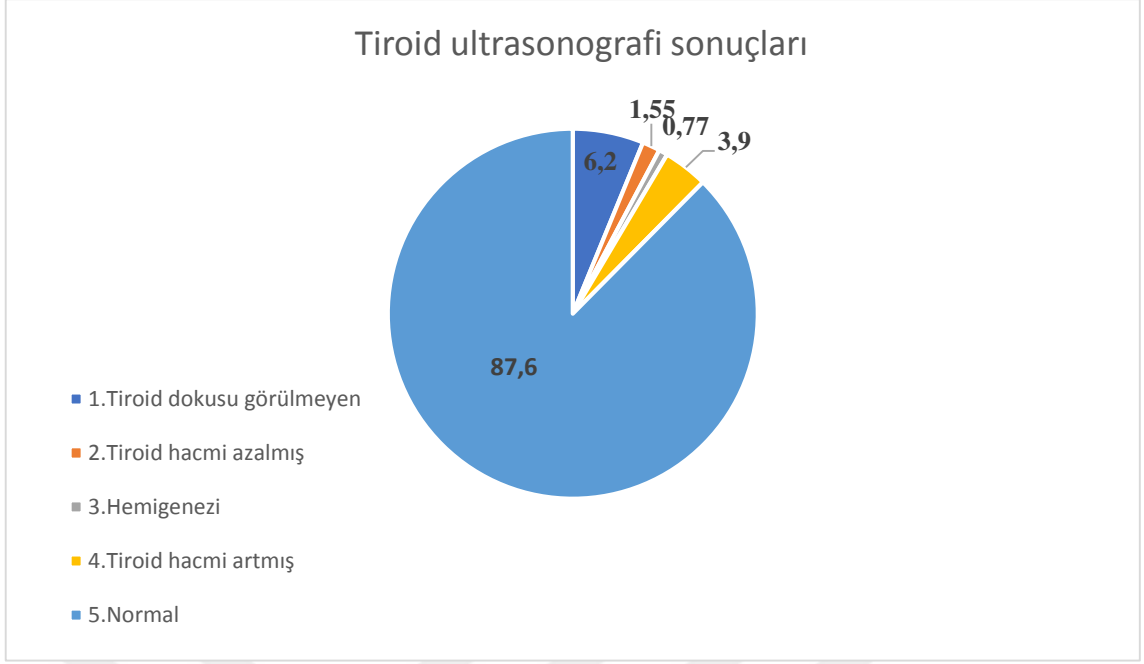
	<b>Ortanca (min -maks)</b>
<b>sT4 (ng /ml )</b>	0,7 (0,3-3,0)
<b>TSH (mIU/L)</b>	36,0 (1,7-102,6)

Hastaların 3'ünde (%2,9) Anti -TPO pozitifliği, 1'inde (%1) ATG pozitifliği görüldü.

Hastaların tiroid ultrasonografi incelemesinde 11'inde (%8,5) disgenezi bulguları saptandı. Hastalarının sekizinin (%6,2) tiroid dokusu tiroid lojunda görülmedi, iki hastanın (%1,55) tiroid hacmi azalmıştı, 1 hastada (%0,77) hemiagezezi saptandı. Diğer hastalarda 5'inde (%3,9) tiroid boyutu artmıştı, 113'ü (%87,6) ise normaldi (Tablo 4.3). Hastaların sadece 1'ine tiroit sintigrafisi yapılmış olup bu hastada da ektopik tiroit görüldüğü tespit edildi.

**Tablo 4.3.**Hastaların tiroid ultrasonografi sonuçları

		<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Tiroit boyutu</b>	Tiroid dokusu görülmeyen	8	6,2
	Azalmış	2	1,55
	Hemiagezezi	1	0,77
	Normal	113	87,6
	Artmış	5	3,9



**Şekil. 4.1** Hastaların ultrasonografi görüntülemelerine göre dağılımları

Hastalara uygulanan tedavi dozlarının başlangıç ve izlem değerleri tablo 4.4'te özetlenmiştir.

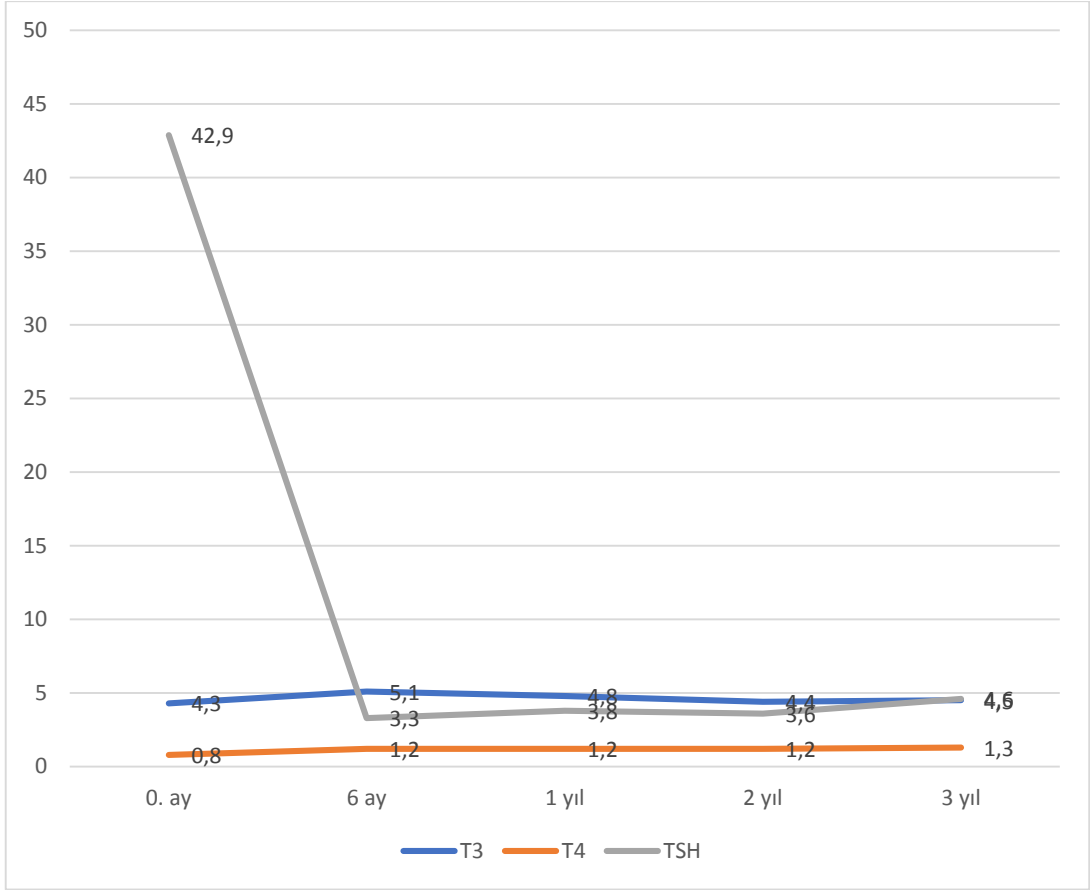
**Tablo 4.4.** Hastaların başlangıç ve izlemdeki tedavi dozları

<b>İlk ilaç dozu(mcg/kg/gün), Ort±SS</b>	6,5±3,3
<b>6 ay ilaç dozu(mcg/kg/gün), ortanca (min-maks)</b>	2,0 (0,8-7,8)
<b>1 yıl ilaç dozu(mcg/kg/gün), ortanca (min-maks)</b>	1,9 (0,8-5,1)
<b>2 yıl ilaç dozu(mcg/kg/gün), ortanca (min-maks)</b>	1,7 (0,6-5,2)
<b>3 yıl ilaç dozu(mcg/kg/gün), ortanca (min-maks)</b>	1,7 (0,5-4,3)

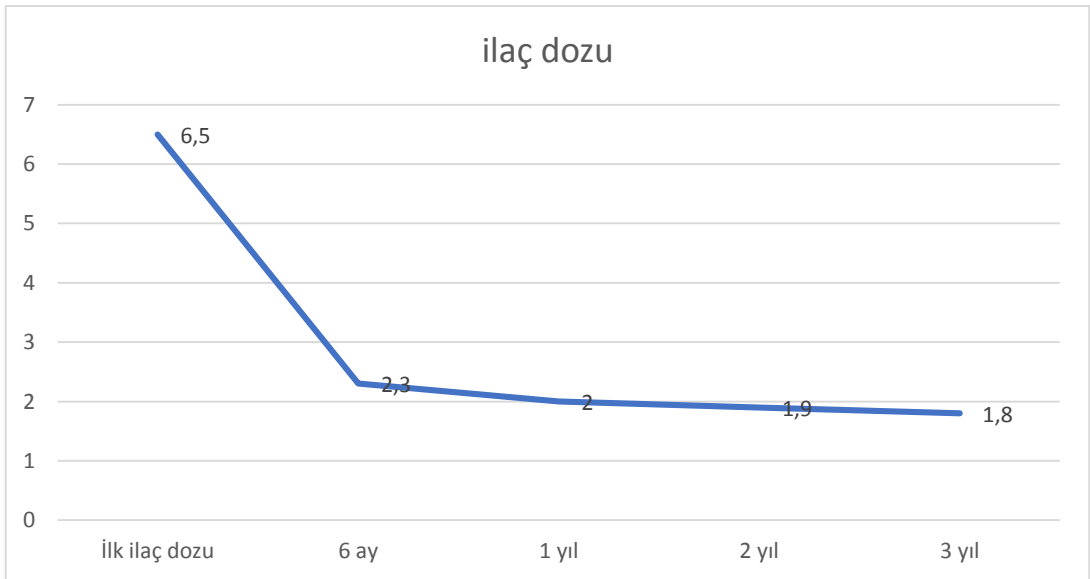
Hastaların tedavi altındaki serum sT4, TSH değerleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların tedavi altındayken kontrollerde bakılan sT4 ve TSH değerleri

	<b>6.ay</b>	<b>1.yıl</b>	<b>2.yıl</b>	<b>3.yıl</b>
<b>sT4 (ng /ml),Ort±SS</b>	1,2±0,4	1,2±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2
<b>TSH(mIU/L),Ort±SS</b>	3,3±5,2	3,8±7,2	3,6±3,8	4,6±5,0



**Şekil 4.2.** Tiroit hormon düzeylerinin tedavi başlangıcı ve takibindeki zamana göre değişimi



**Şekil4.3.** Başlangıç ve izlemdeki tedavi dozlarının zaman göre değişimi

#### 4.1. Aşık Hipotiroidi ile İzole TSH Yüksekliği Gruplarının Karşılaştırılması

Hastaların tanı anındaki bulgularına göre 80'inin (%62) aşık hipotiroidi, 49'unun (%38) izole TSH yüksekliği olduğu tespit edildi.

Aşık hipotiroidi olan hastaların yaş ortanca değeri 0,4 (0,1-5,4) ay şeklinde tespit edildi. İzole TSH yüksekliği olan hastaların yaş ortancası ise 0,9 (0,1-5,9) ay şeklinde olup aşık hipotiroidi grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).

Aşık hipotiroidi hastaların 42'si (%52,5) kız, 38'i (%47,5) erkekti. İzole TSH yüksekliği olan grupta hastaların 23'ü (%47) kız, 26'sı (%53) erkek cinsiyetteydi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p = 0,540$ ) (Tablo 4.6).

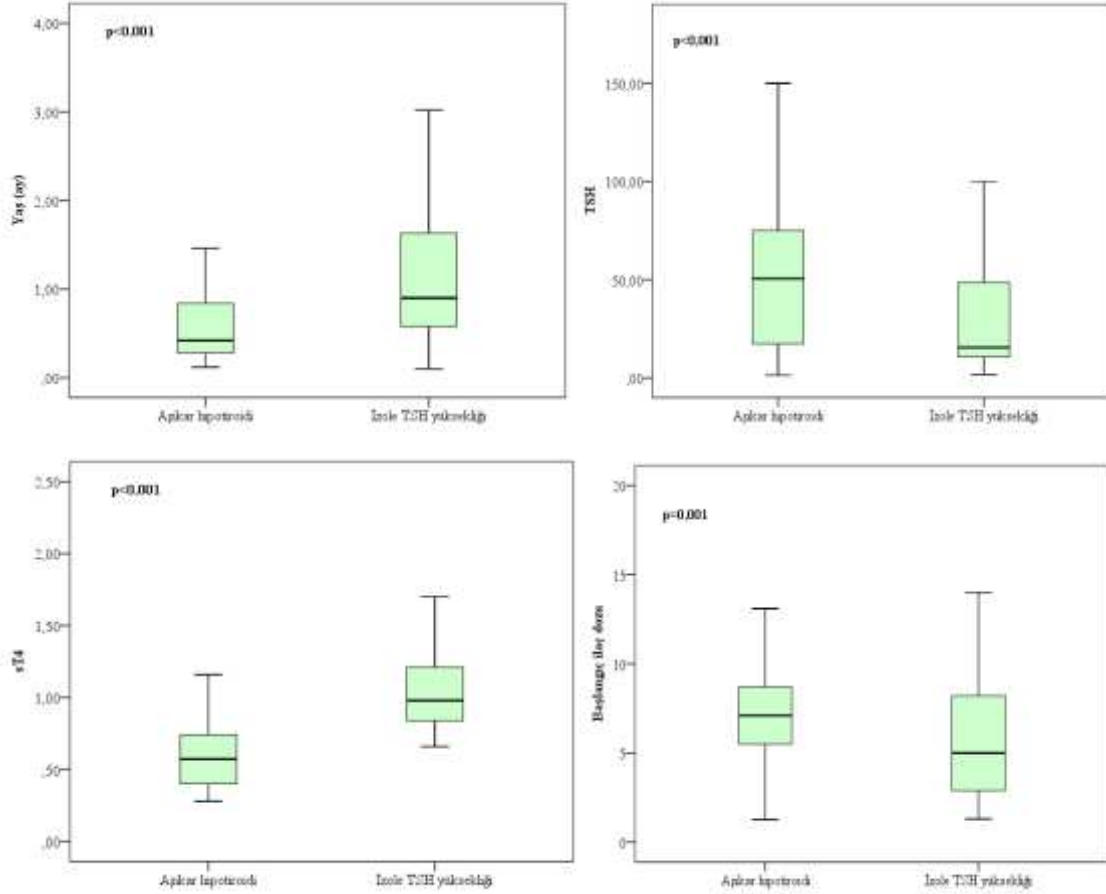
Aşık hipotiroidi ile izole TSH yüksekliği olan hasta grupları arasında laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; izole TSH yüksekliği grubunda ortanca sT4 değeri aşık hipotiroidi grubunun değerlerinden anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ). Buna karşın aşık hipotiroidi grubunun ortanca TSH değeri izole TSH yüksekliği grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.6).

Başlangıç tedavi dozları karşılaştırıldığında aşık hipotiroidi grubunda ortalama tedavi dozu diğer gruptan anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,001$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Aşık hipotiroidi ve izole TSH yüksekliği tanı hastaların demografik verileri, sT4 ve TSH değerleri ve başlangıç ilaç dozuna göre karşılaştırılması

	Aşık hipotiroidi n=80	İzole TSH yüksekliği n=49	p*
Yaş (ay), ortanca (min-maks)	0,4 (0,1-5,4)	0,9 (0,1-5,9)	<0,001
Cinsiyet (kız/erkek)	42/38	23/26	0,540**
sT4(ng/ml), ortanca (min-maks)	0,6 (0,4-,8)	1,0 (0,8-1,2)	<0,001
TSH(mIU/L), ortanca (min-maks)	50,5 (20,2-75,0)	15,9 (11,0-50,2)	<0,001
Başlangıç ilaç dozu, ort±SS	7,2±3,1	5,3±3,2	0,001***

\*Mann Whitney U testi, \*\*Kikare analizi, \*\*\*Student t testi uygulanmıştır.



**Şekil 4.4.** Aşıkır hipotiroidi ve izole TSH yüksekliği tanımlı hastaların demografik verileri, sT4 ve TSH değerleri ve başlangıç ilaç dozuna göre karşılaştırılması

Gruplar izlemdeki tedavi dozları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 0,689$ ,  $p = 0,186$ ,  $p = 0,617$ ,  $p = 0,155$ ) (Tablo 4.7). Gruplar arasında tedavi süresi ve takip süresi açılarından da anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla  $p = 0,816$ ,  $p = 0,061$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Aşıkır ve izole TSH yüksekliği gruplarının izlemde verilen ilaç dozları, tedavi ve takip süreleri açılarından karşılaştırılması

	Aşıkır hipotiroidi n=80	İzole TSH yüksekliği n=49	p**
6 ay ilaç dozu*, ortalanca (min-maks)	2,0 (1,6-3,1)	2,0 (1,5-2,9)	0,689
1 yıl ilaç dozu*, ortalanca (min-maks)	2,0 (1,4-2,6)	1,5 (1,3-2,5)	0,186
2 yıl ilaç dozu*, ortalanca (min-maks)	1,8 (1,1-2,4)	1,6 (1,3-2,3)	0,617
3 yıl ilaç dozu*, ortalanca (min-maks)	1,8 (1,0-2,6)	1,5 (1,1-2,0)	0,155
Tedavi süresi (ay), ort±SS	16,7±8,9	16,2±9,8	0,816***
Takip süresi (ay), ort±SS	35,4±15,7	30,3±13,5	0,061***

\* mcg /kg /gün

\*\* Mann Whitney U testi, \*\*\* Student t testi uygulanmıştır.

Aşık hipotiroidi olan grubun 25' inde (%31,3) kalıcı KH, 55' inde (%68,8) ise geçici KH var iken izole TSH yüksekliği olan grubun 19' unda (%38,8) kalıcı KH, 30' unda (%61,2) ise geçici KH olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,382$ ).

#### **4.2.Kalıcı Konjenital Hipotiroidi ile Geçici Konjenital Hipotiroidili Hastaların Karşılaştırılması**

Hastaların 44'ünde (%34,1) kalıcı KH mevcut iken 85'inde (%65,9) ise geçici KH olduğu tespit edildi.

Kalıcı KH'li hastaların tanı yaşı ortanca değeri 0,7 (0,2-5,0) ay olup geçici KH'li hastalarının ise 0,5 (0,1-5,9) aydı. İki grup arasında tanı yaşı açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p =0,161$ ). Hastaların cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p =0,155$ ) (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).

Kalıcı ve geçici KH grupları arasında tanıdaki sT4, TSH düzeyleri, Anti-TPO ve ATG pozitiflik oranları ve başlangıç tedavi dozları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kalıcı KH'li grubun 6. ay ilaç dozu, 1. yıl ilaç dozu, 2. yıl ilaç dozu, 3. yıl ilaç dozu ve takip süresi geçici hipotiroidi grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,023$ ) (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).

Disgenezi olan kalıcı KH grubunun tanıdaki sT4 değeri disgenezi olmayan kalıcı KH grubundan anlamlı şekilde düşük ( $p=0,005$ ), TSH değeri ise anlamlı şekilde yüksek ( $p=0,033$ ) bulundu. Disgenezi grubunun 1. yıl ilaç dozu ( $p=0,004$ ), 2. yıl ilaç dozu ( $p<0,001$ ), 3. yıl ilaç dozu ( $p=0,001$ ) ve takip süresi ( $p<0,001$ ) disgenezi olmayan gruptan anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.8) (Şekil 4.5). Gruplar arasında tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, başlangıç ve 6. ay tedavi dozu benzerdi.

Kalıcı disgenezi olan grubun tanıdaki sT4 ( $p=0,021$ ) değeri geçici KH' li gruptan anlamlı şekilde düşük, TSH ( $p=0,021$ ) değeri ise anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kalıcı disgenezi grubunun 6. ay ilaç dozu ( $p=0,002$ ), 1. yıl ilaç dozu ( $p<0,001$ ), 2. yıl ilaç dozu ( $p<0,001$ ), 3. yıl ilaç dozu ( $p<0,001$ ) ve takip süresi ( $p<0,001$ ) geçici KH' li grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).

Kalıcı disgenezi olmayan grubun 6. ay ilaç dozu ( $p=0,043$ ), 1. yıl ilaç dozu ( $p=0,003$ ), 2. yıl ilaç dozu ( $p<0,001$ ) ve 3. yıl ilaç dozu ( $p=0,026$ ) geçici hipotiroidi

grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. İki grup arasında tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, tanıdaki sT4, TSH değerleri, başlangıç ilaç dozları ve takip süresi benzerdi (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).

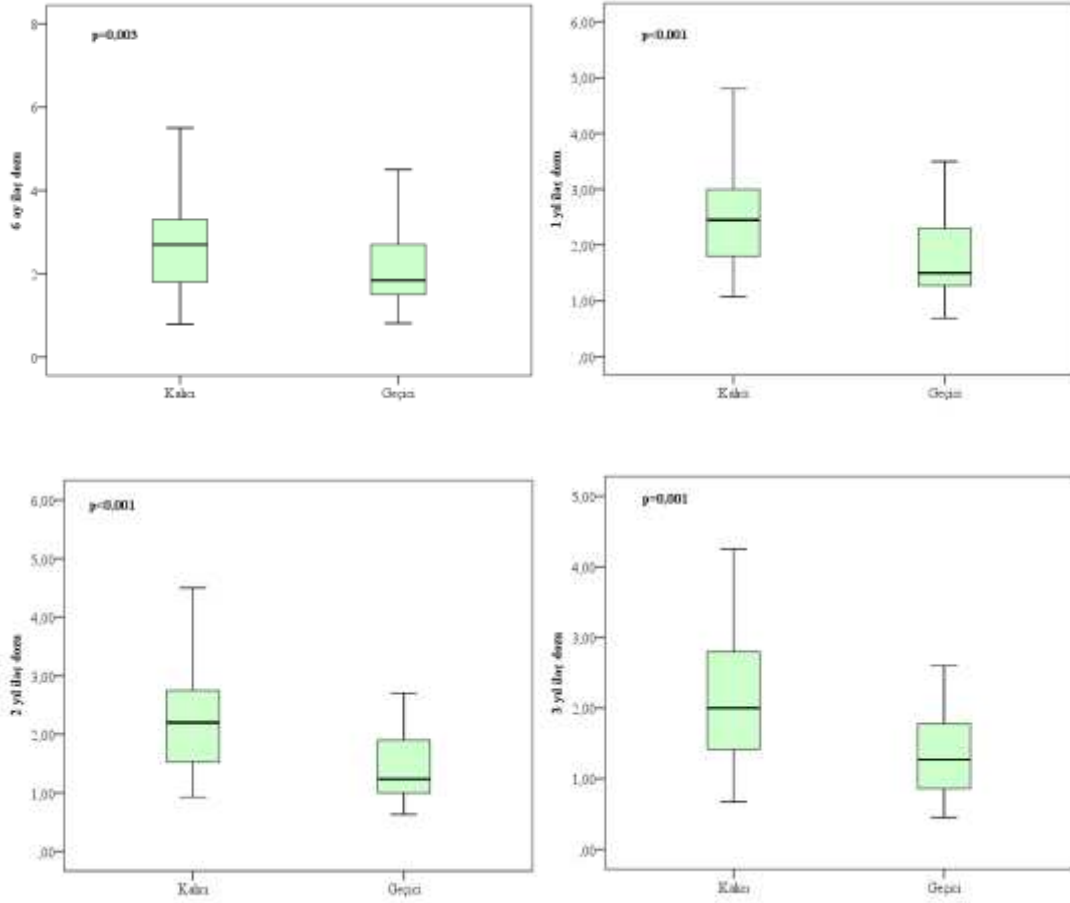
**Tablo 4.8.** Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi gruplarının demografik özellikler, laboratuvar verileri, tedavi dozları ve takip süresi açısından karşılaştırılması

	Kalıcı			Geçici n=85	p1*	p2*	p3*	p4*
	Disgenezi n=11	Disgenezi olmayan n=33	Toplam n=44					
Yaş (ay), ortalanca (min-maks)	0,4 (0,2-4,4)	0,8 (0,2-5,0)	0,7 (0,2-5,0)	0,5 (0,1-5,9)	0,094	0,078	0,494	0,111
Cinsiyet (kız/erkek)	8/3	18/15	26/18	39/46	0,480**	0,398**	0,480**	0,155**
sT4, ortalanca (min-maks)	0,4 (0,3-1,1)	0,9 (0,3-3,0)	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,3-2,7)	<b>0,021</b>	0,085	<b>0,005</b>	0,666
TSH, ortalanca (min-maks)	75,0(10,9- 100,0)	24,6 (6,5- 102,6)	41,6 (12,3-75,0)	36,0 (1,7- 100,0)	<b>0,021</b>	0,743	<b>0,033</b>	0,469
Başlangıç ilaç dozu ort±SS	6,9±3,1	6,4±3,8	6,5±3,6	6,5±3,1	0,700***	0,957***	0,742***	0,911***
6 ay ilaç dozu, ortalanca (min-maks)	2,9 (1,9-7,8)	2,3 (,8-6,0)	2,6(1,8-3,3)	1,8 (,8-5,6)	<b>0,002</b>	<b>0,043</b>	0,215	<b>0,003</b>
1 yıl ilaç dozu, ortalanca (min-maks)	3,1 (2,1-4,8)	2,0 (1,1-5,1)	2,5 (1,6-3,1)	1,5 (,8-3,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
2 yıl ilaç dozu, ortalanca (min-maks)	3,4 (2,0-4,1)	1,9 (,9-4,5)	2,2 (1,5-2,8)	1,2 (,6-5,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
3 yıl ilaç dozu, ortalanca (min-maks)	3,0 (1,8-4,3)	1,7 (,7-3,8)	2,0 (1,4-2,9)	1,3 (,5-3,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,026</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Takip süresi (ay), ort±SS	51,8±11,4	32,9±13,4	37,6±15,2	31,3±14,6	<b>&lt;0,001***</b>	0,584***	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,023***</b>

\*Mann Whitney U testi, \*\*Kikare analizi, \*\*\*Student t tesit uygulanmıştır. p1=Kalıcı KH disgenezi-geçici KH hastalarının karşılaştırılması,

p2= Kalıcı KH disgenezi olmayan-geçici KH hastalarının karşılaştırılması, p3= Kalıcı KH disgenezi-kalıcı disgenezi olmayan KH hastalar arası karşılaştırma,

p4= Toplam Kalıcı KH (disgenezi+ disgenezi olmayan) ve geçici KH arası karşılaştırma



**Şekil 4.5.** Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi gruplarının 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ilaç dozlarının karşılaştırılması

Hastaların geçici KH olduğunu öngörmeye yardımcı olabilecek tedavi dozlarının belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve yıllara göre ilaç dozlarının optimal kesim noktası 6.ay,1.yıl, 2.yıl, 3.yıl sırasıyla  $\leq 2,08$ ,  $\leq 1,7$ ,  $\leq 2,17$ ,  $\leq 1,9$  mcg/kg/gün şeklinde tespit edildi (Tablo 4.9). Bu değerlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibidir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Kalıcı Ve Geçici Konjenital Hipotiroidi Gruplarının Ayrımında Kullanılabilecek Tedavi Doz Kesme Noktaları Ve Bunların Duyarlılık İle Özgüllük Değerleri

	<b>6. ay ilaç dozu</b>	<b>1. yıl ilaç dozu</b>	<b>2. yıl ilaç dozu</b>	<b>3. yıl ilaç dozu</b>
<b>Kesme noktası</b>	$\leq 2,08$	$\leq 1,7$	$\leq 2,17$	$\leq 1,9$
<b>Duyarlılık</b>	%67,47	%62,69	%90,38	%84,37
<b>Özgüllük</b>	%65,12	%74,42	%56,82	%52,38
<b>EAA (eğri altında kalan alan)</b>	0,663	0,747	0,793	0,733
<b>EAA %95 güven aralığı</b>	0,573-0,745	0,655-0,825	0,699-0,869	0,617-0,829
<b>EAA p değeri</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

## 5.TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik sorun olan konjenital hipotiroidinin erken tanınması ve tedavi edilmesi, merkezi sinir sisteminin gelişimi açısından önemlidir. Yenidoğan döneminde klinik bulgular belirgin özellikte olmadığından tanı konulması güçtür. Bundan dolayı hastalığın erken tanısında tarama testi önemlidir. Ancak tarama testi şüpheli olduğu için tarafımıza yönlendirilen hasta sayısı yalnızca 21 idi. Diğer başvuru şikayetleri ise kan tetkikinde TSH yüksek saptanması, kabızlık ve sarılık idi. Benzer şekilde Donbaloğlu ve ark. tarafından 2015-2018 yıllarında Ankara’da yapılmış çalışmada da en sık başvuru şikayetleri TSH yüksekliği, kabızlık ve uzamış sarılık olarak raporlanmıştır (66). İsrail’de çok merkezli geriye dönük çalışmada 120 hastadan 59’u (%71) tarama testi ile teşhis edilmiştir (51). Çalışmamızda tarama testi ile yönlendirilen hasta oranının az olmasını, hastaların tarama sonucuyla öncelikle 2. basamak bir hastaneye başvurup serum TSH yüksek saptandığında 3. basamak olan hastanemize sevk edilmiş olabileceğiyle açıkladık.

Tarama programlarının yaygınlaşmasından sonra konjenital hipotiroidili hastalar daha erken tanı almaya başlamıştır. Ege Üniversitesi’nde yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı  $22.3 \pm 21.9$  gün olarak tespit edilmiş (57). Aydın’da yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama tanı yaşı 20,5 gün olarak tespit edilmiştir(67). Hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması  $1,04 \pm 1,22$  (min=0,1-maks=5,9) ay olup yapılan diğer çalışmalardan biraz yüksek saptandı. Bunun nedeni çalışmamıza sadece taramadan gelen hastaların değil, semptomatik olduğu için tiroid fonksiyonlarına bakılarak tanı alan hastaların da dahil edilmesi olabilir. Buna rağmen bulunan yaş ortalaması tarama öncesi dönemlere göre daha düşüktür. Türkiye’de konjenital hipotiroidili hastaların tarama öncesi ve tarama sonrası ortalama tanı yaşlarının değerlendirildiği bir çalışmada, tanı yaşı ortalamasının tarama başlamadan önce 370,9 gün olduğu, tarama başladıktan sonra bu sürenin 35,2 güne düştüğü görülmüştür (68).

Bazı çalışmalarda konjenital hipotiroidinin kız çocuklarında daha fazla oranda görüldüğü bildirilmektedir (69). Mısır’da yapılan sekiz yıllık prospektif bir çalışmada KH nin kız hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (70). Başka çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Günbey ve ark. ’nın yaptığı bir çalışmada konjenital hipotiroidili 52 çocuktan 23’ü (%44.2) kız, 29’u (%55.5) erkekti (71). Adnan Menderes Üniversitesi’nde yapılan çalışmada toplam 63 olgu mevcut olup, olguların 31’i kız (%49,2), 32’si erkek (%50,8) olarak tespit edilmiş (67). Pakistan’da yapılan çalışmada

100 hipotiroidi vakasında erkek-kız oranı 1:1 olarak bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da sonraki çalışmalara benzer şekilde cinsiyet dağılımı (%50,4 kız, %49,6 erkek) eşite yakın saptandı.

Yapılan bir çalışmada toplam 1.806 KH vakasında doğum ağırlığına göre gruplara ayrılmış ve 3.000-3.499 g olan bebeklerle karşılaştırıldığında, <2.000 g ağırlığındaki bebekler ve  $\geq$  4.500 g ağırlığındaki bebeklerde KH prevalansının iki kat veya daha fazla yüksek olduğu görülmüştür (73). Preterm bebeklerin dahil edilmediği Evin F. ve ark. 'nın yaptığı çalışmada hastaların ortalama doğum ağırlığı  $3.167 \pm 551$  g olarak bulunmuş(57). Çalışmamızda da preterm hastalar dışlandığından hastaların kilo ortalaması  $3056,4 \pm 520,4$  g olarak benzer bulundu.

Konjenital hipotiroidili hastaların bazılarında ek hastalıklar saptanabilmektedir. Bunlardan en sık konjenital kalp hastalıkları ve Down sendromu bildirilmiştir (63). Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada 400 KH'li hastada %28,2 oranda ek hastalık saptanmıştır, sıklık sırasına göre eşlik eden hastalıklar doğuştan kalp hastalığı (n=32, %8,0), Down sendromu (n=25, %6,3), kasık fitiği (n=21, %5,30), inmemiş testis (n=8, %2,0) , büyüme hormonu eksikliği (n=4, %1,0) ve diğer bazı sistemik hastalıklar (n=23, %5,8) şeklinde bulunmuştur (74). Çalışmamızda 9 (%6,9) hastanın ek hastalığı vardı, bunların 4'ünde (%3,1) Down sendromu vardı ve eşlik eden hastalıklar arasında en sık görüldü. Avustralya'da 1981-1998 yıllarında yapılan bir çalışmada 126 olgunun 13'ünde (%10,3) konjenital hipotiroidizme ek olarak başka doğum kusurları saptanmıştır. Bunlardan beşi (%4) kalp anomalisi, diğerleri ayak parmak anomalisi, katarakt, kulak anomalisi, Dandy Walker ve Klinefelter hastalıkları olduğu bildirilmiştir (75).

Günbey ve ark.' nin Ocak 2009-Ocak 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi'nde yaptığı bir çalışmada KH tanılı vakaların ebeveynlerin %28,8'inde akrabalık vardı (71). Çalışmamızda hastaların 10'unun (%13) anne babası arasında akrabalık vardı.

Annenin aldığı anti-tiroid ilaçların (metimazol veya propiltiourasil) veya annenin tiroid bloke edici antikorlarının (otoimmün tiroid hastalığı olan bir annede) transplasental geçişi ile veya annede olan iyot eksikliği/ fazlalığının etkisiyle yenidoğan bebeklerinde geçici KH görülebilmektedir (1). Çin'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, gestasyonel tiroid hastalığı ve

anneninin ileri yaşının KH için risk faktörleri olduğu bulunmuştur (76). Bizim hastalarımızın 6'sının (%9,8) annesinde tiroit hastalığı vardı ve bunlardan 3'ünün (%5,3) antitiroit ilaç kullandığı tespit edildi.

Donbaloğlu ve ark. yaptığı çalışmada tanı konulan hastaların kilo ortalaması  $3960 \pm 590$  g ve boy ortalaması  $52,1 \pm 2,42$  cm olarak bulunmuş (66). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı anındaki kilo ile boy ortalama değerleri  $3056,4 \pm 520,4$  g ve  $53,0$  (43,3-73,0) cm olarak tespit edildi. Sırasıyla SD değerleri ise  $-1,0 \pm 3,4$  ve  $-0,4$  (-4,9-2,7) olarak bulundu. Literatürdeki verilere bakıldığında benzer bulundu.

Konjenital hipotiroidili hastalar yenidoğan döneminde sıklıkla hafif veya belirsiz klinik bulgularla başvurumaktadırlar (28). Donbaloğlu Z. ve ark. 'nin yaptığı prospektif çalışmada 109 hastanın 19'unda (%17,7) klinik bulgu saptanmıştır; hastaların ikisinde letarji, üçünde beslenme güçlüğü, altısında kabızlık, altısında uzamış sarılık, birinde göbek fıtığı ve birinde zayıf ağlama tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda kayıtlardan ulaşılabildiği kadarıyla 5 (%3,9) hastada sarılık mevcuttu. Hastaların tarama sayesinde erken başvurması nedeniyle klinik bulguların netleşmemiş olabileceği düşünüldü.

Yenidoğanda düşük serbest T4 ve yüksek TSH sonuçları aşikar primer konjenital hipotiroidizm tanısını doğrular, normal serbest T4 (veya toplam T4) ve yüksek TSH sonuçları ise kompanse veya subklinik konjenital hipotiroidizm olarak tanımlanır (1). Günbey C.ve ark. yaptığı çalışmada KH tanılı hastaların ortalama serum sT4 ve TSH düzeyleri sırasıyla  $0,75 \pm 0,48$  ng/dL ve  $70,6 \pm 48,8$  mIU/L şeklinde saptanmıştır ve bu hasta grubunda izole TSH yüksekliği olan hasta oranı %9,9 olduğu görülmüştür (71). Ege Üniversitesi'nde yapılan retrospektif bir çalışmada KH tanılı hastaların başvuru anındaki ortalama serum TSH düzeyi  $85,08 \pm 65,60$  (2,64-501)  $\mu$ IU/mL, ortalama sT4 düzeyi  $0,96 \pm 0,35$  (0,14-1,67) ng/dL şeklinde bulunmuştur (57). Hastalarımızın sT4 ortanca değeri  $0,7$  (0,3-3,0) ng /ml ve TSH ortanca değeri  $36,0$  (17-102,6) mIU/L olarak bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olmasını aşikar ve izole TSH yüksekliği olan hastaların dağılımının farklı olmasına ya da kullanılan hormon ölçüm kitlerin farklı olmasına bağladık.

Literatürde konjenital hipotiroidi etiyolojisinde tiroid disgenezisinin sıklığı farklılık göstermektedir. Germak J.A. ve ark. yaptığı çalışmada 43 hastadan 34'ünde (%79) tiroid disgenezi tespit edilmiş (77). Japonya'da 99 hastadan oluşan bir çalışmada

29 (%29,2) tiroid disgenezi saptanmıştır (78). İstanbul Üniversitesi'nde yapılan 1986-2004 yılları arasında takip edilen hastalardan oluşan çalışmada 182 hastanın 54'ünde (%29,6) disgenezi saptanmıştır (79). Donbaloğlu Z. ve ark. yaptığı çalışmada 49 hastadan %33,3 (16/49) oranda tiroid disgenezisi saptanmıştır (66). Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada KH tanılı vakaların yalnız %10,4'ünde (11/105) disgenezi saptanmıştır; disgenezik hastaların dağılımı şöyledir: 1 hemigenezi, 3 hipoplazi ve dört dilaltı ektopik tiroid bezi, üç tiroid agenezisi (57). Hastalarımızın ultrasonografik görüntüleme incelemesinde 11'inde (%8,5) disgenezi saptanmıştı. Bunlardan sekizinin (%6,2) tiroid dokusu tiroid lojunda görülmedi, iki hastanın (%1,55) tiroid hacmi azalmıştı, 1 hastada (%0,77) hemigenezi mevcut olduğu görüldü. Disgenezi vakalarının ülkemizde literatüre göre daha az oranda olmasının nedeni ülkemizde akraba evliliğinin daha fazla olması ve buna bağlı olarak dishormonogenezin daha sık görülmesi olabilir.

Konjenital hipotiroidili hastalar tanı anında aşikar hipotiroidi ve izole TSH yüksekliği tablosunda başvurabilirler. Çalışmamızda izole TSH yüksekliği olan grubun yaş ortalamasının aşikar KH'li grubunkinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Bu hastalarda TSH yüksekliğinin geçici olma ihtimaline karşı tiroid fonksiyon testleri tekrarlanarak, sebat ediyorsa, gönderilmiş olabilir. Beklendiği gibi izole TSH yüksekliği grubunda aşikar hipotiroidi grubuna göre sT4 değerinin anlamlı olarak daha yüksek, TSH değerinin anlamlı olarak daha düşük ve başlangıç levotiroksin tedavi dozunun daha düşük olduğu görüldü. Ancak her iki grupta kalıcı KH'li olguların oranı benzerdi.

Konjenital hipotiroidi ile ilgili çalışmalarda kalıcı ve geçici KH oranları farklılık göstermektedir. Gaudino ve ark. Fransa'da yaptıkları çalışmada KH'li vakaların %38'inde geçici KH olduğu bildirilmiştir (40). Amerika'da yapılan bir çalışmada, KH'li hastalarda geçici KH oranı %25 olarak bildirilmiştir (41). Türkiye'de 69 hastanın dahil edildiği bir çalışmada geçici KH sıklığı %53,2 bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda hastaların 44'ü (%34,1) kalıcı KH iken 85'i (%65,9) geçici KH tanısı aldı. Bu farkın, seçilen hasta grubunun farklılığı, tarama yöntemlerinin farklılığı, çevresel, genetik veya immünolojik faktörler ve etnik kökenden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (81).

Literatürde kalıcı ve geçici KH tanılı hastalarda tanı yaşının benzer olduğu gösterilmiştir. Germark J.A. ve ark. yaptığı çalışmada tüm bebekler için tanı anındaki ortalama kronolojik yaş 23,5 gün olarak bulunmuş, kalıcı grubun yaş ortalaması 30,3 gün olup geçici KH grubuyla arasında anlamlı fark görülmemiştir (77). Ülkemizden yapılan

bir çalışmada geçici KH grubunun tanı yaşı 2,25 (1-8) ay, kalıcı KH grubunun ise 1,5 (0,83-5) ay şeklinde bulunmuş, tanı yaşı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (80). Bizim çalışmamızda da kalıcı KH'li hastaların yaş ortanca değeri ile geçici KH'li hastalarinki arasında anlamlı bir fark görülmedi. Kalıcı ve geçici KH hastalarındaki cinsiyet dağılımları açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında kalıcı KH'nin görülme sıklığı kızlarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ) (82). Türkiye'de yapılan iki farklı çalışmada kalıcı ve geçici KH'li hastaların cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur (80). Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet dağılımı açısından kalıcı ve geçici KH'li hastalar arasında farklılık saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda kalıcı ve geçici KH'nin 3 yıl tamamlanmadan daha erken ayırt edilebilmesi için yol gösterebilecek parametreler araştırılmıştır (41, 57, 83). Hastalarda konjenital hipotiroidizmin kalıcı olduğunu belirlemede ektoptik tiroid bezinin varlığı, tiroid bezinin olmaması, başlangıçtaki TSH'nin 100 mIU/L'nin üzerinde olması ve çoklu hipofiz hormon eksikliklerinin olması gibi bulguların yardımcı olacağı bildirilmektedir (79, 84). Bazı çalışmalarda tanı anındaki sT4 ve TSH düzeyleri, levotiroksin tedavisinin başlangıç ve izlemedeki dozları gibi parametrelerin kalıcı ve geçici KH ayırımında katkısı olup olmadığı araştırılmıştır. Kalıcı (disgenetik olmayan) ve geçici KH gruplarını karşılaştıran bir çalışmada kalıcı KH grubunda başvurudaki sT4 düzeyi daha düşük, TSH düzeyi ve başlangıç levotiroksin dozu daha yüksek bulunmuştur (87). Hashemipour ve ark.'nın yaptığı çalışmada başvuru TSH ve T4 düzeylerinin, geçici formlardan kalıcı KH formlarını ayırmada öngörücü bir role sahip olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada normal TSH ve sT4 seviyelerine ulaşmak için kalıcı KH olan hastalarda daha yüksek levotiroksin dozu gerekli olduğu gösterilmiştir (88). Steven J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anındaki sT4 ve TSH değerleri gruplar arasında farklı bulunmamıştır, ancak başlangıç ilaç dozunun takipte artmasına bağlı olarak kalıcı KH olma ihtimalinde artış olduğu bulunmuştur (41). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, tiroid dokusu ötopik olan hastalarla disgenezisi olan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında tanı anında ölçülen sT4 konsantrasyonları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,44$ ). Tiroid disgenezisi olan olgularda TSH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür ( $p=0,023$ ). Disgenezisi olan KH'li olguların başlangıç ve altıncı ay LT4 dozları ötopik KH hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Çalışmada altıncı aydaki LT4 dozu kalıcı KH olanlarda ( $2.92 \pm 1.2$  mcg/kg),

geçici KH olanlardan ( $2.13 \pm 0.88$  mcg/kg) daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Ayrıca disgenezili olgularda altıncı aydaki ilaç dozları ötopik olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $3.26 \pm 1.1$  mcg/kg;  $2.60 \pm 1.18$  mcg/kg) ( $p = 0.001$ ) (85). Japonya'dan Itagona ve ark.'nın yaptığı çalışmada, başvuru TSH düzeyi ve levotiroksin dozu kalıcı KH grubunda geçici gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Başvuru sT4 düzeyi ise yalnızca disgenezisi olan kalıcı grupta geçici gruba göre düşük bulunmuştur. İzlemdeki 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl levotiroksin dozları kalıcı grupta geçici gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (81). Park IS. ve ark.'nın tiroid disgenezisi olmayan hastaları dahil ettikleri çalışmada tedavi süresi boyunca, geçici KH grubundaki hastalar, kalıcı grubundaki hastalara göre daha düşük bir levotiroksin gereksinimi göstermiştir (87). Skordis ve arkadaşları geçici hipotiroidizm grubundaki hastaların normal bir tiroid hormon seviyesini korumak için daha düşük dozlarda levotiroksine ihtiyaç duyduğunu göstermişlerdir (54). Türkiye'den yapılan başka bir retrospektif çalışmada benzer şekilde altıncı ay, birinci yıl ve ikinci yıl takibinde kalıcı KH grubunda LT4 dozları anlamlı olarak yüksek, TSH düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve serum sT4 düzeyleri anlamlı olarak düşük görülmüştür (59). Bizim çalışmamızda kalıcı ve geçici KH grupları arasında başlangıç sT4 ve TSH düzeyleri ile başlangıç levotiroksin dozları açısından fark yoktu. Özellikle disgenezisi olmayan kalıcı KH alt grubuyla geçici KH grubu arasında da bu parametreler açısından fark saptanmadı, bunların öngördürücü olmadığı görüldü. Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak kalıcı KH grubunda 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl ilaç dozu ortanca değerleri geçici hipotiroidi grubundan anlamlı şekilde yüksek saptandı. Disgenezisi olan hastaların başlangıç ilaç dozu ve 6. ay ilaç dozu, disgenezi olmayan hastalardakine göre anlamlı bir fark göstermezken, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl ilaç dozları disgenezi grubunda daha yüksek bulundu.

Hastaların geçici KH olduğunu önceden anlamak, gereksiz tedavinin önüne geçebilmek adına çalışmamızda ROC analizi yapılarak hastaların yıllara göre ilaç dozlarının optimal kesim noktaları araştırıldığında 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl için sırasıyla 2,08, 1,7, 2,17, 1,9 mcg/kg/gün şeklinde tespit edildi. Pratik olarak bu izlem noktalarında tedavi dozunun yaklaşık 2 mcg/kg/gün ve altında olmasının geçici hipotiroidiyi tahmin ettirebileceği görüldü. Itonaga ve ark.'nın çalışmasında kalıcı ve geçici KH ayrımı açısından 1.yıl, 2.yıl ve 3. yıl levotiroksin dozları için kesim noktaları 3,26, 2,29, ve 2,32 µg/kg/gün olarak bildirilmiştir (78). Messina M.F. ve ark. yaptığı çalışmada LT4 gereksinimi 12. ayda 4,9 mcg/kg/ gün veya 24. ayda  $>4,27$  mcg/kg/ gün kalıcı KH olma

ihhtimali bulunmuştur (58). Geriye dönük 2000-2012 yılları arasında KH tanısı alan, zamanında doğan hastalarla yapılan çalışmada günlük gereken LT4 dozu geçici KH grubunda kalıcı KH 'li gruba göre önemli derece düşük bulunmuştur. Bu farklılık 6. ve 12. ayda daha belirgin görülmüştür (ortalama sırasıyla 2,7 ve 4,1 mcg/kg/gün, p =0,004; 2,1 ve 3,4 mcg/kg/gün, p =0,003). Tedavinin ikinci yılının sonunda farkın daha az belirgin hale geldiği görülmüştür (ortalama 1,9 mcg/kg/gün ve 3 mcg/ kg/gün; p=0.027) (86). Evin F. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ROC analizi ile elde edilen LT4 dozaj kesme değerleri sırasıyla 1, 2 ve 3. yıllarda 1,96 (duyarlılık %73 ve özgüllük %82, eğri altındaki alan (EAA)=0.82), 1.56 (duyarlılık %73, özgüllük 73 %, EAA=0,76) ve 1,24 mcg/kg/gün (duyarlılık %85, özgüllük %73, EAA=0,84) olarak bulunmuştur (57). Asena M. ve ark.'nın çalışmasında ise ROC analizinde geçici ve kalıcı KH için altıncı ayda kullanılan LT4 dozu için optimum eşik değeri 2 mcg/kg/gün (duyarlılık %77 ve özgüllük %55) bulunmuştur (85). Türkiye'den yapılan çalışmaların benzer sonuçlandığı görüldü. Bu durum ülkemizde disgenezi oranlarının benzer şekilde daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcut olsa da sonuç olarak çalışmamızda kalıcı ve geçici KH'li hastaların erken ayırt edilmesinde başvuru klinik ve laboratuvar özelliklerinin ayırt ettirici olmadığı, ancak izlemdeki levotiroksin tedavi dozlarının yol gösterici olabileceği gösterilmiştir. Geçici KH'li hastaların takiplerdeki ilaç dozları kalıcı KH'li hastalara göre anlamlı olarak düşük seyretmektedir ve altı aydan sonra 2 mcg/kg/gün'ün altındaki dozlar olguda geçici hipotiroidi olabileceğini işaret edebilir. Ancak özellikle 2. yılda bu eşik değerin duyarlılığı %90'a ulaşsa da özgüllüğü daha düşük kalmaktadır. Daha geniş çaplı araştırmalar veya meta analizler bu konuya ışık tutabilir.

## 6. SONUÇ

1- Çalışmamıza dahil olan hastaların yaş ortalaması  $1,04 \pm 1,22$  (min=0,1- maks=5,9) ay olarak bulundu.

2- Hastaların 127'sinin (%98,4) rutin kontrol esnasında bakılan TSH değerinin yüksekliği ile ( 21'i (%16,3) topuk kanı taramasından yönlendirilen), 2'sinin (%1,5) sarılık şikâyeti ile 1'inin (%0,8) ise kabızlık şikâyeti ile başvurduğu görüldü.

3- Tüm hastaların başvuru sT4 ortanca değeri 0,7 (0,3-3,0) ng/dL, TSH ise ortanca 36,0 (1,7-102,6)  $\mu$ IU/mL şeklinde bulundu.

4- Hastaların tiroid ultrasonografi incelemesinde 11'inde (%8,5) disgenezi bulguları saptandı. Hastalarının sekizinin (%6,2) tiroid dokusu tiroid lojunda görülmedi, iki hastanın (%1,55) tiroid hacmi azalmıştı, 1 hastada (%0,77) hemigenezi saptandı. Diğer hastalarda 5'inde (%3,9) tiroid boyutu artmıştı, 113'ü (%87,6) ise normal olduğu görüldü.

5- Hastaların 80'i (%62) aşikar hipotiroidi, 49'u (%38) izole TSH yüksekliği şeklinde tanı aldı. Aşikar hipotiroidi grubunda izole TSH yüksekliğine göre tanı yaşı, başvuru sT4 düzeyi daha düşük, başlangıç TSH değeri ve levotiron dozu daha yüksekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, izlemdeki tedavi dozları ve kalıcı hipotiroidi oranları açısından fark saptanmadı.

6- Hastaların 44'ü (%34,1) kalıcı KH, 85'i (%65,9) geçici KH tanıları aldı. Kalıcı KH grubunun tanı yaşı ortalaması, kız /erkek cinsiyet dağılımı, başlangıç sT4, TSH değerleri ve başlangıç tedavi dozları geçici KH'li grup ile benzerdi. Ancak kalıcı KH grubunda 6. ay ilaç dozu, 1. yıl ilaç dozu, 2. yıl ilaç dozu, 3. yıl ilaç dozu ve takip süresi geçici hipotiroidi grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yapılan ROC analizinde ilaç dozlarının optimal kesim noktası 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yılda sırasıyla  $\leq 2,08$ ,  $\leq 1,7$ ,  $\leq 2,17$ ,  $\leq 1,9$  mcg/kg/gün şeklinde tespit edildi.

7- Kalıcı KH'li hastalarda disgenezi olan grubun başvuru sT4 değeri disgenezi olmayan gruptan anlamlı şekilde düşük, TSH değeri ise anlamlı şekilde yüksek bulundu. Disgenezisi olan hastaların 1. Yıl ilaç dozu, 2. Yıl ilaç dozu ve 3. Yıl ilaç dozu (p=0,001) disgenezi olmayan hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.

8- Disgenezisi olan kalıcı KH grubunun 6. Ay ilaç dozu, 1. Yıl ilaç dozu, 2. Yıl ilaç dozu ve 3. Yıl ilaç dozu geçici KH grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu.

9- Disgenezisi olmayan kalıcı KH grubunda 6. Ay ilaç dozu, 1. Yıl ilaç dozu, 2. Yıl ilaç dozu ve 3. Yıl ilaç dozu geçici KH grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.



## KAYNAKLAR

1. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
2. ANDIRAN N. Bebeklik Dönemi Tiroid Hastalıkları. *Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2015;6(5):39-47.
3. Pediatrics AAo, Rose SR. Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS. Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
4. Ehsani R, Alijanpour M, Salehiomran M, Kheirkhah F, Moslemi L, Aghajanpour F. Evaluation of the developmental outcome in children with congenital hypothyroidism. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2021;12(3):315-22.
5. Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden incidence and age at diagnosis. *Acta Pædiatrica*. 1978;67(1):1-3.
6. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Molecular genetics and metabolism*. 2007;91(3):268-77.
7. Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European journal of pediatrics*. 1995;154(8):614-6.
8. SAG LAM H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan IL, Tarim Ö. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatrics International*. 2007;49(1):76-9.
9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):1-22.
10. Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). 2009.
11. Cinaz P DF, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokornolojisi. *Nobel Tıp Kitapevleri*. 2014;İstanbul:283-345.
12. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeur D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 1984;105(3):462-9.

13. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Genc N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience. *Horm Res.* 2003;60:100.
14. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013;5(Suppl 1):13.
15. Biebermann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz Gn, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997;82(10):3471-80.
16. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J, et al. 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.* 2001;86(5):2009-14.
17. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocrine reviews.* 2004;25(5):722-46.
18. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics.* 2003;143(6):759-64.
19. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(6):441-2.
20. Krude H, Schütz B, Biebermann H, Von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *The Journal of clinical investigation.* 2002;109(4):475-80.
21. Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2000;1(1):109-21.
22. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature genetics.* 1998;19(4):399-401.
23. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *The Journal of clinical investigation.* 2002;109(4):469-73.

24. Al Taji E, Biebermann H, Límanová Zk, Hnikova O, Zikmund J, Dame C, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2007;156(5):521-9.
25. Bamforth J, Hughes I, Lazarus J, Weaver C, Harper P. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *Journal of medical genetics*. 1989;26(1):49-51.
26. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1428-33.
27. Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic Jlen, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):455-62.
28. LaFranchi S, Kirkland J, Garcia-Prats J, Hoppin A. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2009.
29. Kotwal N. Thyroid Dysmorphogenesis PG Kumar SS Anand Vikas Sood. *Indian Pediatrics*. 2005;42:1233-5.
30. Grüters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;59(Suppl. 1):24-9.
31. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(5):511-9.
32. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Current opinion in pediatrics*. 2001;13(4):364-72.
33. Ieiri T. thyroglobulin (Tg) gene and familial Tg synthesis defect. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1994;52(4):869-74.
34. Burniat A, Pirson I, Vilain C, Kulik W, Afink G, Moreno-Reyes R, et al. Iodotyrosine deiodinase defect identified via genome-wide approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(7):E1276-E83.

35. Krause K, Karger S, Gimm O, Sheu S-Y, Dralle H, Tannapfel A, et al. Characterisation of DEHAL1 expression in thyroid pathologies. *European journal of endocrinology*. 2007;156(3):295-301.
36. Segni M. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. *Endotext* [Internet]. 2017.
37. García M, Barrio R, García-Lavandeira M, Garcia-Rendueles AR, Escudero A, Díaz-Rodríguez E, et al. The syndrome of central hypothyroidism and macroorchidism: IGSF1 controls TRHR and FSHB expression by differential modulation of pituitary TGF $\beta$  and Activin pathways. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-18.
38. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature genetics*. 1998;18(2):147-9.
39. Rose SR, Brown RS, Pediatrics AAo, Association AT, Committee PH. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
40. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical endocrinology*. 2005;62(4):444-8.
41. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(1):177-82.
42. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(2):S404-S16.
43. l'Allemand D, Grütters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Hormone Research in Paediatrics*. 1987;28(1):42-9.
44. Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(Suppl2):S117.
45. Chanoine J-P, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(10):1207-10.

46. S. K. Her Yönüyle İyot. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2016:10-97.
47. de Vasconcellos Thomas J, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;72(6):344-7.
48. Bostancı I, Sanoglu A, Ergin H, Akşit A, Cinbiş M, Aklın N. Neonatal goiter caused by expectorant usage. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001;14(8):1161-2.
49. Lazarus J. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*. 1998;8(10):909-13.
50. Kurtoglu S, Keskin M, Koklu E, Akcakus M, Atabek ME, Hatipoglu N. Congenital goiter in premature twins due to propylthiouracil treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007;20(7):771-2.
51. Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan S, Hanukoglu A, HersHKovitz E, Pinhas-Hamiel O, et al. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. *Clinical endocrinology*. 2010;72(2):264-71.
52. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2005;18(5):453-62.
53. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(1):13-6.
54. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 2010;125(Supplement 2):S37-S47.
55. Çolak B. 2008-2018 yılları arasında ulusal doğuştan hipotiroidi taramasından, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirilen hastaların klinik, laboratuvar ve prognostik özellikleri ile değerlendirilmesi. 2019.
56. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is

- overtreatment a greater threat than undertreatment? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4499-506.
57. Evin F, Balkı HG, Ata A, Er E, Vatansever Z, Özen S, et al. Prediction of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Pediatric Research*. 2022;9(1):38.
  58. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Hormone research in paediatrics*. 2015;84(3):159-64.
  59. Derksen-Lubsen G, Verkerk P. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatric research*. 1996;39(3):561-6.
  60. Klein A, Agustin A, Foley JR T. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *The Lancet*. 1974;304(7872):77-9.
  61. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4332-4.
  62. BAKANLIĞI S. Neonatal Tarama Programı Genelgesi. 2019.
  63. Pediatrics AAo, Rose SR, Endocrinology So, Genetics Co, Association AT, Brown RS, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
  64. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten Jr B, Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3350-9.
  65. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
  66. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases referred from the turkish national screening program: Frequency of congenital hypothyroidism and etiological distribution. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019;11(3):240.
  67. Anık A, Berber İBB, Ünüvar T, Anık A. Konjenital Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik ID Değerlendirilmesi. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*. 2020;10(3).
  68. Eren E, Sağlam H, Zengin A, Gul Y, Cakir EDP, Ozgur T, et al. Evaluation of the patients with congenital hypothyroidism: effect of the national screening

- program/Konjenital hipotiroidili olguların değerlendirilmesi: ulusal tarama programının etkisi. *The Journal of Current Pediatrics*. 2011;9(1):28-34.
69. Chen C-Y, Lee K-T, Lee CT-C, Lai W-T, Huang Y-B. Epidemiology and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in an Asian population: a nationwide population-based study. *Journal of epidemiology*. 2013;JE20120113.
70. Abdelmuktader AM. Risk factors for congenital hypothyroidism in Egypt: results of a population case-control study (2003–2010). *Annals of Saudi medicine*. 2013;33(3):273-6.
71. Günbey C, Özön A, Gönç EN, Alikışifoğlu A, Karahan S, Kandemir N. Basal serum thyroxine level should guide initial thyroxine replacement dose in neonates with congenital hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2021;13(3):269.
72. Malik BA, Butt MA. Is delayed diagnosis of hypothyroidism still a problem in Faisalabad, Pakistan. *life*. 2008;11:12.
73. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990–1998. *Teratology*. 2000;62(1):36-41.
74. Baş VN, Özgelen Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(5-6):485-9.
75. Kurinczuk J, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981–1998. *Journal of paediatrics and child health*. 2002;38(2):187-91.
76. Zhou J, Luo J, Zhao H, Wang J, Lin F, Zhang H, et al. Risk factors of 125 cases of neonatal congenital hypothyroidism during perinatal period. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2015;36(7):747-51.
77. Germak JA, Foley Jr TP. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*. 1990;117(2):211-9.
78. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, et al. Levothyroxine dosage as predictor of permanent and transient congenital hypothyroidism: a multicenter retrospective study in Japan. *Hormone research in paediatrics*. 2019;92(1):45-51.
79. Tamam M, Adalet I, Bakır B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatrics International*. 2009;51(4):464-8.

80. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The Role of Initial Clinical and Laboratory Findings in Infants With Hyperthyrotropinemia to Predict Transient or Permanent Hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013;5(3):170.
81. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):575-80.
82. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *European journal of endocrinology*. 2005;153(6):765-73.
83. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan–Iran. *Journal of Medical Screening*. 2009;16(1):11-6.
84. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (<sup>123</sup>I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):e683-e8.
85. Asena M, Demiral M, Unal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek MN. Validity of Six Month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(3):275.
86. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs transient congenital hypothyroidism: assessment of predictive variables. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(12):4428-36.