

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

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ NEDENİ İLE KLİNİĞİMİZE
SEVK EDİLEN VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALAN
OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif TUNÇ

TRABZON 2021

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

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ NEDENİ İLE KLİNİĞİMİZE
SEVK EDİLEN VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALAN
OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif TUNÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL

TRABZON 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden sürekli olarak istifade ettiğim ve araştırmamın her aşamasında benimle ilgilenerek değerli zamanını cömertçe şahsıma harcayan; emeği, inancı ve hoşgörüsüyle beni sürekli olarak destekleyen ve motive eden kıymetli hocam Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL'e sabrından ve özverisinden dolayı teşekkür ederim.

Akademik ve manevi destekleri için tüm hocalarıma, eğitimim süresince beraber çalıştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin istatistiği aşamasında verdiği desteklerden dolayı Prof. Dr. Ercüment BEYHUN'a ve Dr. Abdülkadir ALBAYRAKTAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca hayatımın her anında bana destek olan, beni yetiştiren canım annem ve babama sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Elif TUNÇ

ÖZET

Giriş-Amaç: Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorunlardan birisidir ve erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde kalıcı zeka geriliğine neden olabilir. Bu çalışmada, KH tanısı ile takip edilen term ve preterm olguların etiyolojik dağılımını, antropometrik özelliklerini, tanı ve tedavi başlama yaşlarını, başvuru semptomlarını, tanı ve izlem sırasındaki tiroid fonksiyonlarının seyrini, ötiroidiyi sağlayan optimal oral sodyum-levotiroksin (LT4) doz düzeyini ve süresini yaş gruplarına göre belirlemek, başlangıç ve izlemdeki LT4 dozlarının klinik ve antropometrik parametrelere etkilerini değerlendirmek, kalıcı ve geçici KH ile primer KH diğer gruplarını kıyaslamak, tanıda TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) testinin yerini değerlendirmek böylece bölgemize ait verileri ilk kez dökümente etmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne KH ön tanısı ile sevk edilen, kliniğimizde KH tanısı alarak tedavi edilen ve 2006-2018 tarihleri arasında doğan 956 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelenerek yapıldı. Primer KH tanısı alan term ve preterm toplam 669 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgularımızın antropometrik, demografik, klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri değerlendirildi.

Bulgular: Term-KH'li 575 olgumuzun %72'si kalıcı KH ve %28'i geçici KH idi. 94 preterm-KH'li olgumuz mevcuttu ve bunların %64'ü kalıcı, %36'sı geçici KH idi. Term-kalıcı KH'li 412 olgumuzun %21'inde tiroid disgenezi mevcut idi. Disgenezi olanların %63'ünde tiroid hipoplazisi, %4'ünde hemiagenezi, %17'sinde tiroid ektopisi (14 olguda sublingual yerleşimli ve bir olguda lingual yerleşimli ektopik tiroid dokusu saptandı), %16'sında tiroid agenezisi mevcut idi. Geri kalan kalıcı KH'li olgularımız (n=326, %79) dishormonogenez olarak kabul edildi. Cinsiyetle ilişkili kıyaslamalarda sadece term tiroid disgenezi grubunda kızların oranı (%63) erkeklere göre (%37) anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.005$). Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın 11'inde (%12) tiroid disgenezisi saptandı ve bunların 9'u tiroid hipoplazisi, 1'i agenezi ve 1'i hemiagenezi idi. Term olgularımızda en sık başvuru nedeni topuk kanında TSH yüksekliği, daha sonra rutin kontrolde saptanan TSH yüksekliği, uzamış sarılık ve kabızlıktı. Term-KH'li olgularımızın ebeveynlerinde akrabalık oranı %35 (%65'i kalıcı ve %35'i geçici KH'li grupta) idi ve kalıcı grupta

akrabalık oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Ebeveynlerinde akrabalık olan term-kalıcı KH'li olguların %76'sı dishormonogenez ve %24'ü tiroid disgenezisi idi ($p < 0.05$). Term-KH'li olgularımızın ortanca tanı yaşı 26 gün, kalıcı KH'de 27 gün; tiroid disgenezisinde 22 gün, dishormonogenezde 30 gün ve geçici KH'de 25 gün idi ($p > 0.05$). Kalıcı-geçici KH'li ve disgenezi-dishormonogenezli olgularımızın tanı yaşları farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Tiroid agenezi grubundaki olgularımızın tanı yaşı; dishormonogenez, hipoplazi ve geçici KH'li olgularımızdan daha küçüktü ($p < 0.05$). Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın ortanca tanı alma yaşı 35 gün iken preterm-geçici KH'li olgularımızın ise 41 gün idi ($p > 0.05$). Term-kalıcı ile preterm-kalıcı ve term-geçici ile preterm-geçici grupları kıyaslandığında; preterm olgularımızın tanı alma yaşı term olgularımıza göre daha geçti ($p < 0.05$). Term ve preterm KH'li olgularımızın izlemde ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'leri normal sınırlar içinde idi ve kalıcı-geçici gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tanı anında; term ve preterm-kalıcı KH'li olgularımızda geçici KH'li gruba göre sT4 düzeyi anlamlı derecede düşük iken TSH düzeyi anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.05$). Tiroid disgenezili term-KH'li olgularımızın tiroglobulin (Tg) değeri dishormonogenezli olgularımıza göre daha düşüktü ($p < 0.05$). Term-KH'li olgularımızın %21'ine TRH uyarı testi yapıldı. Term-KH'li kalıcı-geçici ve tiroid disgenezi-dishormonogenez grupları TRH test sonuçları kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Term-geçici KH'li olgularımızın tiroid ultrasonografi (US) volümleri yaş grubuna göre normal aralıkta idi ve kalıcı gruba göre tiroid volümleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p = 0.005$). Term-kalıcı ve preterm-kalıcı KH'lilerde geçici gruba göre başlangıç dozları (sırasıyla 4.49 ± 3.64 mcg/kg/gün, 3.61 ± 3.43 mcg/kg/gün) hariç tüm kontrollerde belirlenen LT4 dozları daha yüksekti ($p < 0.05$). Term-disgenezili olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanı yaşı, tanıda serum sT4 düzeyi, tiroid volümleri arasında negatif korelasyon ($p < 0.05$) ve tanıda serum TSH, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı-SDS, tüm kontrollerdeki ağırlık, ağırlık-SDS'leri ile pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Term-dishormonogenezli ve geçici grupta ise tanıda ve tüm kontrollerdeki; LT4 dozları ile ağırlık-SDS ve boy-SDS'leri arası anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0.05$). Term-KH'li olgularımızdan tanı anında uygun dozda tedaviye rağmen 15. gün kontrolünde biyokimyasal hipertiroidi saptananların oranı %29 idi.

Sonuçlar: Bu çalışma ile KH'li olguların bölgemize ait verileri ilk kez dökümente edilmiştir. KH'nin doğru şekilde sınıflandırılması gereksiz yere uzun süreli ilaç kullanımını önlemek açısından önemlidir. Tanı anındaki serum sT4, TSH, tiroid US ve sintigrafi sonuçları, takip sürecinde ihtiyaç duyulan LT4 dozları kalıcı-geçici KH ayırımında önemlidir. Tiroid disgenezi ve dishormonogenez ayırıcı tanısında; tanı anındaki sT4, TSH, Tg, ihtiyaç duyulan LT4 dozu yanında takip sürecinde serum TSH düzeyi ve LT4 doz düzeyleri yol gösterici olabilir. İyatrojenik hipertiroidiyi önlemek için tanı anında ve izlemde KH'li her olgunun kendi içinde klinik ve laboratuvarı değerlendirilerek ılımlı düzeylerde LT4 dozları ile ötiroidinin sağlanabilirliği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Primer konjenital hipotiroidi, kalıcı konjenital hipotiroidi, geçici konjenital hipotiroidi, etiyoloji, sodyum-levotiroksin.

ABSTRACT

Introduction-Aim: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common endocrinological problems encountered in the neonatal period and may cause permanent mental retardation if not diagnosed and treated early. In this study it was aimed to document the first regional data by determining the etiological distribution, anthropometric characteristics, age at diagnosis and start of treatment, symptoms at admission, the course of thyroid functions during diagnosis and follow-up, optimal oral sodium-levothyroxine (LT4) dose level and duration that provides euthyroidism according to age groups, evaluating the effects of initial and follow-up LT4 doses on clinical and anthropometric parameters, comparing permanent and transient CH and primary CH subgroups, evaluating the effects of TRH (thyrotropin releasing hormone) test in diagnosis of patients who term and preterm cases followed with the diagnosis of CH.

Material-Method: This study was done by retrospectively examining the files of 956 patients who referred to the Karadeniz Technical University Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department with a preliminary diagnosis of CH and treated with the diagnosis of CH in our clinic and who were born between 2006-2018. A total of 669 term and preterm cases diagnosed with primary CH were included in the study. Anthropometric, demographic, clinical, laboratory findings and imaging methods of these cases were evaluated.

Results: Of our 575 cases with term-CH, 72% had permanent CH and 28% had transient CH. We had 94 cases of preterm-CH and 64% of them were permanent and 36% were transient CH. Thyroid dysgenesis was present in 21% of our 412 cases with term-permanent CH. Of those with dysgenesis, 63% had thyroid hypoplasia, 4% had hemiagenesis, 17% had thyroid ectopia (14 patients had sublingual and one patient had lingual ectopic thyroid tissue), and 16% had thyroid agenesis. The remaining cases of permanent CH (n=326, 79%) were considered as dyshormonogenesis. In gender-related comparisons, the rate of girls (63%) was significantly higher than boys (37%) only in the term thyroid dysgenesis group ($p < 0.005$). Thyroid dysgenesis was found in 11 (12%) of our cases with preterm permanent CH and 9 of them had thyroid hypoplasia, 1 of them had agenesis and 1 of them had hemiagenesis. The most common reason for admission in our term cases was TSH elevation in the heel blood, TSH

elevation detected later in routine control, prolonged jaundice, and constipation. The rate of consanguinity in the parents of our cases with term-CH was 35% (65% in the group with permanent and 35% in the group with transient CH), and the rate of consanguinity was significantly higher in the permanent group ($p < 0.05$). Of the cases with term-permanent CH, whose parents were consanguineous, 76% had dyshormonogenesis and 24% had thyroid dysgenesis ($p < 0.05$).

The median age of our cases with term CH was 26 days and 27 days in permanent CH; 22 days in thyroid dysgenesis, 30 days in dyshormonogenesis and 25 days in transient CH ($p > 0.05$). When the diagnosis ages of our cases with permanent-transient CH and dysgenesis-dyshormonogenesis were compared, there was no significant difference; age at diagnosis of our cases in the thyroid agenesis group; was significantly younger than our cases with dyshormonogenesis, hypoplasia, and transient CH ($p < 0.05$). The median age of diagnosis in our cases with term-CH was 26 days, and 27 days in permanent CH; thyroid dysgenesis was 22 days, dyshormonogenesis was 30 days, and transient CH was 25 days ($p > 0.05$). Age at diagnosis of our cases with permanent-transient CH and dysgenesis-dyshormonogenesis was not different ($p > 0.05$). Our patients in the thyroid agenesis group were younger at diagnosis than those with dyshormonogenesis, hypoplasia, and transient CH ($p < 0.05$). While the median age at diagnosis of our cases with preterm-permanent CH was 35 days, it was 41 days in our cases with preterm-transient CH ($p > 0.05$). When the term-permanent with preterm-permanent and term-transient with preterm-transient groups are compared the age at diagnosis of our preterm cases was higher than that of our term cases ($p < 0.05$). Weight, height and head circumference SDS of our cases with term and preterm CH were within normal limits and no difference was found between the permanent and transient groups ($p > 0.05$). At the time of diagnosis; in our cases with term and preterm-permanent CH, while the fT4 level was significantly lower than the group with transient CH, the TSH level was significantly higher ($p < 0.05$). Thyroglobulin (Tg) values of our patients with term-CH with thyroid dysgenesis were lower than those with dyshormonogenesis ($p < 0.05$). TRH stimulation test was performed in 21% of our cases with term-CH. When the TRH test results of the permanent-transient and thyroid dysgenesis-dyshormonogenesis groups with term-CH were compared, no significant difference

was found ($p > 0.05$). Thyroid ultrasonography (US) volumes of our cases with term-transient CH were within the normal range according to the age group and thyroid volumes were significantly higher than the permanent group ($p = 0.005$). In patients with term-permanent and preterm-permanent CH, excluding initial doses (4.49 ± 3.64 mcg/kg/day, 3.61 ± 3.43 mcg/kg/day, respectively), the LT4 doses determined in all controls were higher than in the transient group ($p < 0.05$). In our cases with term-dysgenesis, there was a negative correlation between the initial LT4 dose and the age at diagnosis, serum fT4 level at diagnosis, and thyroid volumes ($p < 0.05$) and was found positive correlation with serum TSH levels at diagnosis, birth weight, birth weight-SDS, weight and weight-SDS in all controls ($p < 0.05$). In the term-dyshormonogenesis and transient group at diagnosis and in all controls; there was no significant correlation between LT4 doses and weight-SDS and height-SDS ($p > 0.05$). Despite appropriate dose treatment, proportion of those who were found to have biochemical hyperthyroidism in term CH cases at the 15th day follow-up after the initiation of treatment was 29%.

Conclusion: This study is the first to document the data of our region in patients with CH. Accurate classification of CH is important to prevent unnecessary long-term drug use. At the time of diagnosis serum fT4, TSH levels, thyroid ultrasound and scintigraphy results, LT4 doses needed during follow-up are important in distinguishing permanent-transient CH. In the differential diagnosis of thyroid dysgenesis and dyshormonogenesis, in addition to fT4, TSH, Tg, LT4 dose at the time of diagnosis, serum TSH level and LT4 dose levels can be guiding during the follow-up period. In order to prevent iatrogenic hyperthyroidism, at the time of diagnosis and in the follow-up, the feasibility of euthyroidism with moderate LT4 doses has been demonstrated by clinical and laboratory evaluation of each patient with CH.

Key words: Primary congenital hypothyroidism, permanent congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism, etiology, sodium-levothyroxine.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi	3
2.1.3. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar	4
2.1.4. Tiroid Hormon Sentezi, Salınımı ve Kontrolü.....	5
2.2. Hipotiroidi Tanım ve Sınıflaması.....	7
2.2.1. Konjenital Hipotiroidi.....	7
2.2.1.1. Tanım ve Önemi.....	7
2.2.1.2. Etiyoloji ve Sınıflama	8
2.2.1.3. Primer Konjenital Hipotiroidi	8
2.2.1.3.1. Tiroid Disjenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)	8
2.2.1.3.2. Tiroid Dishormonogenezi (Tiroid Hormon Sentez ve Salınımındaki Bozukluklar)	9
2.2.1.3.3. TSH Direnci	11
2.2.1.3.4. İyot Eksikliği	11
2.2.1.3.5. İyot Fazlalığı.....	11
2.2.1.3.6. Maternal İyatrojenik Nedenler	12
2.2.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi	12
2.3. Klinik Bulgular	13
2.4. Tanı.....	14
2.4.1. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.5. Tedavi, İzlem ve Prognoz.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri.....	19
3.2. Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri.....	19
3.3. Antropometrik Veriler	19
3.4. Laboratuvar Parametreleri	20
3.4.1. TRH Uyarı Testi	20
3.5. Görüntülenme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.....	21
3.6. Olgularımızın Sınıflandırması	21
3.7. Uygulanan Tedavi	22
3.8. İstatistiksel Yöntem.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Etiyolojik Dağılım.....	24
4.2. İkamet Yeri, Tanı Yaşı ve Başvuru Yakınmaları	25
4.3. Konjenital Hipotiroidili Term Olgularımızın Antropometrik ve Demografik Özellikleri.....	27
4.4. Laboratuvar bulguları	30
4.5. Görüntüleme	43
4.6. Sodyum-Levotiroksin (LT4) Dozları	44
4.7. Preterm Konjenital Hipotiroidili Olgularımızın Bulguları	51
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
D1	: Tip 1 deiyodinaz
D2	: Tip 2 deiyodinaz
D3	: Tip 3 deiyodinaz
DİT	: Diiyodotirozin
DUOX2	: Dual oksidaz 2
DUOXA2	: Dual oksidasyon maturasyon faktör 2
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GH	: Büyüme hormonu
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
kg	: Kilogram
KH	: Konjenital hipotiroidi
LH	: Luteinize edici hormon
LT4	: Levotiroksin
mcg	: Mikrogram
MCT8	: Monokarboksilaz transporter 8
MİT	: Monoiyodotirozin
NIS	: Sodyum iyot simporter
rT3	: Reverse triiyodotironin
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
Tg	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
US	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 1: Hipotiroidi Sınıflandırması.....	7
Şekil 2: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması.....	16
Şekil 3: Çalışmada Değerlendirilen Olgularımızın Tanısal Dağılımı.....	24



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No.

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri.....	8
Tablo 2: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi sınıflandırması.....	9
Tablo 3: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojilerine ve cinsiyetlerine göre dağılımı.....	25
Tablo 4: Tiroid disgenezisi saptanan kalıcı konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojilerine ve cinsiyete göre dağılımı.....	25
Tablo 5: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın başvuru nedenlerinin yaşlara göre dağılımı	27
Tablo 6: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın tanı aldığı yaşa göre etiyolojik dağılımı.....	27
Tablo 7: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın antropometrik ve demografik özellikleri.....	29
Tablo 8: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın cinsiyete göre demografik özellikleri.....	29
Tablo 9: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın antropometrik özellikleri ve kıyaslaması.....	31
Tablo 10: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.....	32
Tablo 11: Disgenez ve dishormonogenez tanısı ile takipli kalıcı konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.....	32
Tablo 12: Tiroid disgenezili term olgularımızın etiyolojiye göre serum serbest T4 ile serum TSH düzeyleri ve kullanılan LT4 dozları.....	35
Tablo 13: Tiroid ektopi, hipoplazi ve agenezili term olgularımızın cinsiyete göre serum serbest T4, TSH düzeyleri ve kullanılan LT4 dozları.....	36
Tablo 14: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4, TSH kıyaslamalarının istatistiksel anlamlılık sonuçları.....	37
Tablo 15: Aşkar ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızın üç yıllık izlem bulguları.....	38

Tablo 16: Aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızdan tiroid disgenezi ve dishormonogenezli olgularımızın üç yıllık antropometrik bulguları.....	39
Tablo 17: Aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızdan tiroid disgenezi ve dishormonogenezli olgularımızın üç yıllık laboratuvar bulguları.....	40
Tablo 18: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın cinsiyete göre tanı ve izlemde laboratuvar bulguları ve LT4 dozları.....	41
Tablo 19: TRH testi yapılan konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojiye göre verileri.....	43
Tablo 20: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın ultrason ile belirlenen tiroid volümlerinin (ml) etiyolojiye göre kıyaslanması.....	46
Tablo 21: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın LT4 dozlarının kıyaslamaları.....	47
Tablo 22: Tanı anında uygun doz LT4 verilmesine rağmen 15. gün kontrolde tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan olgularımız ile ötiroid olanların kıyaslanması.....	49
Tablo 23: Tanı anında uygun doz LT4 verilmesine rağmen 15. gün kontrolde tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan olgularımız ile ötiroid olanların laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin ve tedavi dozlarının kıyaslanması.....	50
Tablo 24: Preterm ve kalıcı-geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın temel antropometrik ve demografik özellikleri.....	52
Tablo 25: Term (n=575) ve preterm (n=94) olgularımızın üç yıllık izlem bulguları....	53
Tablo 26: Preterm kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.....	54
Tablo 27: Preterm kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın tanı anı ve izlemde laboratuvar bulguları, LT4 dozları ve tiroid ultrason ile belirlenen tiroid volümleri.....	55
Tablo 28: Preterm KH’li olgularımızın doğum haftalarına göre oluşturulan alt gruplarındaki özellikleri.....	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği veya periferik dokuların bu hormonlara yetersiz yanıt vermesi ile karakterize klinik tablodur (1). KH 2000 ile 4000 canlı doğumda bir görülür ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorunlardan birisidir (2). Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dentrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda rol oynar. Bu nedenle KH erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde, kalıcı zeka geriliğine neden olması toplumsal sağlık açısından önemini ortaya koymaktadır (3).

Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kalıcı KH; primer, santral ve periferik hipotiroidi olarak sınıflandırılır. Kalıcı KH'nin en yaygın nedeni tiroid disgenezisidir (aplazi, hipoplazi, ektopi) ve vakaların %80-85'ini oluşturur. Geçici KH'de ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik saptanır ancak tipik olarak hayatın ilk ayları ve yıllarında tiroid hormon üretimi normalleşir (2).

Hasta bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir (3). Bu nedenle pek çok yenidoğan doğumda tanı alamaz. Klinik semptomların yavaş gelişimi, erken tanı ve tedavinin gerekliliği ile birleştirildiğinde yenidoğan taramasının önemi ortaya çıkmaktadır (4).

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 belirlemek için ek tetkikler planlanır. Serum tiroglobulin (Tg) düzeyleri tiroid dokusunun varlığını yansıtır ve tiroid agenezi tanısında değerlidir. İyot eksikliği, halen tüm dünya ve Türkiye için önemli halk sağlığı sorunudur bu nedenle idrarda iyot konsantrasyonu ölçülmelidir. İdrar iyot konsantrasyonu iyot eksikliği ya da aşırı iyota maruziyeti gösterir. Klinik pratikte görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi öncelikli yöntemdir ve tiroid agenezi ve hipoplazi tanısında değerlidir. Tiroid sintigrafisi de tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir ve tiroid agenezi, ektopik tiroid ve tiroid hipoplazisi şeklindeki tiroid disgenezilerini belirlemede kullanılan bir yöntemdir (5).

Konjenital hipotiroidi tanısı konulur konulmaz kalıcı sekelleri önlemek için tedavi hemen başlanmalıdır. Tedavide temel amaç, tiroid hormon düzeylerini en kısa

zamanda normal sınırlara yükselterek klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidiyi oluşturmak böylece hastanın normal nörolojik gelişimini ve büyümesini sağlamaktır. Oral levotiroksin (LT4) tedavide ilk seçenektir ve LT4 tedavisinin hem dozu, hem de zamanlaması nörolojik prognoz açısından kritiktir. Tanı ve tedavi başlanma yaşı ile IQ arasında negatif bir ilişki vardır (2).

Bu çalışmanın amacı; 25 Aralık 2006 yılından beri KH tarama programı uygulanan ülkemizde tarama programının başlatılmasından sonra Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde KH tanısı ile takip edilen term ve preterm olguların; etiyolojik dağılımını, antropometrik özelliklerini, tanı ve tedavi başlama yaşlarını, başvuru semptomlarını, tanı ve izlem sırasındaki tiroid fonksiyonlarının seyrini, tedavinin büyüme üzerine etkilerini, başlangıç ve izlemdeki LT4 dozlarının klinik ve antropometrik parametrelere etkilerini geriye dönük olarak değerlendirmek; ayrıca, farklı tedavi doz grupları ile tiroid hormon düzeylerinin antropometriye etkilerini değerlendirmek, ötiroidiyi sağlayan optimal LT4 doz düzeyini yaş gruplarına göre belirlemek, geçici hipotiroidide ortalama tedavi süresini belirlemek, geçici ve kalıcı hipotiroidinin büyümeye etkisini ayrı ayrı değerlendirmek, geçici ve kalıcı hipotiroidi ile primer hipotiroidi alt gruplarını kıyaslamak, tanıda TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) testinin yerini değerlendirmek böylece bölgemize ait verileri ilk kez dökümente etmektir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği tüm Doğu Karadeniz bölgesine (Trabzon, Rize, Artvin, Giresun, Ordu, Gümüşhane, Erzincan) hizmet veren bir klinik olduğundan izlenen olguların bulguları ve elde edilen sonuçlar Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki çocuk popülasyonu yansıtacağından ayrıca önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin organdır. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ilkel farinks tabanında, orta hatta endodermal bir kalınlaşma ile oluşmaya başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül kaudal yönde ilerleyerek trakeanın önündeki son yerleşim bölgesine giderken primordiyal hücreleri dil kökü farengeal tabanındaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal kanalı oluşturur (6).

Fetal tiroid dokusu gebeliğin yirmi dördüncü ile otuz ikinci günleri arasında iki loblu şeklini alır. Gebeliğin yedinci haftasında tiroid kaudal yönde ilerlemesini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur. Gebeliğin sekizinci haftasında tiroglossal kanal kaybolur. Tiroglossal kanalın distal ucundaki hücreler, tiroid dokusuna dönüşerek, tiroid bezinin piramidal lobunu oluşturur. Eş zamanlı olarak nöral krest bölgesinden göç eden ektodermal kökenli hücreler parafoliküler hücreleri (C hücreleri) oluşturur. Gebeliğin onuncu haftasında kolloid histolojik olarak görülebilir ve tiroglobulin sentezi başlar. Gebeliğin on birinci haftasında folikül oluşumu ve tiroid hormon sentezi başlar. Gebeliğin son yarısında TSH ve tiroid hormon düzeyleri artar. Otuz beşinci haftadan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgunlaşır ve serum sT4 ve TSH düzeyleri maksimum düzeye ulaşır (6).

2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid folikülü tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimidir. Tiroid folikülü kabaca bir küre şeklindedir ve duvarı folikül epiteli adı verilen tek katlı kübik ya da alçak prizmatik epitelden oluşur. Foliküller kolloid adı verilen jel benzeri bir madde içerirler. Foliküler hücrelerin apikal yüzeyleri kolloid ile temas halindedir ve bazal yüzeyler tipik bir bazal lamina üzerine oturur.

Tiroid bezinin parankimi iki tip hücre içeren epitelden oluşmaktadır:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olup, hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturur. Rutin hematoksilen-eozin preparatlarında hafif bazofilik

bir bazal sitoplazma ve bir ya da daha fazla belirgin nükleolus içeren yuvarlak nükleus içerir. Golgi aygıtı supranükleer pozisyonundadır. Uygun boyama yöntemleri ile lipid damlacıkları ve PAS pozitif damlacıklar gözlenebilir. Hücrenin apikal yüzeyinde tipik bağlantı kompleksleri ile kısa mikrovilluslar bulunur. Bazal bölgede çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum kesitleri bulunur. Apikal sitoplazmada bulunan küçük veziküller morfolojik olarak Golgi aygıtı ile ilişkili veziküllere benzemektedirler.

2. Parafoliküler hücreler (C hücreleri): Folikül epitelinin periferinde yer almaktadır ve folikül epiteli ile folikül bazal lamina arasında bulunmaktadır. Bu hücrelerin folikül lümeni ile ilişkisi yoktur. Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur (7).

2.1.3. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar

Tiroid bezinin gelişimi ve normal işlev görmesinde rol oynayan başlıca transkripsiyon faktörleri PAX8, NKX2.1 (TTF1), Hhex, Foxe1 (TTF2)'dir. Bu transkripsiyon faktörlerinin tiroid dışı dokularda da görevleri bulunmaktadır. Tiroidde folikül hücrelerinin fonksiyonel farklılaşması ve tiroide özgün genlerin düzenlenmesinde bu transkripsiyon faktörlerinin önemli etkisi vardır ve herhangi birinin eksikliği tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarına neden olabilir (5).

PAX8 foliküler hücrelerin gelişiminde önemli rol oynar (4). PAX8 geni için yirmiden fazla otozomal dominant kalıtım gösteren heterozigot mutasyon bildirilmiştir. Etkilenen vakalarda ötiroididen ciddi hipotiroidiye kadar farklı biyokimyasal ve klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tiroid hipoplazisi karakteristik olmakla birlikte tiroid agenezisi ve normal boyutta tiroid bezi de rapor edilmiştir. PAX8 böbrek mezenkim dokusunda da eksprese edilir ve bazı vakalarda ürogenital sistem anomalileri bildirilmiştir (5).

Heterozigot NKX2.1 (eski adı ile TTF1) mutasyonları KH'ye neden olan en sık transkripsiyon faktör mutasyonudur (5). NKX2.1 sürfaktan üretiminin yapıldığı distal pulmoner epitelde ve ön beyinde de eksprese olmaktadır. Bu nedenle NKX2.1 mutasyonları üçlü organ tutulumuna neden olarak beyin, akciğer ve tiroid hastalıklarına neden olabilir. Hastaların ancak %50'sinde bu üç organda hastalık görülürken %90'ında benign herediter kore başta olmak üzere nörolojik problemler olabilir. Hastaların %75'inden fazlasında aşikar ya da subklinik hipotiroidi

saptanmıştır. Tiroid morfolojisi %55'inde normal olmakla birlikte hipoplazi, hemiagenezi ve aplazi olan vakalar da tespit edilmiştir. Respiratuvar distres sendromu en sık görülen pulmoner bozukluk olarak bildirilmiştir (5).

Hhex erken organogenez döneminde yaygın ekspresyonu olması nedeni ile eksikliğinde tiroid yanında çok sayıda organ malformasyonuna neden olur. Hhex tiroid bezinin olgunlaşmasında ve fonksiyonel farklılaşmada görev alır (5).

Foxe1 tiroid bezinin migrasyonundan sorumludur (4) ve epiglot, damak, özofagus, koana ve saç foliküllerinde de eksprese olur (5). Foxe1 resesif mutasyonları tiroid disgenezi, dikensi saç, yarı damak ve bifid epiglotun olduğu genetik sendroma (Bamforth-Lazarus sendromu) neden olmaktadır (2).

Yeni nesil gen çalışmalarının devamı ile tiroid gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörlerin sayısı ve rolü giderek daha iyi belirlenmektedir (5).

2.1.4. Tiroid Hormon Sentezi, Salınımı ve Kontrolü

TRH hipotalamus ön lobundan sentezlenir ve portal vasküler sistem aracılığı ile ön hipofize gelerek tirotrop hücrelerden TSH sentez ve salınımını uyarır. TSH'ın, tiroid folikül hücre membranında bulunan G protein bağımlı reseptörü ile etkileşimi sonucunda tiroid hormon biyosentezi başlar (5).

NIS (sodyum iyot simporter) glikoproteini aracılığı ile tiroid folikül hücresinin bazolateral membranında iyotun aktif transportu gerçekleşir. NIS, bir iyot iyonuna karşılık iki sodyum iyonunun kotransportunu sağlar. Tiroid bezi bu aktif transport sayesinde plazmadan 20-40 kat daha fazla iyot içerir. SLC26A4 geni tarafından kodlanan klor ile iyot değişimini sağlayan 'pendrin' aracılığı ile tiroid hücresi apikal membranından iyot alımı gerçekleşir. Folikül lümeni içine girdikten sonra iyotun oksidasyonu, organifikasyonu ve takibinde birleşme reaksiyonu, tiroid folikül hücresinin apikal membranında bulunan tiroid spesifik enzim tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalize edilir ve bu reaksiyonlar hidrojen peroksit (H_2O_2) bağımlıdır. H_2O_2 tiroid folikül hücresinin apikal membranında NADPH oksidaz dual oksidaz 2 (DUOX2) ve dual oksidasyon maturasyon faktör 2 (DUOXA2) tarafından üretilir (5).

Okside olan iyot Tg üzerinde bulunan tirozin moleküllerine bağlanır ve bu işleme 'organifikasyon' denir. Tirozine bir iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MIT),

iki iyot bağlanırsa diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bir MİT ile bir DİT birleşerek triiyodotironini (T3'ü), iki DİT birleşerek T4'ü oluşturur. T3 ve T4 kolloid içinde Tg'nin lizozomlarda proteolizisine kadar depolanır ve Tg lizisi ile beraber dolaşıma geçerler. Tiroid içinde MİT ve DİT'in deiyodinasyonu ile ortaya çıkan iyot yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılır (4).

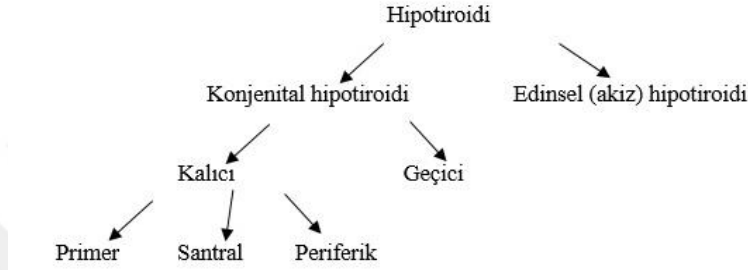
Tiroid bezinden salgılanan hormonların büyük bir kısmını T4 oluşturur. Vücuttaki total T3'ün yalnızca %20'si tiroid bezinde sentezlenir, geri kalanı ise periferik dokularda T4'ün monodeiyodinasyon yoluyla T3'e dönüşmesi ile oluşur. Monodeiyodinasyon T3 molekülünün dış (fenolik) halkasında veya iç (tirosil) halkasında meydana gelebilir. T4 dış halkasının monodeiyodinasyonu ile üretilen T3, tiroid nükleer reseptörü için en yüksek afiniteye sahip tiroid hormon formudur. T4 iç halkasının monodeiyodinasyonu ile aktif olmayan bir metabolit olan 'reverse T3 (rT3)' üretilir. Deiyodinasyon işleminde görev alan üç enzim vardır; tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2) ve tip 3 deiyodinaz (D3). D1 enzimi karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde bulunur (3). Dolaşımda bulunan T3'ün büyük kısmı bu dokularda üretilir. D2 enzimi santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz, kemik, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, koklea ve retinada bulunur ve bu dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. D3 enzimi ise beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda yer alır. Görevi biten T3'ün iç halkasındaki iyodu uzaklaştırarak T3'ü inaktive eder (4).

Tiroid hormon biyosentezinin kontrolünde iyot ve TSH önemli faktörlerdir. İyotun az alınması tiroid hormon sentezinde yetersizlik ile TSH'da yükselmeye ve guvatra neden olur. İyotun fazla alınması ise 'Wolff-Chaikoff etkisi' ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. Yüksek miktarda iyot alımının H_2O_2 yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe ederek H_2O_2 üretimini ve dolayısı ile Tg iyodinasyonunu azaltması Wolff-Chaikoff etkisi olarak tanımlanır (8).

TSH tiroid hormon sentez ve salınımının hemen her basamağında etkisi olan bir hormondur. TSH hücre membranında bulunan G proteini ile birleştikten sonra cAMP'yi uyararak etkisini gösterir. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur ve sonuçta özellikle aktif tiroid hormonu olan T3'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (4).

2.2. Hipotiroidi Tanım ve Sınıflaması

Hipotiroidi, dolaşımda tiroid hormonlarının yetersiz olduğu veya periferik dokuların bu hormonlara yetersiz yanıtının olması durumunda ortaya çıkan klinik tablodur (2). Hipotiroidi, farklı sınıflandırmaları olmakla birlikte en sık kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi, edinsel (akiz) hipotiroidi olmak üzere farklı alt gruplarda incelenir. Bu alt gruplar da kendi içinde ayrıca sınıflandırılır (Şekil 1, Tablo 1, Tablo 2).



Şekil 1: Hipotiroidi Sınıflandırması

2.2.1. Konjenital Hipotiroidi

2.2.1.1. Tanım ve Önemi

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği veya periferik dokuların bu hormonlara yetersiz yanıt vermesi ile karakterize klinik tablodur (1). KH, 2000 ile 3000 canlı doğumda bir görülür ve iyot eksikliği bölgelerinde ise geçici KH olguları nedeniyle sıklık 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır. KH yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorunlardan birisidir (9). Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu akson ve dentrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda rol oynar. KH erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde zeka geriliğine neden olabilir bu nedenle toplumsal sağlık açısından erken tanı ve tedavi çok önemlidir (3).

2.2.1.2. Etiyoloji ve Sınıflama

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri (2).

I. Primer konjenital hipotiroidi	II. Santral (sekonder) hipotiroidi
1. Tiroid disgenezileri • Tiroid agenezi • Tiroid hipoplazisi • Ektopik tiroid 2. TSH direnci • TSH reseptör blokan antikorlar • TSH reseptör mutasyonu • G-protein mutasyonu (GNAS)-psödohipoparatiroidi 3. Dishormonogenez • Sodyum-iyot simporter (NIS) bozukluğu • Pendred sendromu (SLC26A4) • İyot organifikasyon defektleri: Tiroid peroksidad, DUOX2, DUOX2A2 • Tiroglobulin sentez defekti • Deiyodinasyon defekti: iyodotirozin deiyodinaz • Tiroid hormon taşıma defekti: monokarboksilat taşıyıcı 8 (SLC16A2)- X'e bağlı 4. İyot eksikliği 5. İyot fazlalığı 6. Maternal iyatrojenik nedenler - İyot, amiodoron - Metimazol, propiltiourasil - Radyoaktif iyot (I131)	1. İzole TSH eksikliği • TSH β- subunit mutasyonu (TSH düzeyi normal, düşük ya da yüksek olabilir) • TRH reseptör mutasyonu • IGFS1 mutasyonu- X'e bağlı santral hipotiroidi ve makroorşidi 2. Çoklu hipofizer hormon eksikliği • POU1F1 mutasyonu (TSH, GH, prolaktin eksikliği) • PROP1 mutasyonu (TSH, GH, LH, FSH, prolaktin eksikliği ve ACTH değişken) • HESX1 mutasyonu (TSH, GH, LH, FSH, prolaktin ve ACTH eksikliği) • Diğer gen mutasyonları: OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR)

*ACTH: Adrenokortikotropik hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, GH: Büyüme hormonu, LH: Luteinize edici hormon, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

2.2.1.3. Primer Konjenital Hipotiroidi

Primer hipotiroidi; tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları, tiroid hormon üretimindeki bozukluklar ve TSH bağlanması veya sinyal iletimindeki bozukluklar nedeni ile oluşan durumdur (4).

2.2.1.3.1. Tiroid Disgenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)

Tiroid disgenezisi kalıcı hipotiroidinin en sık nedenidir ve olguların %80-85'ini oluşturur (2). Tiroid agenezisi tiroid bezinin tam yokluğudur ve tiroid disgenezi olgularının yaklaşık %33'ünü oluşturur. Olguların %66'sı ise hipoplazi ve ektopik tiroiddir (2). Ektopik tiroid, tiroidin gelişimi sırasında tiroid dokusunun kısmen veya tamamının iniş yolunda duraklaması ile normalden farklı bir lokalizasyonda bulunmasıdır. Ektopik tiroid çoğunlukla sublingual yerleşim göstermekle birlikte lingual, suprahoid veya infrahyoidal yerleşimli de olabilir (4). Yakın zamanda

yapılan bir çalışmada ise KH tanısı konulan ve rutin olarak sintigrafı çekilen 326 olgunun %28'i ektopik tiroid, %26'sı displazi (hipoplazi ve agenezi) ve %46'sı ötopik tiroid olarak değerlendirilmiştir (10).

Tiroid disgenезisi sıklıkla sporadik olarak görülmekle birlikte ailesel vakalar da rapor edilmiştir. Olguların %2-5'inde tiroid gelişiminde rolü olan transkripsiyon faktörlerinde (PAX8, NKX2.1, Foxe1) genetik defekt saptanmıştır (2). Fetüsün diğer dokularında da eksprese olan bu genlerdeki mutasyonlar KH'ye ek olarak başka fenotipik bozukluklara da neden olur (2).

2.2.1.3.2. Tiroid Dishormonogenezi (Tiroid Hormon Sentez ve Salınımındaki Bozukluklar)

Tiroid hormon sentez ve salınımındaki bozukluklar kalıcı KH'li vakaların %10-15' ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır ve sıklığı yaklaşık 1:30000-50000'dir (2).

Tablo 2: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi sınıflandırması (4).

I. KALICI KH A. Primer KH 1. Tiroid Disgenезileri • Tiroid agenezi • Tiroid hipoplazisi • Ektopik tiroid • Tiroid hemiagenezi 2. Dishormonogenezis • Sodyum-iyot simporter bozukluğu • Tiroid Peroksidaz Bozuklukları - Hidrojen peroksit oluşum bozukluğu - Pendrin defekti - Tiroglobulin sentez defekti - İyodotirozin deiyonidaz bozukluğu (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları) 3. TSH direnci • TSH reseptör defekti • G-protein mutasyonu B. Santral (sekonder) Hipotiroidi • İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu) • TRH eksikliği • TRH direnci • Pitüiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları)	C. Periferik Hipotiroidi • Tiroid hormon direnci • Tiroid hormon transport bozuklukları (Allan-Herndon-Dudley sendromu MCT8 gen mutasyonu) D. Sendromik Hipotiroidi • Pendred sendromu (hipotiroidi, sağırılık, guvatr) • Bamforth-Lazarus sendromu (hipotiroidi, yarı damak, dikensi saç) • Ektodermal displazi (hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskenezi) • Kocher-Debre-Semelaigne sendromu (musküler psödohipertrofi, hipotiroidi) • Benign korea-hipotiroidi • Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatal respiratuar distres) • Obezite-kolit (hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik) II. GEÇİCİ KH • İyot eksikliği (maternal ve neonatal) • İyatrojenik (maternal veya neonatal iyot maruziyeti, maternal antitiroid ilaç kullanımı) • Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikörler • Doğumsal hepatik hemanjioma • Dishormonogenezis (THOX2 veya DUOXA2 mutasyonu) • İzole yüksek TSH (hipertirotiropinemi) (İzole ve Down sendromu ile birlikte) • Prematürite ve perinatal hastalıklar (RDS, sepsis)
---	--

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

NIS iyotun tiroid foliküler hücresinin bazolateral membranından aktif transportunu sağlar ve SLC5A5 geni tarafından kodlanır. NIS mutasyonları dishormonegenezin nadir nedenlerindendir. Radyolojik olarak en önemli bulgusu tiroid bezi normal yerinde olmasına rağmen iyot alımının bozulmuş olmasıdır (5).

Pendrin'in tiroid foliküler hücresinde görevi klor-iyot transportudur. Pendrin ayrıca iç kulakta ve böbrekte eksprese olur. Pendrin gen (SLC26A4) mutasyonu ile organifikasyon kusuru meydana gelir ve bunun sonucu olarak hipotiroidi ile birlikte guvatr ve sensörinöral sağırılığın görüldüğü Pendred sendromu gelişir (5). Pendrin gen mutasyonu olan hastalarda organifikasyon bozukluğu 'perklorat deşarj testi' ile saptanabilir (2). İyot organifikasyon defektleri tiroid hormon sentez defektleri içinde en sık görülen nedendir (2). Tiroid hormon sentez ve salınım basamaklarının neredeyse hepsinde hereditör bozukluklar tanımlanmış olmakla birlikte dishormonegenez en sık TPO aktivitesindeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu enzimdeki ağır mutasyonlar total iyot organifikasyon defektine yol açarken daha hafif mutasyonlar ise parsiyel iyot organifikasyon defektine neden olur (4).

DUOX2 enzimi ve onun gereksinim duyduğu DUOXA2 tarafından bir sonraki basamakta oksidasyon için kullanılacak olan H_2O_2 oluşturulur. Bu enzim ve matürasyon faktöründeki mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılır ve yetersiz H_2O_2 üretimine ve dolayısıyla yetersiz organifikasyona neden olur (11, 12). DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları genellikle parsiyel iyot organifikasyon defektine yol açarak heterojen bir fenotip sergilediğinden hem kalıcı hem de geçici KH'ye neden olabilir (5).

Tiroglobulin sentez defektleri genel popülasyonda nadir görülmesine karşın dishormonogenezin sık nedenlerinden biridir ve genellikle neonatal dönemde guvatr genellikle görülmektedir (5). Otozomal resesif olarak kalıtım gösterir. Kırktan fazla Tg gen mutasyonu tanımlanmıştır. Dolaşımda Tg ya hiç yoktur veya düşük düzeyde bulunur (2).

Dishormonogeneze neden olan diğer nedenler deiyodinasyon defektleridir ve periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan iyodotirozin deiyodinaz enzimini kodlayan DEHAL1 veya SECISBP2 genlerindeki homozigot mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (4).

Tiroid hormonlarının hücre içine transportunu sağlayan ve X kromozomu üzerinde bulunan ‘monokarboksilaz transporter 8 (MCT8/SLC16A2)’ gen mutasyonları da dishormonegeneze neden olmaktadır. Bu durum ciddi nörolojik problemlere, kas kütlelerinde azalmaya, motor konuşma bozukluklarına, atetoid hareketlere, spastik paraplejiye ve hipotoniye neden olmaktadır (Allan-Herndon-Dudley sendromu). Bu sendrom ayrıca yüksek T3 düzeyleri fakat düşük T4 düzeyleri ve normal veya hafifçe yükselmiş TSH düzeyleri ile karakterizedir (2).

2.2.1.3.3. TSH Direnci

TSH direnci, TSH’nın hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ve bunu takiben tiroid hücresi içinde gelişen olaylarda etkisizleşmesidir. TSH direnci TSH reseptör gen mutasyonları nedeni ile oluşur ve bunun sonucunda ötiroid hipertirotropinemi tablosunda tiroid hipoplazisinin eşlik ettiği ağır KH’ye uzanan bir klinik yelpaze görülebilir (4). TSH reseptör gen mutasyonları homozigot ya da heterozigot olabilir. Ciddi düzeyde TSH reseptör gen mutasyonu olan vakalarda TSH düzeyleri yüksektir ve yenidoğan tarama programları ile tespit edilebilir. Hafif defekt olan vakalar tedavi gerektirmeden ötiroid olabilmektedir (2).

Ayrıca, stimülatör guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa subünitindeki (Gsa) mutasyonların neden olduğu ‘psödohipoparatiroidi tip 1 a’da TSH sinyal iletim bozukluğuna neden olur (4).

2.2.1.3.4. İyot Eksikliği

Konjenital hipotiroidinin dünyadaki en sık nedeni iyot eksikliği veya endemik guvattır. Erişkinlerde günlük önerilen iyot dozu 150 mikrogramdır ve bu miktar gebelik döneminde 220 mikrograma kadar artar. Birçok ülkede tuzun iyotlanması ile eksikliğin önüne geçilmeye çalışılmaktadır (2). Normal tiroid hormon üretimi için maternal iyot kaynağına bağımlı olan ve sıklıkla iyot bakımından yetersiz formül mamalar ile beslenen prematürlerde iyot eksikliği sorunlara daha yüksektir (2).

2.2.1.3.5. İyot Fazlalığı

Fetal ve yenidoğan dönemi iyot fazlalığına duyarlıdır. İyot fazlalığı Wolff-Chaikoff etkisi ile geçici hipotiroidiye neden olmaktadır. Anneye ya da yenidoğana deriden iyotlu antiseptiklerin uygulanması, annenin yüksek iyot içeren diyet ürünlerini

kullanmaktan sakınılması gerekir. Benzer şekilde amiadoron gibi iyot-mimetik ilaçlar yenidoğanlarda ve daha büyük çocuklarda hipotiroidiye neden olabilir (5).

2.2.1.3.6. Maternal İyatrojenik Nedenler

Hipertiroidik annenin kullandığı metimazol, propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar plasentayı geçebilir ve fetüste tiroid hormon üretimini bozabilir. Bu etkinin doğum sonrası birkaç gün ile iki hafta arası sürdüğü bilinmektedir. Bebeklerin büyük kısmı doğum sonrası birkaç hafta içinde ötiroid hale gelir (4). Graves hastalığı veya tiroid kanseri tedavisi için hamilelik sırasında anneye radyoaktif iyot verildiğinde de geçici KH ortaya çıkabilir. Fetal tiroid iyodu yakalayabilir bu nedenle radyoaktif iyot verilmeden önce doğurganlık çağındaki tüm kadınlara gebelik testi yapılmalıdır. Ayrıca radyoaktif iyot uygulanması anne sütüne geçmesi nedeni ile emzirme döneminde kontrendikedir (2).

2.2.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Hipofiz bezi veya hipotalamus gelişim bozuklukları ile ilişkili olarak TSH eksikliği ve santral hipotiroidi oluşabilmektedir. Santral hipotiroidi görülme sıklığı 1:16000-30000 arasındadır fakat tarama programlarının çoğu sadece primer hipotiroidiyi saptamaya yönelik olduğundan vakaların çoğu yenidoğan tarama programı ile saptanamaz. Etkilenmiş vakaların büyük bir bölümünde başka hipofiz hormonlarında da eksiklik vardır ve hipoglisemi yanında uzamış sarılık, yarı dudak, yarı damak, orta yüz hipoplazisi gibi orta hat defektleri, mikropenis veya kriptorşidi olabilir (2).

Hipofiz bezi gelişiminde veya tirotrop hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin gen defektleri konjenital TSH eksikliğine neden olur. POU1F1 mutasyonları TSH, büyüme hormonu ve prolaktin eksikliğine neden olur. PROP1 mutasyonları olan hastalarda da TSH, büyüme hormonu, prolaktin, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon eksikliği ve değişken düzeylerde adrenokortikotropik hormon eksikliği görülmektedir. HESX1 mutasyonları TSH, büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropik hormon eksikliği ile ilişkilidir ve bazı hastalarda optik sinir hipoplazisi saptanmıştır (2).

İzole konjenital TSH eksikliği nadiren görülür; bu duruma en sık sebep olan genetik mutasyon IGSF1 gen mutasyonudur ve X geçişli konjenital santral

hipotiroidiye ve makroorşidiye neden olur. TSH beta sub-ünit gen defektinden kaynaklanan santral hipotiroidide TSH düzeyleri çok düşük, normal hatta bazen yüksek bile olabilmektedir ve vakaların bir kısmında TSH alfa sub-ünitinde artış vardır. TRH reseptör gen mutasyonları çok nadiren konjenital santral hipotiroidiye neden olur ve bu durumda TRH uyarısına TSH ve prolaktin yanıt vermez (2).

2.3. Klinik Bulgular

Konjenital hipotiroidili bebeklerin büyük kısmında doğumda klinik bulgu yoktur veya siliktir. Yenidoğan döneminde klinik bulgu olmamasının nedenlerinden biri maternal T4'ün transplasental geçişle fetal düzeyleri yaklaşık %33 oranında normal tutmasıdır (2). Bu durum özellikle fetal beyin için koruyucu bir etki sağlar (4).

Konjenital hipotiroidili bebeklerin doğum boyu ve ağırlığı normal sınırlar içinde olmakla birlikte, doğum ağırlığı artış gösterebilir. Baş çevresi beyindeki miksödeme bağlı olarak hafifçe artmış olabilir (2). Tiroid hormonu maturasyonunda önemli olduğundan arka fontanel geniş olabilir. Uzamış sarılık, zayıf beslenme ile birlikte ön ve arka fontanellerde genişlik en çarpıcı klinik özelliklerdir (2). Kaba/ kalın sesle ağlama ve kabızlık önemli semptomlardır. Bradikardi, kalpte üfürüm, kardiomegali ve asemptomatik perikard effüzyonu olabilir. Burun kökü basıktır, gözlerde psödohipertelori vardır. Ağız makroglossi nedeni ile hafif açık olabilir. Umbilikal herni saptanabilir. Nörolojik muayenede hipotoni ve derin tendon reflekslerinde azalma dikkat çekicidir (4).

Tiroid dishormonogenezi olan bebeklerde guvatr olabilir. Pendred sendromu sağırılık ve guvatr ile prezente olabilir. Tiroid hormonlarının koklear gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle KH'li olguların %10'unda işitme problemlerinin görülebileceği bildirilmiştir (13).

Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan KH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya çıkarken hafif dishormonogenez ya da ektopisi olan hastaların bulguları daha geç dönemde ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guvatra yönelik incelemeler sırasında konulur (14).

2.4. Tanı

2.4.1. Laboratuvar Bulguları

Serbest tiroid hormonları (sT3, sT4): Dolaşımda tiroid hormonlarının az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan serbest tiroid hormonlarıdır ve değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri önemlidir ve serbest tiroid hormonları hipotiroidide azalır. Tiroid hormon direncinde tiroid hormonlarında artış olmasına rağmen hipertiroidi kliniği genellikle gözlenmez. Tiroid-dışı hastalıkta (non-tiroidal hastalıkta) ise hipotiroidi bulguları olmaksızın serbest tiroid hormonlarında düşüş görülür (4).

TSH: İntrauterin yaşamın ortalarında fetusun serumunda TSH ölçülür hale gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte TSH düzeyi çok yüksektir ve saatler içinde düşmeye başlar. TSH salımının diüurnal varyasyonu vardır, özellikle akşam ile gece arasında en yüksek değerine ulaşır. TSH'nın diüurnal varyasyonu hafif primer hipotiroidili olgularda korunurken santral hipotiroidi açlık ve tiroid-dışı hastalık durumlarında gözlenmez (4).

Primer hipotiroidide serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde değişiklikler oluşur. Bu ters ilişkinin olmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken TSH artmaz ise) santral hipotiroidi, ilaç kullanımı, TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (4).

Tiroglobulin: Dolaşımda bulunan tiroglobulin miktarı çok düşüktür. TSH uyarısı ile Tg düzeyleri artar. Hipertiroidi, inflamasyon, travma (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), differansiye tiroid kanserleri, endemik guvatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi artar. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda (tiroid aplazisi veya hipoplazisi), supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür. Ayrıca, yenidoğanlarda tiroid ageneziyi diğer nedenlerden ayırt etmekte de kullanılan yararlı bir parametredir. Dishormonogenez ve iyot eksikliğinde artmış Tg düzeyi tanısal değer taşır (4).

TRH testi: TRH uyarı testi sentetik TRH'ya hipofizer TSH yanıtını ölçer. TSH yanıtı serumdaki serbest tiroid hormon konsantrasyonu ve TRH dozunun logaritması ile orantılıdır. Duyarlılığı yüksek TSH ölçümlerinin kullanıma girmesi ile TRH testine gereksinim duyulan durumlar çok azalmıştır.

TRH testi santral hipotiroidide hipofizer veya hipotalamik kaynağı göstermek amacı ile kullanılabilir. Ayrıca bazal TSH ve tiroid hormonları yüksek olan olgularda TSH salgılayan adenom ile tiroid hormon direncinin ayırıcı tanısında yardımcıdır. Klinik uygulamada TRH uyarı testinin başlıca endikasyonları; hipofizdeki tirotrop hücrelerin fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmek ve hipotiroidi nedeni olarak hipofizer veya hipotalamik disfonksiyonu ayırt etmek, subklinik hipotiroidiyi kanıtlamak, uygunsuz TSH sekresyonu ile TSH salgılayan adenomun ayırıcı tanısını yapmaktır (15).

Standart TRH testi, 7 mikrogram/kg (maksimum 200 mikrogram) sentetik TRH'nın intravenöz enjeksiyonundan sonra 0, 20. (veya 30.) ve 60. dakikalarda TSH düzeylerinin ölçülmesi şeklinde yapılır. Ayrıca, serum örneği bu ölçümlerin yanı sıra 120. ve 180. dakikaya kadar, 30 dakika aralar ile alınabilir (uzatılmış TRH testi). Ancak, birçok klinisyen bazal ve 20. veya 30. dakikada olmak üzere iki ölçümü yeterli bulmaktadır. Standart TRH testi; TRH'ya TSH yanıtının olup olmadığı konusunda bilgi verir. Fakat, testin olumsuz yanı gecikmiş veya uzamış yanıtın saptanamamasıdır. Tipik olarak TSH, 15-40. dakikalar arasında çoğunlukla 20-30. dakikalarda yükselir, 60. dakikada düşer. Normalde pik değeri 5-25 mU/L arasında, ortalama 16 mU/L'dir. Bir başka değerlendirme de, TSH'nın bazal değerinin 2-5 kat artış göstermesidir (15).

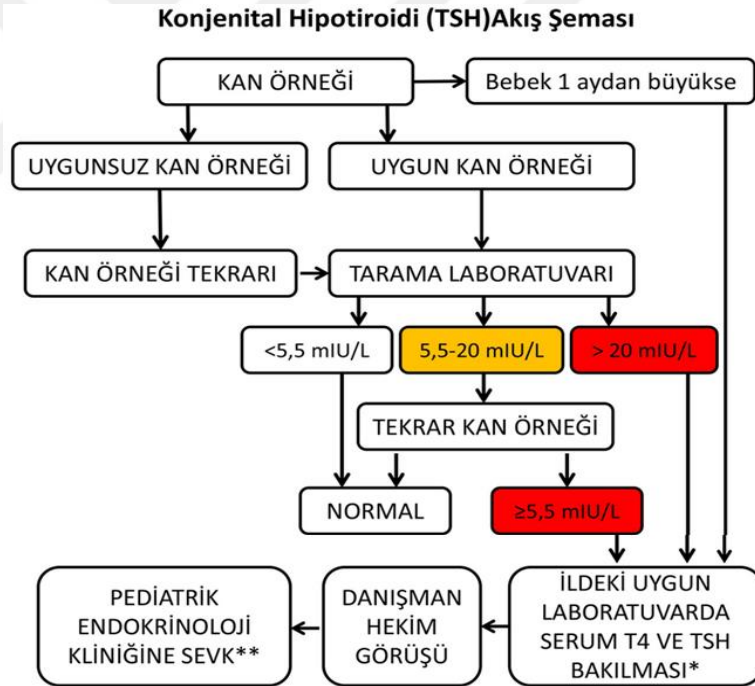
2.4.2. Yenidoğan Tarama Programı

Konjenital hipotiroidi; önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedenini oluşturması, erken tanı ve tedavi ile nörolojik sekellerin önlenmesi, tedavinin ucuz, kolay ve etkili olması; hasta bebeklerin %95'den fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması nedeni ile yenidoğan taraması gerekli ve önemlidir (4). Ülkemizde 2006 yılının Aralık ayında fenilketonüri taraması ile birlikte KH taraması uygulanmaya başlanmıştır. KH taraması için ülkemizde yaşamın ilk haftasında topuk kan örneğinde TSH ölçümü yapılmasıdır. Topuk kan örneği bebek 2-5 günlükken veya sağlık merkezinden taburcu olmadan hemen önce alınır. Örnekler sisteme

kaydedilerek merkez laboratuvarına gönderilmektedir. Tarama sonuçları web üzerinden günlük olarak izlenilerek TSH değeri yüksek olan bebeklere ulaşılmakta, şekil 1’deki tanısal akış şemasına uygun olarak aile bilgilendirilmektedir (16).

2016’da yenidoğan taramasında TSH eşik değeri 5.5 mU/L olarak güncellenmiştir. Filtre kağıdına uygun olarak alınan kan örneğinde çalışılan TSH değeri 5.5 mU/L’nin altında ise normal sonuç olarak kabul edilir. 5.5 mU/L ile 20 mU/L arasındaki değerlerde filtre kağıdına kan örneği tekrar alınır. Tekrarlanan örnekte TSH değeri 5.5 mU/L’nin üzerinde saptanan veya ilk kan örneğinde 20 mU/L’nin üzerinde saptanan tüm olgular; topuk kanı alınırken doldurulan kayıt formundaki aile iletişim bilgileri kullanılarak, serum sT4 ve TSH bakılmak üzere uygun merkezlere yönlendirilir (Şekil 2).

Şekil 2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması (16).



*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.

Serum sT4'ü düşük ve TSH'sı yüksek saptanarak KH tanısı konan bebeklere vakit kaybetmeden LT4 tedavisi başlanmalıdır (17).

Preterm bebekler veya primer hipotiroidili 'akut hasta' term bebeklerin ilk tarama testinde TSH yüksek saptanmayabilir. Bu nedenle çoğu tarama programları preterm ve 'akut hasta' term bebeklerde rutin olarak ikinci bir tarama yapmaktadır. Böylece 'gecikmiş TSH yüksekliği' olan bebeklerin saptanması mümkün olur (18).

2.5. Tedavi, İzlem ve Prognoz

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgularda tedavide temel amaç klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturarak normal büyümeyi ve nörolojik gelişimi sağlamaktır. Tedavide ilk seçenek oral yolla kullanılan LT4'dür. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gündür (1). Tanı konur konmaz tedavi başlanmalıdır. İdeal olan yaşamın ilk 15 günü içerisinde tedavinin başlanmasıdır. Tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognost ile ilişkili bulunmuştur (1). LT4'ün sabahları aç karnına (yemekten yarım saat önce) tek doz olarak alınması önerilmektedir. Yiyecekler ile alındığında emilimi azalmaktadır. Demir, kalsiyum, alüminyum hidroksit, kolestiramin içeren ilaçlar, soya proteini içeren formula mama LT4 emilimini bozmaktadır (19).

Konjenital hipotiroidili bebeklerin izleminde serum sT4 ve TSH düzeyleri ölçülmektedir. Tedavide optimal tiroid hormon düzeyinin sağlanması prognost açısından oldukça önemlidir. Düşük sT4 düzeyi gibi sT4 yüksekliğine de meydan verilmemelidir (20, 21). İzleminde serum TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta, serum sT4 düzeyinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması hedeflenmektedir (22).

Konjenital hipotiroidi tedavisinde, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği sT4 ve TSH ölçüm aralıkları; tedavi başladıktan iki ve dört hafta sonra, hayatın ilk altı ayında her bir ila iki ayda bir, altı ay ile üç yaş arasında her üç ila dört ayda bir, üç yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar her altı ila 12 ayda bir şeklindedir. Doz değişikliklerinden iki hafta sonra, tedaviye uyumda şüphe veya anormal sonuçlar varsa daha sık aralıklarla kontrol önerilmektedir (1).

Konjenital hipotiroidinin kalıcı olduğu tiroid agenezisi, ektopik tiroid veya dishormonogez gibi durumlarda ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerekmektedir.

Geçici hipotiroidi düşünölen olgularda ise 3 yaş sonrası LT4 tedavisi bir ay süreyle kesilir. Bu süre sonunda tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilir. Periyodik takiplere devam edilerek büyüme ve gelişme değerlendirilir. Hipotiroidi düşöndüren klinik bulgu varlığında testler tekrarlanır ve gerekirse tedavi tekrar başlanır ve etiyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanır. Üç yaşında 2 mcg/kg/gün'den daha az dozda LT4 kullanan hastaların geçici KH olma olasılığı yüksektir (23).

Uygun tedavi edilen KH olgularında nörolojik ve gelişimsel prognoz çok iyidir ve yaşamın ileri dönemlerinde IQ skorları normal bebekler ile benzer bulunmuştur (24, 25). Ancak birkaç çalışmada erken teşhis ve hormon replasmanına rağmen IQ skorlarında hafif düşöklük ve nöromotor defisitler gösterilmiştir (25).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimiz, Doğu Karadeniz bölgesinde (Trabzon, Rize, Artvin, Giresun, Ordu, Gümüşhane, Erzincan) yaşayan hastalara hizmet vermektedir. Çalışmamız, kliniğimize KH ön tanısı ile sevk edilen ve kliniğimizde KH tanısı alarak tedavi edilen, 2006-2018 tarihleri arasında doğan olgularımızın dosyaları geriye dönük olarak incelenerek yapıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 26.11.2018 tarih ve 24237859-738 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri

Etik kurul onayı alındıktan sonra Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde primer KH tanısı alan, gestasyon haftasına göre 37-42 hafta arasında doğan 'term' ve 37 haftanın altında doğan 'preterm' bebeklerden; kliniğimizde LT4 tedavisi başlanan ve kontrollerine düzenli gelenlerin verileri çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri

Çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerinde eksiklik olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. KH ön tanısı ile Çocuk Endokrinoloji polikliniğimize sevk edilen; 'gecikmiş eksen maturasyonu' olarak değerlendirilen ve tedavi başlanmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca tiroid hormon direnci saptanan olgular, sendromik olgular çalışmaya alınmadı. Santral KH tanılı olgular ve TSH ile birlikte diğer hipofiz hormonlarında eksiklik olanlar, ek kronik hastalığı mevcut olan veya hipotalomo-hipofizer eksenini etkileyecek tedavi (dopamin, glukokortikoid v.s.) verilen olgular çalışmaya alınmadı.

3.3. Antropometrik Veriler

Çalışmaya alınan olgularımızın Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimize başvuru anında, altıncı ayda, birinci yıl, ikinci yıl ve üçüncü yıl ile son başvuru anındaki antropometrik verileri (ağırlık, ağırlık persentili, ağırlık SDS, boy, boy persentili, boy SDS, baş çevresi, baş çevresi persentili, baş çevresi SDS), gebelik haftası, doğum tarihi ve yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı ve persentili ile SDS'si, doğum boyu ve persentili ile SDS'si, doğum baş çevresi ve persentili ile SDS'si, çoğul gebelik olup olmadığı;

anne-baba akrabalık durumu, maternal guvatı varlığı gebelik döneminde varsa annenin guvatı yönelik kullandığı ilaçlar, başvuru yakınması; tüm vizitlerdeki sistemik muayene bulguları kaydedildi.

Ağırlık ölçümü için on kilograma kadar Seca marka (SECA 762 model) elektronik bebek terazisi, on kilogramın üzerinde olanlar için Arester marka tartı (SC plus LCD model) kullanılmıştı. Boy ölçümü; iki yaşına kadar yatar pozisyonda, iki yaşından sonra ayakta uygun pozisyon verilerek Harpenden Stadiometresi ile yapılmıştı. Ağırlık, boy ve baş çevresi persentil ve SDS değerleri; ülkemiz verilerine göre değerlendirildi (26).

3.4. Laboratuvar Parametreleri

Tanı anında, tedavinin başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra, üçüncü ayda, altıncı ayda, birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda, son başvuruda ve tedavisi kesilen olgularımızda ilaç kesildikten sonra birinci ve altıncı aylarda, ilaç kesilip yeniden başlanan olgularda ise ilaç yeniden başladığında ve birinci ve üçüncü ay kontrolde sT4 ile TSH düzeyleri kaydedildi.

Serum sT4 ve TSH, saat 08:00-09:00 arasında, hasta açken, hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Serum sT4, TSH düzeyi kemilüminesans immünoassay yöntem ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihaz ile (referans aralığı, 04.08.2016 yılına kadar, sT4 için 0.61-1.12 ng/dL, TSH için 0.34-5.6 mIU/ml ve sonrasında sT4 için 0.57-1.24 ng/dL, TSH için 0.41-6.8 mIU/ml) ölçüldü.

Tiroglobulin düzeyi kemilüminesans immünoassay yöntem ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihazda (referans aralığı, 11-92 ng/mL) ölçüldü (4).

Spot idrar iyot düzeyi ICP-MS analiz tekniği kullanılarak Agilent 7500 marka ICP-MS cihazı ile ölçüldü. Sonuçlar spot idrar düzeyine göre; aşırı iyot eksikliği <20 ug/dl, hafif iyot eksikliği 20-49 ug/dl, orta iyot eksikliği 50-99 ug/dl, optimal durum 100-199 ug/dl, fazla 200-299 ug/dl, aşırı fazla >299 ug/dl olarak değerlendirildi (27).

3.4.1. TRH Uyarı Testi

TRH uyarı testi; hipofiz veya hipotalamus disfonksiyonu ayırımına katkıda bulunması açısından ve subklinik hipotiroidi tablosu olan olguların bir kısmına yapıldı. TRH uyarı testi ile sentetik TRH'ya hipofizer TSH yanıtı ölçüldü. Sabah saat 08:00'

de, bazal sT4 ve TSH düzeyleri için kan örneği alındıktan sonra, 7 mcg/kg (maksimum 200 mcg) sentetik TRH intravenöz uygulandı ve uygulamanın hemen öncesinde (sıfırıncı dakikada) ve otuzuncu dakikada TSH değerleri için kan örneği alınarak sonuçları kaydedildi. Bazal TSH normal, otuzuncu dakikada TSH pik değeri <30 mU/L ise ‘normal yanıt’ olarak değerlendirildi. Bazal TSH değeri >6 mU/L ve ‘term’ bebekler için otuzuncu dakikada TSH pik değeri >30 mU/L ve preterm bebekler için >35 mU/L olarak ölçüldüğünde ‘abartılı yanıt’ olarak primer KH lehine değerlendirildi (28).

Santral hipotiroidi düşünülen olgularda ayırıcı tanı için uzatılmış TRH testi yapıldı. TRH’ya TSH yanıtının olmaması hipofizer yetersizlik, gecikmiş veya uzamış yanıt hipotalamik bozukluk olarak değerlendirildi (15).

3.5. Görüntülenme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid ultrasonografisi hastanemiz radyoloji bölümünde tiroid konusunda deneyimli araştırma görevlisi tarafından, hastanın başvuru gününde, 12-15 MHz lineer proba, Toshiba marka Aplio 500 cihazıyla yapıldı. Tiroid volümü her lob için elipsoid cisimlerin hacim formülü (en x boy x derinlik x $\pi/6$ (0.52)) kullanılarak belirlendi. Toplam tiroid hacmi, iki lobun hacimlerinin toplamıydı. Tiroid volümü yenidoğan dönemi için 2.5. persentil değeri olan 0.35 ml’nin altında olan olgular hipoplazik, 97.5. persentil değeri olan 1.61 ml’nin üzerinde olan olgular hiperplazik, 0.35 ml ve 1.61 ml arasında olan olgular normal volüm olarak değerlendirildi (29). Yenidoğan döneminden sonra ise tiroid volümleri; term-KH’li olgularımızda, ülkemizde aynı yaş grubundaki normal çocukların verileri ile kıyaslanarak sınıflandırma yapıldı (4) ve preterm olgularımız ise, doğum haftaları dikkate alınarak ve yine ülkemiz verileri kullanılarak aynı yaş grubundaki olgular ile kıyaskandı (27).

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezi tiroid US ile normal lokalizasyonunda saptanmayan olgulara hastanemiz Nükleer Tıp Bölümünde General Elektrik Millenium marka cihaz ve gamma kamera ile Teknesyum 99m Perteknetat kullanılarak yapıldı.

3.6. Olgularımızın Sınıflandırması

Olgular gestasyonel haftalarına göre term (≥ 37 hafta) ve preterm(< 37 hafta) olarak sınıflandırıldı ve ayrı olarak incelendi. Preterm olan olgular ayrıca gestasyonel

haftalarına göre 34-37 hafta arasında ‘geç preterm’, 32-34 hafta arasında ‘hafif’, 28-32 hafta arasında ‘orta’ ve <28 hafta ‘ciddi’ preterm olarak sınıflandırıldı (27).

Hipotiroidi tedavisi alan olgular izleme alınarak tedavi ihtiyacı kalmayanlar geçici, tedavi almaya devam edenler kalıcı hipotiroidi olarak tanımlandı. Tedavi kesiminden sonra altı ay boyunca tiroid fonksiyon testleri normal olan grup ‘geçici’, TSH yüksekliği saptanan olgular ‘kalıcı’ primer KH olarak tanımlandı (30). Başlangıçta sT4 değeri normal ve TSH değeri yüksek olan olgular ‘subklinik hipotiroidi’ olarak sınıflandırıldı.

Kalıcı KH grubunda tiroid disgenezi olan vakalar tiroid US ve/veya tiroid sintigrafi sonucuna göre tiroid ektopi, hipoplazi, agenezi veya hemiagenezi olarak tanımlanırken, disgenezi ve tiroid hormon direnci saptanamayan kalıcı KH’li olgularımız ‘dishormonogenez’ olarak değerlendirildi.

Geçici KH’nin ayırt edici özelliklerini belirlemek için, kalıcı ve geçici KH tanısı alan olgular, başlangıçta ve izlem sırasında demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi parametreleri açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Olgularımız, tanı yaşına göre; grup 1 (0-1 ay), grup 2 (0-3 ay), grup 3 (3-6 ay), grup 4 (6-12 ay) gruplandırıldı.

Önerilen dozda LT4 tedavisi kullanmasına rağmen ilk kontrolde biyokimyasal ‘hipertirodi’ saptanan olgular ayrıca sınıflandırılarak irdelendi ve hipertirodiye yatkınlık oluşturabilecek nedenler açısından kıyaslamalı olarak değerlendirildi.

3.7. Uygulanan Tedavi

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan tüm olgularımıza başlanan LT4 dozu mcg/kg/gün olarak kaydedildi. İzlemde; tedavinin başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra, üçüncü ayda, altıncı ayda, birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda verilen LT4 dozu (mcg/kg/gün) kaydedildi. KH nedeni ile takip edilen term olgularımızdan uygun dozda tedaviye rağmen 15. gün kontrolde biyokimyasal hipertirodi saptanan (sT4 yüksek, TSH baskılı veya normal) olgularımız ayrıca değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Yöntem

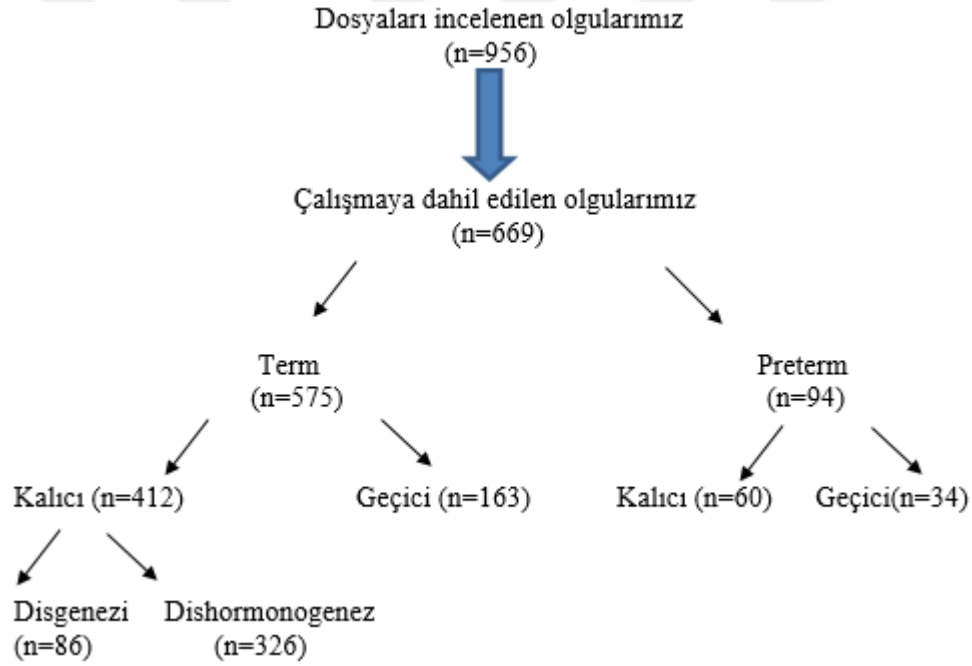
Çalışma süresince elde edilen veriler MS-Excel programına kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 23 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) değerleri hesaplandı. Ek olarak, dağılımda aşırı uç değerlerin varlığında ortanca değer verildi. Verinin normal dağılıp dağılmadığını görmek için Shapiro-Wilk normallik testi yapıldı. Ki-Kare testi gözlenen frekanslar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının test edilmesinde kullanıldı.

Normal dağılan ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında 'student t testi', normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde 'Mann Whitney U' ve 'Kruskal Wallis' testi kullanıldı. Post-Hoc analiz sonuçlarında 'Bonferroni' düzeltmesi yapıldı. Normallik testine göre normal dağılım değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için 'Pearson' korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için 'Spearman' korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerin anlamlılık ölçütü %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Etiyolojik Dağılım

TSH yüksekliği ile başvuran 956 olgunun dosyası geriye dönük olarak incelendi ve dışlama ölçütleri de göz önünde bulundurularak çalışmamıza 575 term ve 94 preterm olgu dahil edildi (Şekil 3). Term-KH'li olgularımızdan 4'ü santral KH idi ve çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen term olgularımızın 412'si (%72) kalıcı KH ve 163'ü (%28) geçici KH idi (Şekil 3). Term olgularımızın 278'i kız (%48), 297'i erkek (%52) ve kız/erkek oranı 0.93:1 idi. Term olgularımızda son değerlendirme yaşı ≥ 36 ay olan 546 olgu mevcut idi. Preterm olgularımızda ise son değerlendirme yaşı ≥ 36 ay olan 87 olgu mevcut idi.



Şekil 3: Çalışmada değerlendirilen olgularımızın tanısal dağılımı.

Primer kalıcı KH olan term 412 olgumuzun 86'sında (%21) tiroid disgenezi mevcut idi. Tiroid disgenezi olan olgularımızın 54'ünde (%63) tiroid hipoplazisi, 3'ünde (%4) hemiagezezi, 15'inde (%17) tiroid ektopisi (14 olguda sublingual yerleşimli ve bir olguda lingual yerleşimli ektopik tiroid dokusu saptandı), 14'ünde (%16) tiroid agenezisi mevcut idi. Geri kalan olgularımız (n=326, %79) dishormonogenez olarak kabul edildi. Term-kalıcı KH'li olgularımızın 204'ü kız

(%50), 208'i erkek (%50) ve kız/erkek oranı 0.98:1 idi (Tablo 3). Tiroid disgenezisi saptanan term olgularımızın 54'ü (%63) kız, 32'si (%37) erkek ve kız/erkek oranı 1.68:1 idi (p <0.005) (Tablo 4).

Tablo 3: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojilerine ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Etiyoloji	Toplam (n=575) n (%)	Kız (n=278)		Erkek (n=297)	
		Tüm Olgular İçinde n (%)	Kız Olgular İçinde n (%)	Tüm Olgular İçinde n (%)	Erkek Olgular İçinde n (%)
Kalıcı	412 (%72)	204 (%35)	204 (%73)	208 (%36)	208 (%70)
Agenezi	14 (%2)	11 (%2)	11 (%4)	3 (%0.5)	3 (%1)
Hipoplazi	54 (%9)	30 (%5)	30 (%11)	24 (%4)	24 (%6)
Ektopi	15 (%3)	12 (%2)	12 (%4)	3 (%0.5)	3 (%1)
Hemiagenezi	3 (%0.5)	1 (%0.2)	1 (%0.3)	2 (%0.3)	2 (%0.6)
Dishormonogenez	326 (%57)	150 (%26)	150 (%54)	176 (%30)	176 (%60)
Geçici	163 (%28)	74 (%13)	74 (%27)	89 (%15)	89 (%30)

Tablo 4: Tiroid disgenezisi saptanan kalıcı konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojilerine ve cinsiyete göre dağılımı.

Disgenezi	Toplam n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	P
Agenezi	14 (%16)	11 (%13)	3 (%3)	-
Hipoplazi	54 (%63)	30 (%35)	24 (%28)	0.01
Ektopik tiroid	15 (%17)	12 (%14)	3 (%3)	-
Hemiagenezi	3 (%4)	1 (%1)	2 (%2)	-
Toplam	86 (%100)	54 (%63)	32 (%37)	0.004

p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

4.2. İkamet Yeri, Tanı Yaşı ve Başvuru Yakınmaları

Term-KH'li olgularımızdan, 273'ü (%47.5) Trabzon'dan ve 302'si (%52.5) ise Trabzon dışından başvurmuştu [119'u (%21) Rize, 72'si (%12.5) Giresun, 37'si (%6) Artvin, 36'sı (%6) Gümüşhane, 23'ü (%4) Bayburt, 10'u (%2) Ordu, 5'i (%1) Erzincan]. Tanı yaşı <10 gün olan 53 (%9) term-KH'li olgumuz mevcut idi ve bunların 31'i (%59) Trabzon'dan ve 22'si (%41) çevre illerden [8'i (%15) Rize, 6'sı (%11) Giresun, 5'i (%9) Bayburt, 1'i (%2) Artvin, 1'i (%2) Gümüşhane, 1'i (%2) Erzincan] başvurmuştu. Tanı yaşı ≥10 gün olan 522 (%91) term-KH'li olgumuz mevcut idi ve

bunların 242'si (%46) Trabzon ve 280'i (%54) çevre illerden [111'i (%21) Rize, 66'sı (%13) Giresun, 35'i Gümüşhane (%7), 18'i (%3) Bayburt, 36'sı (%7) Artvin, 4'ü (%1) Erzincan ve 10'u (%2) Ordu] başvurmuştu. Trabzon ve Rize'den başvuran 392 (%68) olgumuzun tanı yaşı 44 ± 27 gün iken diğer illerden başvuranların 45 ± 30 gün idi ($p >0.05$).

Başvuru yakınması term-KH'li 530 olgumuzda TSH yüksekliği, 16 olgumuzda sarılık, beş olgumuzda kabızlık idi, 22'sinde kabızlık ve sarılık birlikte mevcuttu. Üçüncü ayında (83 ± 4 gün) başvuran iki olguda uykuya meyil mevcut idi. Semptomatik olan olgularda en sık sarılık ve kabızlık şikayetleri mevcut idi (Tablo 5).

Term-KH'li olgularımızdan 360 olgu (%63) ilk bir ay içinde tanı almıştı. İlk bir ay içerisinde tanı alan olgularımızın %94'ü ($n=339$) ve tüm olguların %59'u topuk kanında TSH yüksekliği olması nedeni ile kliniğimize yönlendirilmişti. 1-3 ay arası tanı alan 169 olgu (%29), 3-6 ay arası tanı alan 22 olgu (%4), 6-12 ay arası tanı alan 24 olgu (%4) mevcut idi (Tablo 6). Yaşı >1 ay olup TSH yüksekliği ile başvuran %33 ($n=191$) olgumuz rutin doktor kontrolünde tespit edilip yönlendirilmişti.

Term-KH'li olgularımızın **tanı yaşı** 42 ± 59 gün (ortanca 26 gün) idi. Etiyolojiye göre tanı alma yaşı; tiroid disgenezi olanlarda 40 ± 62 gün (ortanca 22 gün) (tiroid agenezi olanlarda 20 ± 11 gün, tirod ektopisi olanlarda 24 ± 16 gün, tiroid hemiagenezi olanlarda 41 ± 43 gün (ortanca 20 gün), tiroid hipoplazisi olanlarda 50 ± 76 gün (ortanca 28 gün), dishormonogenez olanlarda 42 ± 57 gün (ortanca 30 gün) ve geçici KH olanlarda 44 ± 61 gün (ortanca 25 gün) idi. Kalıcı-geçici KH ve disgenezi-dishormonogenez tanılı olgularımızın tanı yaşları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p >0.05$). Tanı yaşı açısından agenezi-dishormonogenez, agenezi-hipoplazi, agenezi-geçici KH olgularımız kıyaslandığında agenezisi olanlar daha erken tanı almıştı ($p <0.05$), bununla birlikte agenezi-hemiagenezi, agenezi-ektopi, ektopi-hemiagenezi, hemiagenezi-hipoplazi, ektopi-hipoplazi grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p >0.05$).

Tablo 5: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın başvuru nedenlerinin yaşlara göre dağılımı.

0-1 ay (n=360)	Topuk kanında TSH yüksekliği (n=339), sarılık (n=16), kabızlık (n=5)
1-3 ay (n=169)	TSH yüksekliği* (n=154), sarılık/uzamış sarılık (n=8), kabızlık (n=5), uykuya meyil (n=2)
3-6 ay (n=22)	TSH yüksekliği* (n=19), kabızlık (n=3)
6-12 ay (n=24)	TSH yüksekliği* (n=18), kabızlık (n=6)

*: Rutin kontrolde saptanmıştır. TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

Disgenezi olan 82 olgumuzda en sık **başvuru yakınması** topuk kanında TSH yüksekliği iken, üç olgumuzda sarılık ve bir olgumuzda ise uykuya meyil idi.

Tablo 6: Konjenital hipotiroidili olgularımızın etiyolojilerine ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Tanı Yaşı	Kalıcı (n=412)				Dishormonogenez (n=326)	Geçici (n=163)	Toplam n (%)
	Disgenezi (n=86)	Hipoplazi (n=54)	Ektopi (n=15)	Hemiagenezi (n=3)			
0-1 ay	12	34	12	2	194	106	360 (%63)
1-3 ay	2	15	3	1	105	43	169 (%29)
3-6 ay	-	2	-	-	13	7	22 (%4)
6-12 ay	-	3	-	-	14	7	24 (%4)
Toplam	14	54	15	3	326	163	575 (%100)

4.3. Konjenital Hipotiroidili Term Olgularımızın Antropometrik ve Demografik Özellikleri

Hem kalıcı ve hem de geçici KH'li olgularımızın doğum haftaları 39 ± 1 hafta idi ($p > 0.05$).

Term-KH'li olgularımızın 238'inin (%41) doğum şekli normal spontan vajinal yol iken 337'sinin (%59) sezaryan idi. **Term-kalıcı KH'li** olgularımızın 172'sinin (%42) doğum şekli normal spontan vajinal yol iken 240'ının (%58) sezaryen; term-geçici KH'li olgularımızın 66'sının (%41) doğum şekli normal spontan vajinal yol iken 97'sinin (%59) sezaryen idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 7). Sezaryen ile doğan bebekler ile normal spontan vajinal yol ile doğanların serum sT4 ve TSH düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Term-KH'li olgularımızın **doğum ağırlıkları** 3240 ± 510 gr (1750 gr-4800 gr) idi. Doğum ağırlığı <2500 gram olan 35 olgumuz [27 (%6.5) kalıcı ve 8 (%5) geçici)] vardı. Term-kalıcı KH'li olgularımızın doğum ağırlıkları 3150 ± 490 gr (1750 gr-4600 gr) ve term-geçici KH'li olgularımızın doğum ağırlıkları 3207 ± 516 gr idi (1900 gr-4800 gr) ($p > 0.05$); **doğum boyları** 50 ± 2 cm idi. Term-kalıcı KH'li olgularımızın doğum boyları 50 ± 2 cm ve term-geçici KH'li olgularımızın doğum boyları 50 ± 1 cm idi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Term-KH'li olgularımızda **akrabalık oranı** %35 idi mevcut ve bunların %65'i kalıcı KH ve %35'i geçici KH'li olgular idi ve kalıcı grupta akrabalık oranı geçici gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0.01$). Ebeveynlerinde akrabalık durumu olan term-kalıcı KH'li olgularımızın 80'i (%76) dishormonogenez ve 25'i (%24) tiroid disgenezisi idi ve dishormonogenez grubunda akrabalık oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Birinci derece kuzen evliliği oranı ise %22 idi ve birinci, ikinci ve üçüncü derece kuzen evliliği şeklinde alt sınıflandırmalarda anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Term-KH'li olgularımızın 64'ünün (%11) **annesinde tiroid hastalığı** öyküsü mevcuttu [42'si (%7) kalıcı KH'li (11 olgu disgenezi, 31 olgu dishormonogenez) ve 22'si (%4) ise geçici KH'li idi ($p > 0.05$)]. Tiroid hastalığı bildirilen annelerin, 45'inde (%8) guvatr, 3'ünde (%1) tiroid nodülü, 2'sinde (%0.3) hipertiroidi, 14'ünde (%2) otoimmün tiroidit mevcut idi. Annesi ilaç kullanan 39 olgumuzun (%7) 38'inde LT4, birisinde metimazol kullanma öyküsü vardı. Annesi ilaç kullananların %60'ı kalıcı KH'li ve %40'ı ise geçici KH'li idi ($p > 0.05$).

Tablo 7: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın antropometrik ve demografik özellikleri.

	Kalıcı (n=412)	Geçici (n=163)	P
Yaş	42±58	44±61	>0.05
Kız/Erkek	204/208	74/89	>0.05
Doğum haftası	39±1	39±1	>0.05
Normal doğum	172	66	>0.05
Sezaryen	240	97	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3150±490	3240±510	>0.05
Doğum ağırlığı-SDS	-0.43±1.08	-0.23±1.1	>0.05
Doğum boyu (cm)	50±2	50±1	>0.05
Doğum boyu-SDS	0.17±0.92	0.31±0.58	>0.05
Baş çevresi (cm)	35.2±1.3 (n=31)	36.1±1.3 (n=13)	>0.05
Baş çevresi-SDS	0.07±0.1	0.06±0.11	>0.05
Tanıda sT4 (ng/dL)	0.87±0.33	0.93±0.31	0.04
Tanıda TSH (uIU/mL)	43.6±51.6	30.4±27.5	0.01

SDS: Standart deviasyon skoru, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Term-KH'li olgularımızın doğum anında **cinsiyete** göre antropometrik ve demografik özellikleri kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (p >0.05) (Tablo 8). Term-KH'li kalıcı ve geçici grupların tanı anında, altıncı ayda, birinci yıl, ikinci yıl ve üçüncü yılında; ağırlık, boy ve baş çevrelerinde ve ağırlık-SDS, boy-SDS, baş çevresi-SDS'lerinde anlamlı fark bulunmadı (p >0.05) (Tablo 9).

Tablo 8: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın cinsiyete göre demografik özellikleri.

	Kız (n=278)	Erkek (n=297)	P
Yaş	39±54	49.32±73.27	>0.05
Doğum haftası	39±1	38.79±0.87	>0.05
Normal doğum (n)	125	113	>0.05
Sezaryen (n)	153	284	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3170±440	3190±540	>0.05
Doğum ağırlığı-SDS	-0.33±1.03	-0.41±1.14	>0.05
Doğum boyu (cm)	50±2	50±2	>0.05
Doğum boyu-SDS	0.34±0.79	0.11±0.86	>0.05
Baş çevresi (cm)	35.6±1.3	37.2±0.74	>0.05
Baş çevresi-SDS	-0.74±1.15	-0.17±0.93	>0.05

SDS: Standart deviasyon skoru, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

4.4. Laboratuvar bulguları

Tanı anında term-KH'li olgularımızın serum sT4 ve TSH sırasıyla 0.88 ± 0.33 ng/dL ve 39.8 ± 46.4 (ortanca 23.5) uIU/mL idi. Term-kalıcı KH'li olgularımızın tanı anındaki sT4 düzeyleri, term-geçici KH'li olgularımıza göre daha düşüktü ($p < 0.05$), bununla birlikte takip sürecinde (15. gün, üçüncü ve altıncı ay, birinci, ikinci, üçüncü yıl kontrollerinde) her iki grup arasında tanı anındaki sT4 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Term-kalıcı KH'li olgularımızın tanı anında ve takip sürecinde (15. gün, üçüncü ve altıncı ay ve birinci, ikinci, üçüncü yıl) TSH düzeyleri ise geçici gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 10).

İzlemde serum TSH değeri > 5 uIU/mL olan; term-kalıcı grupta üçüncü ayda %2 (n=11), altıncı ayda %2 (n=10), birinci yılda %1 (n=5) olgumuz mevcut olup, term-geçici grupta üçüncü ayda %1 (n=8) olgumuz vardı ve diğer izlemlerde saptanmadı, bu olgularımızın %94'ünün (n=32) sT4 değeri normal aralıkta iken, %6'sının (n=2) düşük olarak saptandı. TSH değeri > 5 uIU/mL olan olgularımız irdelendiğinde, LT4 tedavisine uyum sorunu olan olgular olduğu saptandı. Bu olgularımızın tanıda ve tüm izlemlerde ağırlık ve ağırlık-SDS, boy ve boy-SDS'leri yaş grubuna göre normal aralıkta idi.

Tanı yaşı < 10 gün olan (n=53) term-kalıcı KH'li olgularımızın tanı anında serum sT4 ve TSH sırasıyla 0.86 ± 0.32 ng/dL ve 57.87 ± 44.68 uIU/mL ve tanı yaşı > 10 gün olan (n=522) term-kalıcı KH'li olgularımızın tanı anında serum sT4 ve TSH sırasıyla 0.89 ± 0.33 ng/dL ve 38.07 ± 46.32 (ortanca 21.45) uIU/mL idi; gruplar arası kıyaslamalar için $p > 0.05$ iken TSH değerleri, tanı yaşı > 10 gün olanlarda daha yüksek idi ($p < 0.001$).

Tablo 9: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın antropometrik özellikleri ve kıyaslaması.

	Tanıda			6.ay			1.yıl			2. yıl			3.yıl		
	Kalıcı	Geçici	p	Kalıcı	Geçici	p	Kalıcı	Geçici	p	Kalıcı	Geçici	p	Kalıcı	Geçici	p
Ağırlık (gr)	5080±2610	4690±1790	>0.05	7790±1010	7790±800	>0.05	9830±1300	9940±1240	>0.05	12290±1570	12460±1430	>0.05	14390±1470	14670±2040	>0.05
Ağırlık - SDS	-0.15±1.2	0.04±1.1	>0.05	0.02±1.06	0.04±0.82	>0.05	-0.06±1.05	0.01±0.92	>0.05	-0.12±1.05	-0.09±1.01	>0.05	-0.1±1.03	0.1±1.03	>0.05
Boy (cm)	57.7±11.1	55.9±7.5	>0.05	67.7±3.8	67.5±5.8	>0.05	75.96±3.49	76.4±3.31	>0.05	86.45±3.59	87.17±3.07	>0.05	94.1±4.4	94.9±4.1	>0.05
Boy- SDS	-0.18±2.1	0.32±1.2	>0.05	0.22±1.12	0.32±1.08	>0.05	0.04±1.13	0.2±1.28	>0.05	-0.22±0.97	-0.08±0.83	>0.05	-0.1±1.03	0.1±1.03	>0.05
Baş çevresi (cm)	36.58±2.61	36.9±1.8	>0.05	43.5±1.2	43.6±1.25	>0.05	47.03±2.1	45.25±0.07	>0.05	-	-	-	-	-	-
Baş çevresi - SDS	-0.54±1	0.15±1.03	>0.05	-0.27±1.1	-0.18±0.8	-	0.61±0.94	-0.43±0.06	>0.05	-	-	-	-	-	-

*İkinci ve üçüncü yılda baş çevresi ölçümleri yetersiz sayıda olduğu için not edilmemiştir.

Tablo 10: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.

	sT4 (ng/dL)		p	TSH (uIU/mL)		
	Kalıcı (n=412)	Geçici (n=163)		Kalıcı (n=412)	Geçici (n=163)	p
Tanıda	0.87±0.33	0.93±0.31	0.04	43.6±51.6	30.4±27.5	0.01
15. gün	1.4±0.56	1.38±0.44	>0.05	6.1±12.1	3.1±2.8	<0.005
3. ay	1.21±0.42	1.19±0.39	>0.05	4.81±3.21	3.19±2.7	<0.05
6. ay	1.18±0.3	1.13±0.23	>0.05	4.06±3.3	2.57±1.3	<0.05
12. ay	1.1±0.24	1.08±0.23	>0.05	4.72±3.1	2.72±1.47	<0.05
24. ay*	1.1±0.25	1.07±0.25	>0.05	4.9±4.4	2.97±1.64	<0.05
36. ay	1±0.24	1.07±0.24	>0.05	4.8±4.1	3.08±1.33	<0.05

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

*: LT4 kullanmadığı için aşikar hipotiroidi tablosunda olan iki olgumuz çıkarıldı.

Term disgenezi ve dishormonogenez tanısı ile takipli olgularımız kıyaslandığında tanı anında sT4 düzeyleri disgenezi grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p <0.05) ve tanıda, 15. gün kontrolde, üçüncü ve altıncı ayda; birinci ve ikinci yılda TSH değerleri disgenezi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p <0.05) (Tablo 11).

Tablo 11: Disgenezi ve dishormonogenez tanısı ile takipli kalıcı konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.

	sT4 (ng/dL)		p*	TSH (uIU/mL)		
	Disgenezi (n=86)	Dishormonogenez (n=326)		Disgenezi (n=86)	Dishormonogenez (n=326)	p*
Tanıda	0.78±0.4	0.89±0.31	0.03	57.12±63.1	40±47.6	0.02
15. gün	1.5±0.6	1.4±0.5	>0.05	10.2±19.4	4.9±8.6	0.03
3. ay	1.2±0.4	1.01±0.3	>0.05	5.1±4.81	3.91±3.1	0.04
6. ay	1.16±0.31	1.18±0.29	>0.05	5.05±5.17	3.73±3.47	0.04
12. ay	1.15±0.29	1.12±0.26	>0.05	5.42±6.43	4.5±6.5	0.03
24. ay	1.18±0.34	1.1±0.23	>0.05	5.7±5.9	4.8±4.4	0.04
36. ay	1.18±0.32	1.07±0.23	>0.05	6.1±5.88	4.9±3.37	>0.05

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, p*: Disgenezi-dishormonogenez.

Term-kalıcı KH'li olgularımızdan tiroid disgenezisi nedeni ile takip edilen olgularımızın tanı anında ve takip sürecinde (15. gün kontrol, üçüncü ve altıncı ay ve birinci, ikinci, üçüncü yıl) sT4, TSH değerleri Tablo 12'de (istatistiksel kıyaslamalar dipnot olarak verilmiştir) ve cinsiyete göre değerleri Tablo 13'de ve istatistiksel kıyaslama sonuçları Tablo 14'de ayrıntılı verilmiştir. Ektopi grubundaki term olgularımızın sT4 düzeyleri, hipoplazi grubuna göre tanıda daha düşük iken, tüm

kontrollerde anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). TSH düzeyi ise tanıda ektopi grubunda hipoplazi grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, üçüncü ve altıncı ayda ve birinci, ikinci yılda daha düşük idi ($p < 0.05$) (Tablo 12, 14). Agenezi grubunda tanıda hipoplazi grubuna göre TSH düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti, kontrollerde ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12, 14).

Term agenezi-hemiagenezi grubu kıyaslandığında agenezi grubunda tanıda TSH düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$), kontrollerde anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Serum sT4 açısından term agenezi-hemiagenezi grubu kıyaslandığında tanıda ve tüm kontrollerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12, 14).

Aşık hipotiroidi tablosunda başvuran 167 term olgumuzun; 126'sı (%76) kalıcı ve 41'i (%24) geçici KH idi ($p > 0.05$). **Term-kalıcı KH'li olgularımızın** 126'sı (%30) aşık ve 286'sı (%70) kompanse hipotiroidi tablosunda başvurmuştu ve aşık hipotiroidi tablosunda başvuranların tanı yaşı daha erkendi ($p < 0.001$). Antropometrik bulgulara anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Aşık ve kompanse KH'li olgularımızın bulguları Tablo 15'de verilmiştir. Aşık hipotiroidi tablosunda başvuranların serum sT4 düzeyleri tanıda daha düşük olmakla birlikte tüm kontrollerde anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) ve LT4 dozları, tanıda ve tüm kontrollerde anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.001$). Tanı anında Tg düzeyleri, term-kalıcı KH'li aşık hipotiroidi tablosunda olanlarda daha yüksek idi ($p < 0.001$) (Tablo 15). Bu 126 olgumuzun 35'i (%28) tiroid disgenezi, 91'i (%72) dishormonogenez ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuranların ($n=286$) ise 51'i tiroid disgenezi (%18) ve 235'i (%82) dishormonogenez tanısı almıştı ve bu grupların üç yıllık izlemdeki antropometrik verilerinin kıyaslanması Tablo 16'da verildi ve bu veriler arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Term-kalıcı KH'li aşık hipotiroidi tablosunda başvuran disgenezi ve dishormonogenezli olgularımız kıyaslandığında; disgenezili olanlarda tanı anında serum sT4 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük ($p < 0.001$), TSH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.001$) ve ihtiyaç duyulan LT4 dozları ise tanıda ve tüm kontrollerde anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0.05$) (Tablo 17).

Tiroglobulin değeri term-KH'li olgularımızın 382'sinde (%66) mevcut ve 196.2 ± 147.2 ng/mL idi. Tanı anında Tg düzeyi; term-kalıcı KH'lilerde ($n=263$) 190.8 ± 153.3 ng/mL iken, term-geçici KH'lilerde ($n=119$) 208.2 ± 132.6 ng/mL idi ($p > 0.05$) (Tablo 18). Kalıcı grupta, Tg değeri düşük olan 9 (%3) ve yüksek olan 164

olgumuz (%62) mevcut iken; geçici grupta, Tg değeri düşük olan olgumuz yoktu ve yüksek olan 79 (%66) olgumuz mevcuttu. Disgenezi saptanan term olgularımızın Tg değeri, dishormonogenezli olgularımıza göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 18). Term KH'li olgularımızın Tg değeri ile; tiroid sağ lob, sol lob ve total volümü arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r=0.3$, $p < 0.001$; $r=0.28$, $p < 0.001$; $r=0.32$, $p < 0.005$). Ayrıca, tiroid disgenezili olgularımız incelendiğinde tiroid agenezisi olanlarda Tg düzeyleri, ektopi grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p < 0.05$). Dishormonogenez nedeni ile izlenen olgularımızın 135'inde (%66) Tg yüksek idi. Guvatr saptanan ($n=29$, %9) ve saptanmayan ($n=297$, %91) olgularımızın Tg değerleri sırası ile 361.7 ± 300 ng/mL ve 192.8 ± 145 ng/mL idi ve her iki grup Tg açısından kıyaslandığında guvatr saptanan olgularımızın Tg değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

Tablo 12: Tiroid disgenезili term olgularımızın serum serbest T4 ile TSH düzeyleri ve kullanılan LT4 dozları.

	Ektopi ^a (n=15)			Hipoplazi ^b (n=54)			Agenezi ^c (n=14)			Hemiagenezi ^d (n=3)		
	sT4 (ng/dL)	TSH (uIU/mL)	LT4 doz (mcg/kg/g)	sT4 (ng/dL)	TSH (uIU/mL)	LT4 doz (mcg/kg/g)	sT4 (ng/dL)	TSH (uIU/mL)	LT4 doz (mcg/kg/g)	sT4 düzeyi (ng/dL)	TSH düzeyi (uIU/mL)	LT4 doz (mcg/kg/g)
Tanıda	0.52±0.33	93.85±18	9.2±3.35	0.93±0.36	30.8±32	3.2± 2.7	0.46±0.35	122.± 110	9.19±2.79	0.81±0.17	43± 49.7	4.8±4.9
15. gün	2.1±0.74	11.19± 28.07	6.43±2.15	1.25±0.39	6.5±9.1	2.3±1.4	2.01±0.67	23.72± 31.18	6.9±2.09	1.47±0.57	2.91±0.45	5±5.66
3. ay	1.36±0.3	4.7±2.9	4.1±1.89	1.02±0.21	5.4±4.7	1.9±1.1	1.4±0.3	11.7±9.1	4.2±0.7	1.46±0.49	2.8±0.6	3.1±2.7
6. ay	1.34±0.31	2.81± 1.91	3.41±1.33	1.07±0.27	5.1±4.2	1.8±0.99	1.32±0.28	7.77±9.35	3.42±0.74	1.45±0.59	1.2±1.46	2.69±2.42
12. ay	1.28±0.31	6.17± 3.94	3.16±1.22	1.09±0.24	3.8±1.6	1.62±0.92	1.27±0.41	8.8±4.1	3.53±0.89	1.05±0.13	3.09±0.37	2.08±1.58
24. ay	1.35±0.35	7.29± 6.25	3.31±1.33	1.05±0.27	7.1±6.25	1.51±1.02	1.45±0.39	5.9±3.66	3.07±0.6	1.3±0.2	9.8±0.1	2.88±0.6
36. ay	1.38±0.31	6.38± 6.62	2.97±1.08	1.06±0.27	6.5±6.1	1.54±0.96	1.32±0.37	6.28±4.42	2.83±0.88	1.03±0.24	2.7±1.9	2.2±2.3

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LT4: Levotiroksin.

^a: Ektopi grubundaki term olgularımızın sT4 düzeyleri ve LT4 dozları tanıda ve tüm kontrollerde hipoplazi ile kıyaslandığında p <0.05 ve agenezi, hemiagenezi grupları ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.

TSH düzeyi açısından ektopi-hipoplazi grubu kıyaslandığında tanıda, 3., 6., 12. Ve 24. ayda anlamlı fark saptandı (p <0.05).

^b: Hipoplazi grubundaki term olgularımızın ektopi grubu dışında, sT4 ve LT4 düzeyleri tanıda ve tüm kontrollerde agenezi ile kıyaslandığında p <0.05, diğer gruplar ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.

TSH düzeyi açısından hipoplazi-agenezi grubu kıyaslandığında tanıda anlamlı fark saptandı (p <0.05).

^c: Agenezi-hemiagenezi grubu tanıda TSH açısından kıyaslandığında p <0.05 idi.

^d: Hemiagenezi olan olgular (n=3) az sayıda olmakla birlikte diğer gruplar ile karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Tablo 13: Tiroid ektopi, hipoplazi ve agenezili term olgularımızın cinsiyete göre serum serbest T4, TSH düzeyleri ve kullanılan LT4 dozları*.

		Ektopi (n=15)			Hipoplazi (n=54)			Agenezi (n=14)		
		Kız (n=12)	Erkek (n=3)	Toplam (n=15)	Kız (n=30)	Erkek (n=24)	Toplam (n=54)	Kız (n=11)	Erkek (n=3)	Toplam (n=14)
Tamıda	sT4 (ng/dL)	0.54±0.33	0.41±0.34	0.52± 0.33	0.97±0.37	0.89±0.34	0.93 ±0.36	0.42±0.26	0.6±0.66	0.46±0.35
	TSH (uIU/mL)	94.2±19.8	92.1±13.6	93.8± 18.3	31.3±34.02	30.22±30.18	30.8±32	125.8± 124	108±38.1	122.11± 110
	LT4 (mcg/kg/g)	8.8±3.64	10.6±1.1	9.2±3.35	3.06±2.98	3.39±2.38	3.21±2.71	9.1±3.1	9.3±1.1	9.19±2.79
15. gün	sT4 (ng/dL)	2.26±0.68	1.2±0.5	2.1±0.74	1.28±0.42	1.21±0.35	1.25 ±0.39	2±0.76	2.04±2.25	2.01±0.67
	TSH (uIU/mL)	3.2±2.6	50.8±69.5	11.19±28.07	7.06±10.5	5.9±6.9	6.5±9.1	16.6±22.6	47.1±49.6	23.72±31.18
	LT4 (mcg/kg/g)	5.9±1.9	9±1.4	6.43±2.15	2.23±1.56	2.43±1.19	2.32±1.4	7±2.1	6.3±2.25	6.9±2.09
3. ay	sT4 (ng/dL)	1.3±0.3	1.31±0.33	1.3±0.3	1.1±0.3	1±0.31	1.1±0.26	1.28±0.31	1.41±0.24	1.38±0.31
	TSH (uIU/mL)	3.4±2.4	8.1±3.2	6.1±2.3	5.8±3.1	5.61±4.1	5.4±4.4	11.3±7.6	11.3±7.5	11.33±7.4
	LT4 (mcg/kg/g)	4±2.1	6.1±1.7	4.8±1.72	1.99±1.3	1.91±1	1.92±1.1	4.9±1.1	4.51±1.09	4.7±1
6. ay	sT4 (ng/dL)	1.29±0.32	1.57±0.22	1.34±0.3	1.1±0.24	1.08±0.26	1.07±0.27	1.27 ± 0.3	1.4±0.23	1.32±0.28
	TSH (uIU/mL)	2.8±2.04	2.7±1.7	2.81±1.91	5.01±3.84	5.4±4.9	5.1±4.2	8.2±11.1	6.6±4.5	7.77±9.35
	LT4 (mcg/kg/g)	3±1.1	4.9±0.54	3.41±1.33	1.85±1.02	1.78±0.97	1.8±0.99	3.4±0.69	3.4±1.02	3.42±0.74
12. ay	sT4 (ng/dL)	1.19±0.18	1.7±0.4	1.28±0.31	1.05±0.28	1.05±0.25	1.09±0.24	1.2±0.42	1.4±0.39	1.27±0.41
	TSH (uIU/mL)	6.8±3.7	2.2±2.7	6.17±3.94	4.03±1.71	3.42±1.45	3.8±1.6	11.4±5.1	6.8±4.09	8.8±4.1
	LT4 (mcg/kg/g)	2.9±1.2	4.2±0.6	3.16±1.22	1.7±0.98	1.45±0.8	1.62±0.92	3.7±1	3.06±0.25	3.53±0.89
24. ay	sT4 (ng/dL)	1.3±0.35	1.6±0.1	1.35±0.35	1.08±0.27	1.06±0.26	1.05±0.27	1.2±0.42	1.42 ±0.3	1.45±0.39
	TSH (uIU/mL)	10.9±12.2	6.2±5.1	10.2±11.42	5.07±2.65	10.9±3.1	7.1±4.84	4.7±4	8.2±1.18	5.9±3.66
	LT4 (mcg/kg/g)	3.1±1.3	4±1.06	3.31±1.33	1.85±1.02	1.29±0.8	1.51±1.02	3.02±0.74	3.16±0.2	3.07±0.6
36. ay	sT4 (ng/dL)	1.33±0.31	1.6±0.2	1.38±0.31	1±0.15	1.02±0.27	1.06±0.27	1.3±0.4	1.3±0.3	1.32±0.37
	TSH (uIU/mL)	8.3±8.1	9.8±8.4	8.6 ±7.79	6.6±7.2	5.2±3.51	6.19±6.18	7.6±4.7	3.5±2.1	6.28±4.42
	LT4 (mcg/kg/g)	2.8±0.9	3.6±1.9	2.97±1.08	1.7±1.06	1.1±0.67	1.54±0.96	2.7±0.5	2.96±1.48	2.83±0.88

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LT4: Levotiroksin.

* Tüm grupların serum sT4 ve TSH; kız-erkek kıyaslamaları Tablo 14'de ve LT4 dozları; kız-erkek kıyaslamaları Tablo 23'de gösterilmiştir ve anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın serbest T4, TSH kıyaslamalarının istatistiksel anlamlılık sonuçları.

		P (Ektopi- hipoplazi)	p (Ektopi- agenezi)	p (Ektopi- hemiagenezi)	p (Hipoplazi- agenezi)	P (Hipoplazi- hemiagenezi)	p (Agenezi- hemiagenezi)	P (Agenezi, K-E*)	p (Ektopi, K-E*)	P (Hipoplazi, K-E*)	p (Disgenezi, Dishormon**)	p (Kalıcı- geçici)
Tanıda	sT4 (ng/dL)	0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.02	0.04
	TSH (uIU/mL)	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	0.04	>0.05	>0.05	>0.05	0.02	0.01
15. gün kontrol	sT4 (ng/dL)	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.03	0.002
3. ay	sT4 (ng/dL)	0.01	>0.05	>0.05	0.03	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	0.02	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	0.02
6. ay	sT4 (ng/dL)	0.009	>0.05	>0.05	0.04	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	0.03	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.04	<0.01
12. ay	sT4 (ng/dL)	0.03	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	0.04	>0.05	>0.05	0.02	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.03	<0.01
24. ay	sT4 (ng/dL)	0.004	>0.05	>0.05	0.004	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	0.04	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.04	<0.01
36. ay	sT4 (ng/dL)	0.001	>0.05	>0.05	0.02	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	TSH (uIU/mL)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, *K: Kız, E:Erkek, **Dishormon: Dishormonogenez. p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 15: Aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızın üç yıllık bazı izlem bulguları.

	Tanıda			6.ay			1.yıl			2. yıl			3.yıl		
	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	P	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	P	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	p	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	p	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	p
Tanı yaşı (gün)	24±15	50±68	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ağırlık (kg)	3.16± 0.46	3.15±0.5	>0.05	7.8±0.9	7.7±1.06	>0.05	9.87±1.1	9.81±1.37	>0.05	12.3±1.5	12.2±1.6	>0.05	14.5±1.9	14.3±1.9	>0.04
Ağırlık- SDS	-0.38± 1.04	-0.45±1.1	>0.05	0.01± 0.8	0.02±1.1	>0.05	0.02±0.9	-1.1±1.1	>0.05	-0.01±1.01	-0.12±1.01	>0.05	0.05±1	-0.1±1.01	>0.05
Boy (cm)	50±1	50±1.3	>0.05	67.7± 3.6	67.7±3.9	>0.05	75.6±3.3	76.1±3.5	>0.05	86.1±3.47	86.6±3.6	>0.05	94.1±3.9	94.2±4.6	>0.05
Boy-SDS	0.34±0.5	0.12±0.99	>0.05	0.1± 1.03	0.2±1.1	>0.05	0.01± 1.05	0.06±1.17	>0.05	-0.25±1.01	-0.21±0.96	>0.05	-0.3±0.9	-0.3±1	>0.05
sT4 (ng/dL)	0.51± 0.23	1.03±0.24	<0.001	1.2±0.3	1.1±0.2	<0.001	1.18±0.3	1.1±0.2	<0.001	1.2±0.3	1.07±0.22	<0.001	1.18±0.2	1.05±0.23	<0.001
TSH (uIU/mL)	85.3±70	25.2±24.1	<0.001	4.2±5.4	3.98±3	>0.05	5.6±4.3	4.2±4.2	>0.05	8±4.58	4.25±1.9	>0.05	6.2±5.5	4.7±3.1	>0.05
LT4 doz (mcg/kg/g)	7.7±3.69	3.04±2.5	<0.001	2.87±1	1.65±0.83	<0.001	2.5±1.1	1.52±0.75	<0.001	2.35±1.22	1.4±0.64	<0.001	2.2±1.1	1.3±0.67	<0.001
Tg (ng/mL)	260.3± 177.6	154.7± 125.1	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İdrar iyot düzeyi (mcg/L)	178.6± 140.2	176.8± 126.8	>0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LT4: Levotiroksin, Tg: Tiroglobulin.
p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 16: Aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızdan tiroid disgenezi ve dishormonogenezli* olgularımızın üç yıllık antropometrik bulguları.

Tanı yaşı (gün)	Tanıda		6. ay		1. yıl		2. yıl		3. yıl	
	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)
Disgenezi	20±9	54±78	-	-	-	-	-	-	-	-
Dishormonogenez	21±16	49±66	-	-	-	-	-	-	-	-
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05								
Ağırlık (kg)										
Disgenezi	4.61±2.66	4.4±1.5	8±1.1	7.4±1.1	10.2±1.1	9.3±1.3	12.7±1.6	11.5±1.4	14.8±2.1	13.5±1.5
Dishormonogenez	4.63±2	5.4±2.9	7.6±0.8	7.8±1	9.7±1.1	9.9±1.3	12.1±1.3	12.4±1.6	14.3±1.8	14.5±2
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ağırlık-SDS										
Disgenezi	-0.14±1.2	-0.6±1.2	0.36±0.9	-0.2±1.2	0.32±0.9	-0.3±1.1	0.35±1.11	-0.55±1	0.28±1.2	-0.6±0.8
Dishormonogenez	-0.09±1	-0.08±1.2	-0.13±0.8	0.1±1	-0.11±0.8	-0.03±1.1	-0.18±0.9	0.01±0.9	-0.06±0.9	-0.08±1
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy (cm)										
Disgenezi	55.4±11	55.7±7.8	67.1±3.2	66.9±3.5	76±2.9	75.6±3.5	86.5±3.11	85.7±3.9	93.7±3.2	93.2±3.9
Dishormonogenez	56±9.6	59.2±11	67.9±3.7	67.9±4	75.4±3.5	76.2±3.5	85.8±3.6	86.8±3.5	94.2±4.3	94.4±4.8
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy-SDS										
Disgenezi	-0.26±1.3	-0.2±1.2	0.07±1.1	0.02±1.2	0.15±1	-0.01±1.1	-0.04±0.89	-0.4±1	-0.47±0.7	-0.6±0.9
Dishormonogenez	0.08±1.1	0.02±1.1	0.11±1	0.3±1.1	-0.06±1	0.08±1.1	-0.35±1.6	-0.1±0.9	-0.32±1.01	-0.3±1.1
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* Term-kalıcı konjenital hipotiroidili olgularımızdan aşık hipotiroidi tablosunda başvuran; tiroid disgenezi n=31, dishormonogenez olan n=95 olgumuz mevcut ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran tiroid disgenezi olan n=51, dishormonogenez olan n= 235 olgumuz mevcut idi.
p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 17: Aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran ‘kalıcı konjenital hipotiroidili term’ olgularımızdan tiroid disgenezi ve dishormonogenezli* olgularımızın üç yıllık laboratuvar bulguları.

	Tanıda		6. ay		1. yıl		2. yıl		3. yıl	
	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)	Aşık (n=126)	Kompanse (n=286)
sT4 (ng/dL)										
Disgenezi	0.4±0.24	1.04±0.25	1.28±0.3	1.09±0.29	1.2±0.34	1±0.23	1.4±0.3	1±0.2	1.3±0.3	1±0.23
Dishormonogenez	0.56±0.21	1.02±0.24	1.2±0.3	1.1±0.28	1.1±0.2	1.1±0.24	1.1±0.2	1.09±0.23	1±0.22	1.06±0.23
p (Disgenezi-dishormonogenez)	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
TSH (uIU/mL)										
Disgenezi	102.2±73.1	27±26.1	6.3±4.7	5.2±4.3	5.4±3.8	5.3±4.9	11.6±7.4	4.6±1.8	7.6±6.3	5.6±4.09
Dishormonogenez	78.7±68.4	25.1±23.4	3.9±5.1	3.6±2.3	5.7±2.8	3.9±2.4	6.3±3.55	4.1±1.9	5.6±5.1	5±4.1
p (Disgenezi-dishormonogenez)	0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
LT4 doz (mcg/kg/g)										
Disgenezi	8.67±3.3	3±2.5	3.3±1	1.7±0.9	3.2±1	1.5±0.9	3.1±1.2	1.3±0.6	2.93±0.9	1.3±0.8
Dishormonogenez	7.3±3.7	2.9±2.5	2.6±0.9	1.6±0.7	2.2±1	1.5±0.7	1.9±1	1.4±0.6	1.87±1.1	1.3±0.6
p (Disgenezi-dishormonogenez)	0.04	>0.05	0.004	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	0.4	<0.001	>0.05
Tg (ng/ml)										
Disgenezi	85±81.7	89.1±80								
Dishormonogenez	300.4±175.7	166.3±131.3								
p (Disgenezi-dishormonogenez)	<0.001	<0.001								
İdrar iyot (mcg/L)										
Disgenezi	195±180	175.6±169								
Dishormonogenez	174.6±161.5	177.2±116.9								
p (Disgenezi-dishormonogenez)	>0.05	>0.05								

sT4:Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LT4: Levotiroksin, Tg: Tiroglobulin

* Term-kalıcı konjenital hipotiroidili olgularımızdan aşık hipotiroidi tablosunda başvuran; tiroid disgenezisi n=31, dishormonogenez olan n=95 olgumuz mevcut ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran tiroid disgenezisi olan n=51, dishormonogenez olan n= 235 olgumuz mevcut idi.

p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

*

Tablo 18: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili term olgularımızın cinsiyete göre tanıda ve izlemde laboratuvar bulguları ve LT4 dozları.

	Kalıcı Disgenezi				Kalıcı Dishormonogenez				p*	Geçici				p (Kalıcı-geçici)
	Kız (n=54)	Erkek (n=32)	p (K-E)	Toplam (n=86)	Kız (n=150)	Erkek (n=176)	p (K-E)	Toplam (n=326)		Kız (n=74)	Erkek (n=89)	p (K-E)	Toplam (n=163)	
Yaş	42±71	37±45	>0.05	40±62	38±44	46±66	>0.05	42±57	>0.05	41±57	46±65	>0.05	44±61	>0.05
Tanıda sT4 (ng/dL)	0.76±0.41	0.82± 0.39	>0.05	0.78±0.4	0.89±0.32	0.89± 0.3	>0.05	0.89 ± 0.31	0.02	0.88 ±0.3	0.97±0.31	0.03	0.93± 0.31	0.04
Tanıda TSH (uIU/mL)	65.8±72.4	42.3±40.1	>0.05	57.1±63.1	42.7±57.5	37.8±37.3	>0.05	40.08 ± 47.68	0.02	33.09 ±31.49	28.2±23.6	>0.05	30.4± 27.5	0.01
Tg (ng/mL)	127.2± 104.3	110.8±93.5	>0.05	121.1± 99.9	200.1± 146.3	220.4±171	>0.05	211± 160.2	<0.001	222 ±119.7	296±142	>0.05	208.2± 132.6	>0.05
İdrar iyot düzeyi (mcg/L)	195 ±157	175.6±169	>0.05	178.8± 151.3	146.8±98.2	200.3±140	>0.05	176.7± 122.4	>0.05	116.9± 100.9	241.2± 248.9	>0.05	187.9± 196.9	>0.05
TRH pik TSH (uIU/mL)	55.7±7.3	43.2±8.9	>0.05	53.9± 9.03	67.1±27.1	57±17.8	>0.05	61.4 ± 22.8	>0.05	52.7±19.4	57.5±22.8	>0.05	55.5± 21.3	>0.05
Tanıda LT4 doz (mcg/kg/g)	5.72±4.31	4.54±3.42	>0.05	5.28±4.02	4.47±3.42	4.12±3.58	>0.05	4.28±3.5	0.005	4.54±3.79	3.44±2.74	>0.05	3.94±3.3	>0.05
15. gün LT4 doz (mcg/kg/g)	4.19±2.84	3.3±2.4	>0.05	3.86±2.72	3.35±2.02	2.98±1.98	>0.05	3.15±2	0.01	2.9±1.6	2.6±1.63	>0.05	2.77±1.6	0.009
3. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	3.1±1.61	2.9±1.69	>0.05	3.01±1.6	2.41±1.3	2.4±1.01	>0.05	2.4±1.15	0.03	2.1±1.02	2.1±1.3	>0.05	2.1±1.1	<0.001
6. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	2.41±1.23	2.26±1.39	>0.05	2.36±1.28	1.97±1	1.95±0.93	>0.05	1.96±0.9	0.005	1.76±1.12	1.4±0.66	>0.05	1.57± 0.92	<0.001
12. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	2.36±1.3	2±1.22	>0.05	2.26±1.28	1.76±0.88	1.77±0.91	>0.05	1.76±0.8	0.02	1.32±0.77	1.19±0.58	>0.05	1.25± 0.67	<0.001
24. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	2.26±1.33	1.91±1.28	>0.05	2.16±1.32	1.6±0.9	1.57±0.72	>0.05	1.58±0.8	0.01	1±0.5	0.99±0.52	>0.05	1±0.51	<0.001
36. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	2.26±1.11	1.79±1.37	>0.05	2.12±1.2	1.47±0.84	1.5±0.86	>0.05	1.49±0.8	0.001	0.78±0.54	0.92±0.49	>0.05	0.85±0.5	<0.001

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, Tg: Tiroglobulin, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, LT4: Levotiroksin, K: Kız, E: Erkek. p*: Disgenezi ve dishormonogenez grupları arası kıyaslama. [Not: Disgenezili kalıcı KH'li kız term olgularımız ile dishormonogenezli kalıcı KH'li kız term olgularımız sT4 açısından kıyaslandığında tanıda ve tüm izlemlerde anlamlı fark saptanmadı (p >0.05), TSH açısından kıyaslandığında ise tanıda ve 15. gün kontrolde anlamlı fark saptandı (sırası ile p =0.01, p =0.03) ve diğer izlemlerde saptanmadı (p >0.05). Kalıcı KH-disgenezili-erkek term olgularımız ile kalıcı KH-dishormonogenezli-erkek term olgularımız sT4 açısından kıyaslandığında tanıda ve tüm izlemlerde anlamlı fark saptanmadı (p >0.05), TSH açısından kıyaslandığında ise tanıda anlamlı fark saptandı (p =0.04) ve diğer izlemlerde saptanmadı.]

Spot idrarda iyot değeri 34 term-KH'li olgumuzda mevcuttu ve 189.41 ± 150.52 mcg/L idi. Bu olgularımızın sayısının düşük olmasındaki temel etken; ebeveynlerin bebeklerinin idrar yapmasını beklemek istememesi veya idrar torbası yöntemi ile idrar alınmasındaki teknik zorluk yanında, zaman zaman hastanemizde bu tetkikin yapılamaması idi. Spot idrarda iyot düzeyi 11 olguda hafif düşük iken iki olguda ağır düzeyde düşüklük saptandı. Dokuz olguda spot idrarda iyot değeri normal aralıkta, 12 olguda (%35) ise yüksek saptandı. Term-kalıcı (n=27) ve geçici (n=7) KH'li olgularımız spot idrarda iyot düzeyi açısından kıyaslandığında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Disgenezi ve dishormonogenez tanısı ile takip edilen olgularımız spot idrar düzeyi açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 18).

TRH testi yapılan 123 term-KH'li olgumuzda (%21) testin yapılma yaşı 104 ± 126 (ortanca 50) gündü. Tablo 19'da alt gruplardaki test yaşı görülmektedir. Test öncesi bazal sT4 düzeyi 1.07 ± 0.2 ng/dl ve TSH düzeyi 8.5 ± 5.1 uIU/mL idi. TSH değeri; sıfırıncı dakika 8.32 ± 5.9 uIU/mL, 30. dakika 'TSH pik değeri' 58.64 ± 21.67 uIU/mL idi (Tablo 19). Disgenezi (tiroid hipoplazisi) tanısı ile takipli TRH testi yapılan dokuz olgumuzda test öncesi bazal sT4 düzeyi 1.13 ± 0.12 ng/dl ve TSH düzeyi 7.1 ± 3.8 uIU/mL idi. Sıfırıncı dakika TSH değeri 6.91 ± 3.26 uIU/mL ve 30. dakika 'TSH pik değeri' 53 ± 9 uIU/mL idi (Tablo 19). Term dishormonogenez tanısı ile takipli, TRH testi yapılan 68 olgumuzun test öncesi bazal sT4 düzeyi 1.04 ± 0.2 ng/dl ve TSH düzeyi 9.2 ± 7.3 uIU/mL idi. TSH değeri; sıfırıncı dakika 9 ± 7 uIU/mL, 30. dakika 'TSH pik değeri' 61.5 ± 22.8 uIU/mL idi ve her iki grup bu veriler açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). TRH testi yapılan kalıcı KH'li 77 olgumuzun test öncesi bazal sT4 düzeyi 1.05 ± 0.19 ng/dl ve bazal TSH düzeyi 9.1 ± 6.3 uIU/mL idi. TSH değeri; sıfırıncı dakika 8.8 ± 6.7 uIU/mL, 30. dakika 'TSH pik değeri' 60.5 ± 21.7 uIU/mL idi. Geçici KH'li TRH testi yapılan 46 olgumuzun test öncesi bazal sT4 düzeyi 1.1 ± 0.21 ng/dl ve bazal TSH düzeyi 7.9 ± 4.41 uIU/mL idi. TSH değeri; sıfırıncı dakika 7.4 ± 4.2 uIU/mL, 30. dakika 'TSH pik değeri' 55.5 ± 21.3 uIU/mL idi ve her iki grup bu veriler açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 19).

Klinik takip sürecinde ortanca 3.5 yaşında LT4 tedavisi kesilmesi denenen olgularımızın %5'inde (n=4) LT4 tedavisi tekrar başlandı ve bu olgularımızdan tanı

anında TRH uyarı testi yapılanların tamamının, TRH'ya 'abartılı yanıt' verdiği saptandı.

Tablo 19: TRH testi yapılan konjenital hipotiroidili term olgularımızın etiyolojiye göre verileri.

	Kalıcı (n=77)			Geçici (n=46)	P (Kalıcı- geçici)	Toplam (n=123)
	Disgenezi (n=9)	Dishormonogenez (n=68)	p*	Toplam (n=77)		
Testin yapılma yaşı (gün)	87±132	104±124	>0.05	102±124	>0.05	104±126
Bazal sT4 (ng/dL)	1.13±0.12	1.04±0.2	>0.05	1.05±0.19	>0.05	1.07±0.2
Bazal TSH (uIU/mL)	7.1±3.8	9.2±7.3	>0.05	9.1±6.3	>0.05	8.5±5.1
0.dakika TSH (uIU/mL)	6.91±3.26	9±7	>0.05	8.8±6.7	>0.05	8.32±5.9
30.dakika TSH (uIU/mL)	53±9	61.5±22.8	>0.05	60.5±21.7	>0.05	58.6±21.6

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

p*: Kalıcı KH'li disgenezi-dishormonogenez grubunun kıyaslanması. p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

4.5. Görüntüleme

Etiyolojiye yönelik olarak tanı anında, **term-KH'li** 495 olgu (%86) tiroid US ile değerlendirilmişti, bunların 12'sinde (%2) uygun prob olmaması nedeni ile iki boyutlu olarak raporlanmış ve bu nedenle tiroid total volümü hesaplanamamıştı. Diğerlerine ise izlem esnasında tiroid US çekilmişti (495'ine tanı anında, 80'ine izlem esnasında). Olgularımızın; tiroid sağ lob volümü 0.45±0.38 ml, sol lob volümü 0.41±0.35 ml ve total volüm 0.86±0.71 ml idi. **Kızlarda** tiroid sağ lob volümü 0.42±0.35 ml, sol lob volümü 0.39±0.34 ml, total volüm 0.81±0.68 ml idi ve bu olgularımızın 30'unda (%11) tiroid hipoplazisi mevcut idi. **Erkeklerde** tiroid sağ lob volümü 0.48±0.41 ml, sol lob volümü 0.43±0.35 ml, total volüm 0.9±0.8 ml idi ve bu olgularımızın 24'ü (%8) hipoplazikti. Her iki cinsiyetin tiroid volümleri kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (p >0.05) (Tablo 20).

Term-kalıcı KH'li olgularımızın 86'sında (%21) tiroid US ile tiroid disgenezisi saptanmıştı. Bu olguların 54'ünde (30 kız) tiroid hipoplazisi, 3'ünde (1 kız) sağ hemiagenezi mevcut idi. Tiroid US ile tiroid bezi normal lokalizasyonunda saptanmayan 29 olgumuz (%5) tiroid sintigrafisi ile ayrıca değerlendirildi. Tiroid sintigrafisi ile 15 olgumuz (12 kız) tiroid ektopisi (14 olguda sublingual ve bir olguda

lingual yerleşimli ektopik tiroid) saptandı ve 14 olgumuz (11 kız) tiroid agenezisi tanısı aldı (Tablo 20). Tiroid disgenezili olgularımızın tiroid US volümleri, cinsiyet yönünden kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 20). Ektopi grubunda-hipoplazi grubuna göre, disgenezi grubunda-dishormonogenez grubuna göre, kalıcı grupta-geçici KH grubuna göre sağ, sol ve total tiroid US volümleri anlamlı olarak daha düşük idi ($p < 0.05$). Term sağ hemiagenezi grubunda-ektopi ve agenezi grubuna göre sol ve total tiroid US volümleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 20).

Term-geçici KH'li olgularımızın tamamının tiroid US volümleri normal aralıkta idi ve kalıcı gruba göre tiroid volümleri daha yüksek idi ($p = 0.005$).

4.6. Sodyum-Levotiroksin (LT4) Dozları

Term-kalıcı KH'li olgularımızın LT4 başlangıç dozu 4.49 ± 3.64 mcg/kg/gün (ortanca 3 mcg/kg/gün) ve 15. gün kontrolünde 3.31 ± 2.21 mcg/kg/gün (ortanca 2.5 mcg/kg/gün) iken, **term-geçici KH'li** olgularımızın LT4 başlangıç dozu 3.94 ± 3.3 mcg/kg/gün (ortanca 2 mcg/kg/gün), 15. gün kontrolünde 2.77 ± 1.99 mcg/kg/gün (ortanca 2 mcg/kg/gün) idi (Tablo 18). Term-geçici KH'li olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanı yaşı, tanıda serum sT4 ile arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile $r = -0.49$, $p < 0.001$ ve $r = -0.5$, $p < 0.001$) ve tanıda serum TSH ile pozitif korelasyon ($r = 0.6$, $p < 0.001$) vardı. Term-kalıcı ve geçici gruplarımız kıyaslandığında; tedavi başlangıç dozları hariç tüm kontrollerde belirlenen LT4 dozları kalıcı KH'li grupta, geçici gruba göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0.05$) (Tablo 21).

Tiroid disgenezisi nedeni ile takipli term olgularımızın LT4 başlangıç dozu 5.28 ± 4.02 mcg/kg/gün (ortanca 4 mcg/kg/gün) ve 15. gün kontrolünde 3.86 ± 2.72 mcg/kg/gün (ortanca 3 mcg/kg/gün) idi. Term-disgenezili olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanı yaşı, tanıda serum sT4 düzeyi, tiroid volümleri arasında negatif korelasyon (sırası ile $r = -0.03$, $p < 0.05$; $r = -0.5$, $p < 0.001$; $r = -0.2$, $p < 0.005$) ve tanıda serum TSH düzeyi, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı-SDS, tüm kontrollerdeki ağırlık, ağırlık-SDS'leri ile pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r = 0.8$, $p < 0.001$; $r = 0.21$, $p < 0.05$, $r = 0.2$, $p < 0.05$). Term-dishormonogenezli ve geçici grupta ise tanıda ve tüm kontrollerdeki LT4 dozları ile tüm kontrollerdeki ağırlık-SDS ve boy-SDS'leri arası anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

Dishormonogenez nedeni ile takipli term olgularımızın ise LT4 başlangıç dozu 4.28 ± 3.51 mcg/kg/gün (ortanca 3 mcg/kg/gün) ve 15. gün kontrolünde 3.15 ± 2 mcg/kg/gün (ortanca 2.5 mcg/kg/gün) idi (Tablo 18). Term-dishormonogenezli olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanı yaşı, tanıda serum sT4 ile arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.4$, $p < 0.001$; $r=-0.5$, $p < 0.001$) ve tanıda serum TSH ile pozitif korelasyon ($r=0.7$, $p < 0.001$) vardı. Term-disgenezi grubunda dishormonogenez grubuna göre, tanıda ve tüm kontrollerde ihtiyaç duyulan LT4 dozu anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0.05$) (Tablo 18).

Term-kalıcı KH'li olgularımızdan ektopi, hipoplazi, agenezi ve hemiagenenezi gruplarının LT4 dozları Tablo 12'de ve bu grupların cinsiyete göre kıyaslanması ise Tablo 13'de verilmiştir. Term-kalıcı KH'li olgularımızdan agenezi grubunda hipoplazi grubuna göre, ektopi grubunda hipoplazi grubuna göre tedavi başlangıcında ve tüm kontrollerde ihtiyaç duyulan LT4 dozları anlamlı derecede daha yüksek idi ($p < 0.05$) (Tablo 12, 21). Ektopi-agenezi, ektopi-hemiagenenezi, agenezi-hemiagenenezi, hipoplazi-hemiagenenezi ve agenezi, ektopi, hipoplazi, dishormonogenez grupları cinsiyete göre, LT4 dozları açısından kıyaslandığında; tedavi başlangıcında, 15. gün kontrolde, tedavinin üçüncü ve altıncı ayında ve birinci, ikinci, üçüncü yılında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 21).

Tablo 20: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın ultrason ile belirlenen tiroid volümlerinin (ml) etiyolojiye göre kıyaslanması.

Tanıda	Disgenezi (n=86)												⁴ Disgenezi toplam (n=86)	Dishormonogenez (n=326)		
	¹ Ektopi (n=15)			² Hipoplazi (n=54)			³ Agenezi (n=14)			Hemiagenezi (n=3)						
	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam		Kız	Erkek	*Toplam
n	12	3	15	30	24	54	11	3	14	1	2	3	86	113	140	253
Sağ V*	0.005± 0.001	0	0.004± 0.01	0.14± 0.07	0.14± 0.05	0.14± 0.06	0.003± 0.01	0.004± 0.01	0.003± 0.009	0	0	0	0.1±0.1	0.5± 0.34	0.55± 0.45	0.54± 0.4
Sol V*	0.02± 0.006	0	0.001± 0.005	0.16± 0.09	0.13± 0.05	0.15 ± 0.07	0.004± 0.01	0	0.003± 0.01	0.38	0.34± 0.01	0.34± 0.04	0.1±0.09	0.49± 0.35	0.49± 0.38	0.49±0.37
TV*	0.007± 0.002	0	0.006± 0.02	0.3± 0.1	0.27± 0.08	0.29± 0.1	0.007± 0.02	0	0.005± 0.02	0.38	0.34± 0.01	0.34± 0.04	0.19± 0.16	1±0.68	1.04 ±0.84	1±0.75

*: Sağ V: Sağ lob volüm, Sol V: Sol lob volüm, Total V: Total volüm.

^a: Dishormonogenez grubunda bazı US'ler 2 boyutlu olduğu için volüm hesaplanamadı.¹: Ektopi grubu hipoplazi grubu ile kıyaslandığında sağ, sol ve total volüm için p <0.001; hemiagenezi grubu ile kıyaslandığında ise sol lob ve total volüm için p <0.005 idi, diğerleri kıyaslandığında p >0.05 idi.²: Hipoplazi grubu agenezi grubu ile tüm volüm kıyaslaması için p <0.001, hemiagenezi grubu ile kıyaslaması için p >0.05 idi.³: Agenezi grubu hemiagenezi ile volüm kıyaslandığında sol lob ve total volüm için p <0.005.⁴: Disgenezi ve dishormonogenez grubu tüm volüm kıyaslamaları için p <0.001.

Tablo 21: Konjenital hipotiroidili term olgularımızın LT4 dozlarının kıyaslamaları.

LT4 dozu (mcg/kg/g)	p (Ektopi- hipoplazi)	P (Ektopi- agenezi)	P (Ektopi- Hemiagenezi)	P (Hipoplazi- agenezi)	P (Hipoplazi- hemiagenezi)	p (Agenezi- hemiagenezi)	p (Agenezi K-E)	p (Ektopi, K-E)	P (Hipoplazi, K-E)	P (Kalıcı- geçici)	P (Disgenezi- Dishormonogenez)
Tanıda	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.005
15. gün	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.009	0.01
3. ay	0.01	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	0.03
6. ay	0.001	>0.05	>0.05	0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	0.005
12. ay	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	0.02
24. ay	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	0.01
36. ay	<0.001	>0.05	>0.05	0.002	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	0.001

LT4: Levotiroksin, K:Kız, E: Erkek, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tanı anında uygun dozda verilen LT4 tedavisi (en düşük 3.1 ve en yüksek 14.4 mcg/kg/gün) 15. gün kontrolünde tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan 166 (%29) olgumuzun 145'inde (%87) sT4 düzeyi yüksek ve TSH normal; 21'inde (%13) ise sT4 düzeyi yüksek ve TSH düzeyi baskılı idi. Bu olgularımızın klinik değerlendirmelerinde; tansiyon ve nabız değerleri normal aralıkta saptandı ve hipertiroidi düşündürecek ek semptom yoktu. Kız/erkek oranı 1.2 idi, ötiroid olan olgularımızın ise 0.84 idi ($p = 0.03$). Bu olgularımızın izlemde %70'i kalıcı, %30'u geçici KH olarak değerlendirildi ve biyokimyasal hipertiroidi bulgusunun sıklığı açısından her iki grup kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). **Term-kalıcı KH'li olup biyokimyasal hipertiroidi gelişen** olgularımızın 34'ü (%30) tiroid disgenezili, 83'ü (%70) dishormonogenezli idi ($p = 0.008$). Biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın doğum haftaları 39 ± 1 hafta (ortanca 39 hafta) iken ötiroid olgularımızın 38.4 ± 1 hafta (ortanca 38.5 hafta) idi ($p = 0.01$); doğum ağırlıkları ve boyları Tablo 22'de verilmiştir ($p > 0.05$).

Biyokimyasal hipertirodi saptanan olgularımızın tanı yaşlarına göre dağılımı; %80'i ($n=134$) 0-1 ay arasında, %19'u ($n=31$) 1-3 ay arasında ve %1'i ($n=1$) 3-6 ay arasında tanı almıştı. İlk bir ayda tanı alanlarda 15. günde biyokimyasal hipertiroidi gelişme sıklığı anlamlı derecede yüksek idi ($p = 0.001$) (Tablo 22).

Term-KH'li olup biyokimyasal hipertiroidi saptanan olgularımızın tanıda serum **sT4 ve TSH** sırasıyla 0.66 ± 0.32 ng/dL (0.65 ng/dL) ve 71.9 ± 64.8 uIU/mL (ortanca 64.4 uIU/mL) ve ötiroid olgularımızda ise serum sT4 ve TSH sırasıyla 0.98 ± 0.28 ng/dL (ortanca 0.97 ng/dL) ve 26.8 ± 27.4 (ortanca 17.3 uIU/mL) uIU/mL idi. Biyokimyasal hipertiroidi gelişen grupta tanıda sT4 düzeyi daha düşük iken, TSH düzeyi ise anlamlı olarak yüksek saptandı (her ikisinde de $p < 0.001$). Biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın **Tg** ve değerleri Tablo 23'de verilmiştir. Uygun dozda LT4 ile biyokimyasal hipertiroidi gelişenler ile ötiroid olanların, tiroid volümleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$), TRH uyarı testindeki TSH pik değerlerinde de anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 23).

On beşinci günde biyokimyasal hipertiroidi ile uyumlu olan olguların başlangıçta LT4 dozları 7.99 ± 3.46 mcg/kg/g iken, ötiroid olgularımızın ise 2.83 ± 2.27 mcg/kg/g idi ve her iki grup kıyaslandığında; tanıda ve tüm kontrollerde kullanılan

LT4 dozları, hipertiroidi gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.001$) (Tablo 23).

Tablo 22: Tanı anında uygun doz LT4 verilmesine rağmen 15. gün kontrolde tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan olgularımız ile ötiroid olanların kıyaslanması.

		Hipertiroidi gelişenler (n=166)	Ötiroid olanlar (n=409)	p
Cinsiyet	Kız (n)	91	187	0.03
	Erkek (n)	75	222	
Doğum haftası		39±1	38.4±1	0.01
Doğum ağırlığı (gram)		3310±460	3120±500	<0.001
Doğum boyu (cm)		50±2	50±1	>0.05
Tanı yaşına göre (n)	0-1 ay	139	226	0.001
	1-3 ay	32	138	
	3-6 ay	1	21	
	6-12 ay	0	24	
Kahcı (n)		117	295	>0.05
Geçici (n)		49	114	

p < 0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 23: Tanı anında uygun doz LT4 verilmesine rağmen 15. gün kontrolde tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan olgularımız ile ötiroid olanların laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin ve tedavi dozlarının kıyaslanması.

Tanı anında	Hipertiroidi gelişenler (n=166)	Ötiroid olanlar (n=409)	p
sT4 (ng/dL)	0.66±0.32	0.98±0.28	p<0.001
TSH (uIU/mL)	71.9±64.8	26.8±27.4	p<0.001
TRH testi yapılanlarda TSH pik değeri* (uIU/mL)	64.9±18.03	58.1±21.9	>0.05
Tiroglobulin (ng/mL)	251.4±152.8 (n=133)	166.8±135.5 (n=249)	p<0.001
Spot idrarda iyot (mcg/L)	159.8±122.1	186.1±145.7	>0.05
Tiroid volüm (mL)	1.04±1	0.77±0.5	>0.05
LT4 dozu (mcg/kg/g) Başlangıç	7.99±3.46	2.83±2.27	p<0.001
15. gün	4.57±2.14	2.34±1.71	p<0.001
3. ay	3.1±1.4	1.81±0.9	p<0.001
6. ay	2.16±0.57	1.49±0.77	p<0.001
12. ay	2.06±1	1.44±0.81	p<0.001
24. ay	1.87±1.13	1.29±0.73	p<0.001
36.ay	1.73±1.1	1.22±0.76	p<0.001

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LT4: Levotiroksin, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

*: TRH test yapılan olgu sayısı hipertiroidi gelişenlerde n=9, ötiroid olguda n=114.

4.7. Preterm Konjenital Hipotiroidili Olgularımızın Bulguları

Preterm-KH'li 94 olgumuzun 40'ı kız (%43), 54'ü erkek (%57) ve **kız/erkek** oranı 0.74 idi. Bu olgularımızın 60'ı kalıcı (%64), 34'ü geçici KH (%36) idi. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın 23'ü kız (%38), 37'si erkek (%62) idi ve kız/erkek oranı 0.62 ve preterm-geçici KH'li olgularımızın 17'si kız (%50), 17'i erkek (%50) idi ve kız/erkek oranı 1:1 idi (Tablo 24).

Preterm-KH'li olgularımızın 87'si sezaryan ile doğmuştu ve term-KH'li olgularımıza göre sezaryen ile doğum daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 25). Preterm-kalıcı KH'li olgularımız ve preterm-geçici KH'li olgularımızın %94'ü sezaryen ile doğmuştu ($p > 0.05$) (Tablo 24).

Preterm 94 olgumuzun **doğum haftaları** 32 ± 3 (ortanca 33) hafta idi ve doğum haftasına göre, geç preterm olan 39 olgumuzun 35 ± 1 hafta, hafif preterm olan 27 olgumuzun 33 ± 1 hafta, orta preterm olan 19 olgumuzun 29 ± 1 hafta ve ciddi preterm olan 9 olgumuzun ise 26 ± 1 hafta idi. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın doğum haftaları (33 ± 3 hafta) ile preterm-geçici KH'li olgularımızın (32 ± 3 hafta) idi ve doğum haftalarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 24).

Preterm-KH'li olgularımızın **doğum ağırlıkları** 1720 ± 600 gr idi. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın doğum ağırlıkları 1750 ± 580 gr iken preterm-geçici KH'li olgularımızın doğum ağırlıkları 1660 ± 650 gr idi ($p > 0.05$) (Tablo 24).

Preterm-KH'li olgularımızın **doğum boyları** 47 ± 2 cm idi. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın doğum boyları ile preterm-geçici KH'li olgularımızın doğum boyları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 24).

Preterm-KH'li olgularımızın **tanı alma yaşı** 66 ± 70 gün (ortanca 37 gün) ve term-KH'li olgularımızda ise 42 ± 59 gün (ortanca 26 gün) idi ($p < 0.001$) (Tablo 25). Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın tanı alma yaşı 63 ± 66 (ortanca 35) gün ve preterm-geçici KH'li olgularımızın ise 72 ± 76 (ortanca 41) gün idi ($p > 0.05$) (Tablo 24). Term-kalıcı, preterm-kalıcı ve term-geçici, preterm-geçici grupları kıyaslandığında preterm olgularımızın tanı alma yaşı term olgularımıza göre daha geçti ($p < 0.05$).

Tablo 24: Preterm ve kalıcı-geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın temel antropometrik ve demografik özellikleri.

	Kalıcı (n=60)	Geçici (n=34)	Toplam (n=94)	p*
Yaş (gün)	63±66	72±76	66±70	>0.05
Kız/Erkek (n)	23/37	17/17	40/54	>0.05
Doğum haftası	33±3	32±3	32±3	>0.05
Normal doğum (n)	5	2	7	>0.05
Sezaryen (n)	55	32	87	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)	1750±580	1660±650	1720±600	>0.05
Doğum boyu (cm)	47.1±2	47±1.8	47±2	>0.05

SDS: Standart deviasyon skoru, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, p*: Kalıcı-Geçici.

Tanı anında preterm-KH'li olgularımızın **serum sT4 ve TSH** sırasıyla 1 ± 0.33 ng/dL ve 28.9 ± 33.9 (ortanca 14) uIU/mL idi ve term olgularımıza göre preterm grupta tanı anında serum sT4 daha yüksek iken, TSH daha düşüktü (p <0.05) (Tablo 25). Preterm-kalıcı ve geçici KH'li olgularımızın tanı anındaki ortalama sT4 düzeyleri sırası ile 0.9 ng/dL ve 1 ng/dL idi ve kalıcı grupta daha düşüktü (p= 0.03), bununla birlikte takip sürecinde (15. gün kontrol, üçüncü ve altıncı ay, birinci, ikinci, üçüncü yıl) her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p >0.05). Tanı anında preterm-kalıcı KH'li olgularımızın TSH değerleri geçiye göre daha yüksekti (p =0.01) ve takip sürecinde; altıncı ay hariç tüm kontrollerde TSH düzeylerindeki anlamlı farklılık devam etti (p <0.05) (Tablo 26).

Tablo 25: Term (n=575) ve preterm (n=94) olgularımızın üç yıllık izlem bulguları.

	Tanıda		6. ay		1. yıl		2. yıl		3. yıl	
	Term	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm
Tanı yaşı (gün)	42±59	66±70								
p (Term-preterm)	<0.001									
Doğum şekli										
NSVY/sezaryen	238/337	7/87								
p (Term-preterm)	<0.001									
sT4 (ng/dL)	0.88±0.33	1.01±0.33	1.1±0.28	1.1±0.2	1.1±0.2	1.07±0.25	1.1±0.2	1.1±0.25	1±0.25	1±0.23
p (Term-preterm)	0.002		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	
TSH (uIU/mL)	39.8±46.4	28.9±33.9	3.55±3.44	3.41±1.87	3.7±1.4	3.3±1.5	3.65±1	3.43±1.43	4±3.7	3.8±3.9
p (Term-preterm)	0.002		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	
Tirogloblin (ng/ml)	196±147	135±115								
p (Term-preterm)	0.01									
İdrar iyot düzeyi (mcg/L)	179±141	236±195								
p (Term-preterm)	>0.05									
LT4 doz (mcg/kg)	4.33±3.55	3.2±3.1	1.89±1.04	1.61±0.79	1.66±0.96	1.42±0.67	1.48±0.92	1.3±0.7	1.39±0.93	1±0.65
p (Term-preterm)	0.001		>0.05		>0.05		>0.05		0.01	

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 26: Preterm kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın serbest T4 ve TSH düzeyleri.

	sT4 (ng/dL)		p	TSH (uIU/mL)		p
	Kalıcı (n=60)	Geçici (n=34)		Kalıcı (n=60)	Geçici (n=34)	
Tanıda	1±0.36 (m*=0.9)	1±0.27 (m*=1)	0.03	35.2±38.9	17.8±18.5	0.01
15. gün	1.2±0.3	1.3±0.3	>0.05	4.6±3.5	2.9±1.1	0.01
6. ay	1.1±0.2	1.1±0.3	>0.05	3.6±2	3±1.5	>0.05
12. ay	1±0.2	1.1±0.2	>0.05	3.6±1.5	2.7±1.3	0.008
24. ay	1.1±0.24	1.1±0.2	>0.05	3.7±1.5	2.9±1	0.01
36. ay	1±0.22	1±0.2	>0.05	4.4±1.2	3.4±0.7	0.04

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, m*=median.

Preterm-KH'li 94 olgumuzun **Tg** değeri 135.2±115.7 ng/mL (n=56) idi ve term olgulara kıyasla daha düşüktü (p =0.01) (Tablo 25). Tanı anında Tg düzeyi preterm-kalıcı KH'lilerde 144.1±113 ng/mL (ortanca 102.3 ng/mL) ve geçici KH'lilerde 116.4±122 (ortanca 58.9) ng/mL ve her iki grup kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (p >0.05) (Tablo 27).

Preterm-KH'li olgularımızda **spot idrarda iyot düzeyi** 236.9±195 mcg/L (n=8) idi ve term olgular ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (p >0.05) (Tablo 25). Preterm-kalıcı ve geçici KH'li olgularımızın idrarda iyotlarında fark saptanmadı (p >0.05) (Tablo 27).

Tanı anında preterm-KH'li 77 olgu (%82) ve izlemde tüm olgularımız **tiroid US** ile değerlendirildi. Tiroid sağ lob volümü 0.23±0.12 ml, sol lob volümü 0.27±0.13 ml ve total volüm 0.5±0.25 ml idi ve term-KH'li olgularımıza göre tiroid sağ, sol lob ve total volümleri anlamlı olarak daha düşüktü (p <0.005). Preterm kalıcı-geçici KH'li olgularımızın tiroid sağ, sol lob ve total volümleri Tablo 27'de gösterilmiştir ve her iki grup arası tiroid volümleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p >0.05). Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın 11'inde (%12) tiroid disgenezisi saptandı ve bunların 9'u tiroid hipoplazisi, 1'i hemiagenezi ve bir olgumuzun tiroid US ile tiroid bezi görülemediğinden tiroid sintigrafisi ile tiroid agenezisi saptandı.

Preterm-KH'li olgularımızın tanıda **LT4 dozu** 3.2±3.1 mcg/kg/g idi ve term olgularımız ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü (p =0.001) (Tablo 25). Preterm olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanıda serum sT4 ile arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0.4, p <0.001) ve tanıda serum TSH ile pozitif korelasyon

($r=0.5$, $p < 0.001$) vardı. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın LT4 başlangıç dozu 3.61 ± 3.43 mcg/kg/gün ve 15. günde 2.8 ± 2.1 mcg/kg/gün ve geçici KH'li olgularımızın ise LT4 başlangıç dozu 2.52 ± 2.63 (ortanca 2) mcg/kg/gün, 15. günde kontrolde 1.9 ± 1.3 mcg/kg/gün idi ve her iki grup kıyaslandığında 15. gün, ikinci ve üçüncü yılda kalıcı grubun LT4 dozları, geçici gruba göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0.05$) (Tablo 27).

Preterm-KH'li olgularımızın **doğum haftalarına** göre kıyaslandığında; ciddi preterm olgularımızın tiroid US ile belirlenen sağ, sol ve total tiroid volümleri, hafif preterm olgularımıza göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$) ve tanı anında ihtiyaç duydukları LT4 dozları da olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). İzlemde, LT4 dozları arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 28).

Tablo 27: Preterm kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgularımızın tanı anı ve izlemde laboratuvar bulguları, LT4 dozları ve tiroid ultrason ile belirlenen tiroid volümleri.

	Kalıcı (n=60)	Geçici (n=34)	P
Yaş	63±66	72±76	>0.05
Tanıda sT4 (ng/dL)	1±0.36	1±0.27	0.03
Tanıda TSH (uIU/mL)	35.2±38.9	17.8±18.5	0.01
Tiroglobulin (ng/mL)	144.1±113	116.4±122	>0.05
İdrarda iyot (mcg/L)	266±232	186±138	>0.05
Tanıda LT4 doz (mcg/kg/g)	3.61±3.43	2.52±2.63	>0.05
15. gün LT4 doz (mcg/kg/g)	2.8±2.1	1.9±1.3	0.04
6. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.75±0.74	1.24±0.48	>0.05
12. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.7±0.56	1±0.41	>0.05
24. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.67±0.71	0.79±0.3	0.025
36. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.49±0.6	0.5±0.45	0.001
Sağ V* (mL)	0.25±0.14	0.28±0.13	>0.05
Sol V* (mL)	0.27±0.14	0.25±0.14	>0.05
TV* (mL)	0.57±0.27	0.53±0.28	>0.05

*: Sağ V: Sağ lob volüm, Sol V: Sol lob volüm, Total V: Total volüm.

sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, $p < 0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 28: Preterm KH'li olgularımızın doğum haftalarına göre oluşturulan alt gruplarındaki özellikleri.

	Geç (n=39)	Hafif (n=27)	Orta (n=19)	Ciddi (n=9)	*p ₁	*p ₂	*p ₃	*p ₄	*p ₅	*p ₆
Tanı yaşı	65±70	78±89	59±43	53±50	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Kahçı/geçici	29/10	16/11	9/10	6/3	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Kız/Erkek	19/20	11/16	6/13	4/5	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tanıda sT4 (ng/dL)	1.01±0.34	1.07±0.36	0.96±0.28	0.9±0.27	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tanıda TSH (uIU/mL)	36.4±40.4	25.1±28.9	25.5±31.9	14.5±5.8	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tg (ng/mL)	150±104	111±115	142±119	136±118	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
İdrarda iyot (mcg/L)	290±188	301±368	185±172	78.5±35.7	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tanıda LT4 doz (mcg/kg/g)	3.8±3.9	2.8±3.1	2.95±1.4	1.76±0.35	>0.05	>0.05	0.02	>0.05	>0.05	>0.05
15. gün LT4 doz (mcg/kg/g)	3±2.53	2.1±1.6	2.1±0.9	1.53±0.32	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
6. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.5±0.85	1.58±0.79	1.6±0.88	1.58±0.8	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
12. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.4±0.77	1.34±0.58	1.4±0.6	1.51±0.66	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
24. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1.4±0.79	1.25±0.62	1.06±0.5	1.08±0.74	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
36. ay LT4 doz (mcg/kg/g)	1±0.72	0.96±0.68	0.86±0.48	1.28±0.78	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Sağ V** (mL)	0.35±0.3	0.25±0.13	0.19±0.5	0.19±0.07	>0.05	>0.05	0.03	>0.05	>0.05	>0.05
Sol V** (mL)	0.33±0.27	0.25±0.19	0.18±0.07	0.17±0.06	>0.05	>0.05	0.04	>0.05	>0.05	>0.05
TV** (mL)	0.6±0.3	0.5±0.3	0.37±0.12	0.36±0.1	>0.05	>0.05	0.04	>0.05	>0.05	>0.05

**: Sağ V: Sağ lob volüm, Sol V: Sol lob volüm, Total V: Total volüm. sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, p <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı.

*: p₁:Ciddi-geç, p₂: Ciddi-orta, p₃: Ciddi-hafif, p₄: Geç-orta, p₅: Geç-hafif, p₆: Orta-hafif grupları arası kıyaslama.

5. TARTIŞMA

Çevresel faktörler ve demografik yapı gibi nedenler KH görülme insidansının bölgeler arasında farklılık göstermesine sebep olmaktadır (31). 25 Aralık 2006 yılından beri KH tarama programı uygulanan ülkemizde, çalışmamız ile polikliniğimizde KH tanısı alan olguların antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek **ilk kez** bölgesel veriler elde edilmiştir.

Primer kalıcı KH'nin en sık nedeninin tiroid disgenezisi olduğu ve bu olgularının yaklaşık %33'ünün tiroid agenezisi, %66'sının ise hipoplazi ve ektopik tiroid olduğu bilinmektedir (2). Tarama programlarının yaygınlaşması ve TSH ölçümlerinin duyarlılığının artması ile geçici KH olgularının sıklığında artış tespit edilmiştir (27). Çalışmamızda term-KH'li olgularımızın %72'sinde kalıcı ve %28'inde geçici KH saptandı. Geçici KH oranının diğer çalışmalardan düşük olması preterm olgularımızın farklı bir grup olarak incelenmesi yanında bazı olgularımızın daha hafif klinik tablo nedeni ile kliniğimize sevk edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Primer term-kalıcı KH'li olgularımızın %21'i tiroid disgenezisi idi ve tiroid disgenezi olan olgularımızın %63'ünde tiroid hipoplazisi, %3'ünde hemiagenezi, %17'sinde tiroid ektopisi, %16'sında tiroid agenezisi mevcut idi. Geri kalan olgularımız dishormonogenez (%79) olarak kabul edildi. Çalışmamızda dishormonogenez oranının yüksek olmasının nedeni; bölgemizde akraba evliliği oranının fazla olması (%28.5) ile otozomal resesif geçişli dishormonogenez prevalansının yüksek olmasının yanında, dishormonogenez kesin tanısı için pahalı moleküler analiz yöntemlerinin kullanılamaması olabilir. Tamam ve ark.'nın İstanbul'da 2005 yılında yaptıkları 182 olguyu kapsayan çalışmalarında, kalıcı KH oranı (%64) geçiciden (%36) daha yüksek bulunmuş; kalıcı KH'li olgularının %23'ü tiroid agenezisi, %33'ü tiroid ektopisi ve %44'ü ise dishormonogenez olarak bildirilmiştir (32). Bezen ve ark.'nın 2007-2013 arasında Edirne'de 48 olguyu kapsayan çalışmalarında, %48'i kalıcı, %52'si geçici KH ve kalıcı KH'li olguların %52'si disgenezi, %35'i hipoplazi, %17'si ektopi, %48'i ise dishormonogenez olarak bildirilmiştir (30). Kara ve ark.'nın 2008-2010 yılları arasında orta Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada, 122 KH'li olgunun, %48'si kalıcı ve %52'si geçici KH ve kalıcı KH'li olguların %61'i disgenezi ve %39'u dishormonogenez olarak bildirilmiştir (33). Yine bu çalışmada, çalışmamıza benzer olarak kalıcı KH'li

olguların %25'i subklinik hipotiroidi olarak bildirilmiştir (33). Gaudino ve ark.'nın 1981-2002 yılları arasında Fransa'da yaptıkları araştırmalarında, 252 KH'li infantın %32'sinde geçici, %68'inde kalıcı KH rapor edilmiştir (34). Hashemipour ve ark.'nın İran'da, 204 olgu ile yaptığı çalışmada; kalıcı KH oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir (kalıcı KH oranı %60 ve kalıcı KH'li olguların %59'u dishormonogenez ve %41'i disgenezi olarak raporlanmıştır) (35). Ordoo Khani ve ark.'nın İran'da 35 KH'li olguyu kapsayan çalışmalarında, %71 kalıcı KH (25 olgu), %17 geçici KH (6 olgu) olarak bildirilmiştir (4 olgu sınıflandırılmamış) (36). İran'ın farklı bir şehrinde, Ghasemi ve ark.'nın 2002-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada ise geçici KH oranının kalıcı KH oranından dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (37). Tüm bu çalışmalarda toplam olgu sayıları bizim çalışmamızdan çok daha düşüktür. Geçici KH oranındaki değişkenlikler, bölgelere özgü farklı geçici KH nedenlerinin yanı sıra etnik ve çevresel faktörlerdeki farklılıktan kaynaklanabildiği gibi toplam olgu sayıları ile de ilgili olabilir. Oron ve ark.'nın İsrail'de 2000-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada, 142 olgunun %88'i kalıcı KH ve %12'si geçici KH; kalıcı KH'li olguların ise %41'i tiroid disgenezisi olarak bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamıza benzer olarak; Chen ve ark.'nın 2009-2018 yılları arasında Çin'de yaptıkları çalışmada (n=608) kalıcı KH oranı %80 ve geçici KH oranı %20 olarak bildirilmiş ve tiroid disgenezi oranı %29 olarak raporlanmıştır (39). Zhou ve ark.'nın 2000-2018 yılları arasında Çin'de üçüncü basamak bir hastanede yaptıkları çalışmada (n=131) kalıcı KH'li olguların oranı %47 ve geçici KH'li olguların oranı ise %53 olarak bildirilmiştir (40). Sindhuja ve ark.'nın 2004-2014 yılları arasında kuzey Hindistan'da yaptıkları çalışmada ise, sadece tiroid disgenezi olan olgular irdelenmiş ve tiroid agenezisi %79, ektopi %15, hipoplazi %6 oranında bildirilmiştir (41). Yakın zamanda İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise KH tanısı konulan ve rutin olarak sintigrafi çekilen 326 olgunun %28'i ektopik tiroid, %26'sı displazi (hipoplazi ve agenezi) ve %46'sı ötopik tiroid olarak değerlendirilmiştir (10). Giderek artan sayıdaki raporlarda bildirilen tiroid disgenezi oranlarında dikkat çekici bir azalma vardır.

Kalıcı KH alt gruplarda **kız-erkek oranı** incelendiğinde, tiroid disgenezisinin kızlarda erkeklerden iki kat daha sık görüldüğü bilinmektedir (2). Çalışmamızda term-KH'li olgularımızın %49.5'i kız ve %51.5'i ise erkekti. Tiroid disgenezisi saptanan term olgularımızda kız/erkek oranı 1.68 idi ve kızlarda tiroid disgenezisi oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.005$). Dishormonogenezli term olgularımızın ise %46'sı kız ve

%54'ü erkek idi. Kalıcı ve geçici KH'li gruplarımız cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca, agenezi, hipoplazi ve ektopi olan olgularımız cinsiyet açısından kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Orta Karadeniz'de yapılan bir çalışmada, kalıcı KH'li olguların %60'ı kız ve %40'ı erkek, geçici KH'li olguların ise %37.5'i kız ve %62.5'i erkek olarak bildirilmiş ve cinsiyet açısından farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (33). Kor ve ark.'nın Adana'da yaptıkları çalışmada da ($n=223$), KH'li erkeklerin oranı, kızlardan fazla olarak bildirilmiştir (%54) (42). Skordis ve ark.'nın 1990-2000 yılları arasında Yunanistan'da yaptığı çalışmada, kalıcı KH sıklığının kızlarda iki kat fazla olduğu saptanmıştır (43). Rezaeian ve ark.'nın 2005-2011 yılları arasında İran'da cinsiyetin KH üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; kızların olguların %57'sini ve kontrol grubun %51'ini oluşturduğu raporlanmıştır ($p > 0.05$) (44). Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise, KH tanısı alan toplam 829 olgunun %51'i erkek olarak raporlanmış ve tiroid disgenezi grubundan tiroid agenezisi ve ektopisinin kızlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (39). Hanukoğlu ve ark.'nın Kanada'da yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid disgenezisi kızlarda daha fazla oranda saptanmıştır (45). Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada; agenezi, hipoplazi ve ektopi olan olgular cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (41).

Konjenital hipotiroidi postmatür olan olgularda daha sık bildirilmiştir (4). Çalışmamızda postmatür olgu bulunmamaktadır, kalıcı ve geçici term-KH grupları karşılaştırıldığında **doğum haftası** açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Donbaloğlu ve ark.'nın Ankara'da 2015-2018 yılları arasında yaptıkları çalışmada, KH olan ve KH olmayan gruplar arasında doğum haftası açısından fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (46). Orta Karadeniz'de ve Edirne'de yapılan çalışmalarda, kalıcı ve geçici KH'li gruplar arasında doğum haftası açısından anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (30, 33). Şirin ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları bir çalışmada bebeklerin KH tanısı alma durumu ile doğum haftaları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (47). Çin'de ve İran'da yapılan farklı çalışmalarda, çalışmamıza benzer şekilde, kalıcı ve geçici KH'lilerde doğum haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (35, 39, 40). Medda ve ark.'nın İtalya'da yaptığı bir çalışmada ise kalıcı KH'li olguların %35'inin ve kontrol grubunun %16'sının ≥ 40 hafta doğduğu bildirilmiştir ($p < 0.01$) (48).

Literatürde **doğum şekli** ile KH arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren birçok çalışma olmakla beraber sezaryen yönteminde anneye uygulanan iyodun KH ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (27). Çalışmamızda, term-KH'li olgularımızın %41'inin doğum şekli normal spontan vajinal yol iken %59'unun sezaryen idi ($p > 0.05$). Kalıcı ve geçici KH'li olgularımızda sezaryen ile doğum oranı daha yüksek olup, doğum şekli açısından bu oranlar kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca, sezaryen ile doğan bebeklerin, normal spontan vajinal yol ile doğanlara göre TSH yüksekliği olma olasılığı açısından irdelendiğinde her iki grup arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). KH sıklığı ve etiyolojik dağılımın değerlendirildiği başka çalışmalarda da, benzer şekilde KH olan ve olmayan bebekler doğum şekli açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır (37, 46, 49, 50). İran'ın farklı bir şehrinde yapılan bir diğer çalışmada ise kalıcı ve geçici KH'li olgular doğum şekli açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (37). Çin'de yapılan bir çalışmada, KH'li olguların %59'unun doğum şekli normal spontan vajinal yol iken %41'inin sezaryen olarak raporlanmıştır (40). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, McElduff ve ark.'nın Avustralya'da yaptıkları çalışmada sezaryen oranı %31 olarak raporlanmış ve TSH değeri 5 mIU/L'den büyük olanların oranı; sezaryen ile doğanlarda %7.1, normal spontan vajinal yol ile doğanlarda ise %4.3 olarak bildirilmiştir ve anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (51). Bizim çalışmamızda; doğum şekli ile TSH yüksekliği arasında anlamlı ilişki olmamasının nedeni; bölgemizde, sezaryen uygulamalarında iyodür içeren antiseptik sonrası alkol ile tekrar temizliğin yapılması ile geçici KH riskinin azalmış olması olabilir.

Doğum ağırlığı ile KH arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte; düşük doğum ağırlığı olan ve makrozomik bebeklerde KH sıklığı daha fazla olabilir (2). Çalışmamızda, term-KH'li olgularımızın doğum ağırlıkları 3240 ± 510 gr idi ve doğum ağırlığı < 2500 gram olan 35 olgumuzun 27'si (%6.5) kalıcı ve 8'i (%5) geçici KH idi. Kalıcı KH'lilerin doğum ağırlığı ile geçici KH'lilerin doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı ve çalışmamıza benzer şekilde, Kara ve ark.'nın orta Karadeniz'de yaptıkları çalışmalarında da, kalıcı ve geçici KH'lilerde doğum ağırlığı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (33). Anık ve ark.'nın Aydın'da yaptıkları çalışmada, kalıcı ve geçici KH'li olgular doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (52). Dorreh ve ark. 2006-2012 yılları arasında İran'da ve Park ve ark.'nın Kore'de 2003 ve 2015 yılları arasında 100

ötopik tiroidli KH'li olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ve Zdraveska ve ark.'nın Makedonya'da 2002-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada da, kalıcı ve geçici KH'li olgular doğum ağırlığı açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (53, 54, 55).

Dishormonogenezde tiroid hormon sentez ve salınımindaki bozukluklar, otozomal resesif olarak kalıtıldığından, bu hastaların öyküsünde anne ve baba arasındaki akraba evliliği önemlidir (2). Tiroid disgenezileri ise büyük çoğunlukla sporadik vakalardır (41). Çalışmamızda; ebeveynlerinde akrabalık mevcut olan term olgularımızın %65'i kalıcı ve %35'i geçici KH grubunda idi ve term-kalıcı KH'li olgularımızda akrabalık oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Term-kalıcı KH'li olgularımız içinde dishormonogenezli olgularımızın ebeveynlerinde akrabalık oranı disgenezi grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Şirin ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları çalışmada anne baba arası akrabalık varlığı olan olgularda KH olma olasılığının arttığı bildirilmiştir ($p < 0.005$). Aynı çalışmada, KH insidansını; anne baba arası akrabalığın 3 kat, ailede tiroid hastalığı varlığının 3.2 kat arttırdığı ve KH'li olguların %50'sinde anne baba arası akrabalık olduğu bildirilmiştir (47). Cangul ve ark.'nın, dishormonogenezli KH'li olgularda akraba evliliği vurgulanmış ve bu olgular üzerinde Türkiye ve İngiltere'de yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, olguların %75'inde TPO mutasyonu bildirilmiş ve moleküler genetik çalışmaların KH'nin teşhisi, sınıflandırılması ve prognozundaki öneminin altı çizilmiştir (57). Olgularımızın moleküler genetik analiz sonuçları olmamakla birlikte, bölgemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeni ile ileride yapılacak genetik analizler ile farklı mutasyonların rolü belirlenebilir. Dorreh ve ark.'nın İran'daki araştırmalarında, KH'li olgularda anne-baba arasında akrabalık oranı %26 olarak raporlanmış ve bu olguların %14'ünde ailede tiroid hastalığı öyküsü bildirilmiştir (53). İran'da yapılan başka bir çalışmada ise ebeveynlerde akrabalık öyküsü ile KH arasında anlamlı ilişki olmadığı ($p > 0.05$) ancak, akraba ebeveynlerden doğan bebeklerde KH'nin olasılık oranının diğerlerinden 1.86 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (50). Çalışmamızda KH olmayan kontrol grubu olmadığından bu konu ayrıca irdelenememiştir. Yarahmadi ve ark.'nın 2018'de İran'da KH için ailevi risk faktörlerini araştırdığı çalışmada, akraba evliliklerinin İran'daki yüksek KH insidansında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (58). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Deeb ve ark.'nın 2011-2014 yılları arasında Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları

çalışmalarında dishormonogenezli olgularda daha yüksek akrabalık oranı bildirilmiştir (59). Saba ve ark.'nın 2002-2012 yılları arasında kuzey Paris bölgesinde yaptıkları çalışma, kalıcı KH grubunda akrabalık oranının geçici gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$) (70).

Konjenital hipotiroidiye maternal hipotiroidi ve hipertiroidi, annenin antitiroid ilaç kullanımı, transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar gibi maternal tiroid hastalıklarının neden olabileceği bilinmektedir (4). Çalışmamızda, term-KH'li olgularımızın **annelerinin** %8'inde guvatr, %0.3'ünde hipertiroidi, %2'sinde otoimmün tiroidit mevcut idi. KH'li olgularımızın annelerinin %7'si LT4 ve %0.3'ü metimazol kullanmakta idi. Annesinde hipotiroidi ve hipertiroidi olduğu bilinen term olgularımızın %65'i kalıcı KH ve %35'i geçici KH idi ($p > 0.05$). Aydın'da yapılan bir araştırmada, kalıcı ve geçici KH grupları annede hipotiroidi durumu açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (52). Bursa'da yapılan başka bir çalışmada, KH'li olgular içinde annede tiroid hastalığı %6 olarak raporlanmıştır (61). Banakar ve ark.'nın 2009-2010 yılları arasında İngiltere'de tiroid hastalığı bilinen anne bebekleri ile yaptıkları çalışmalarında, olguların ilk 6 gün içinde bakılan TSH değerleri > 5 mIU/L iken, ikinci hafta bakılan TSH değerlerinin spontan olarak normale döndüğü raporlanmıştır (62). Aminzadeh M.'nin 2007-2009 yılları arasında İran'da yaptığı çalışmada, geçici KH'li olguların yarıya yakınında annelerinde iyot eksikliği ve/veya tiroid hastalığı olduğu bildirilmiştir (63).

Yenidoğan tarama programları ile KH **tanı yaşı**, amaçlandığı şekilde belirgin olarak düşmüştür (1). Bizim çalışmamızda da, erken tanı alan (bir ay içerisinde tanı alan) olgularımızın %95'i topuk kanında TSH yüksekliği olması nedeni ile kliniğimize yönlendirilmişti. Term-KH'li olgularımızın ortanca tanı yaşı 26 gün, tiroid disgenezi olanlarda 22 gün, dishormonogenez olanlarda 30 gün ve geçici KH olanlarda 25 gün idi. Kalıcı-geçici KH ve disgenezi-dishormonogenez tanıli olgularımızın tanı yaşları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamakla birlikte; tiroid agenezi grubu ile dishormonogenez, hipoplazi ve geçici KH grupları kıyaslandığında agenezi grubunda, tanı yaşı anlamlı olarak daha erkendi ($p < 0.05$). Kendirci ve ark.'nın 2009-2011 yılları arasında Ankara'da yaptığı çalışmada 114 KH'li bebeğin tanı ve tedavi başlama yaşı 19.7 ± 8.3 (5-60) gün olarak raporlanmış olup, kalıcı KH grubunda 18.9 ± 7.7 gün ve geçici KH grubunda ise 21.8 ± 8 gün olarak bildirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (64). Orta Karadeniz'de yapılan başka bir çalışmada,

kalıcı KH grubunda tanı ve tedavi başlama yaşı 7-72 gün (ortanca 18 gün), geçici KH grubunda ise 3-58 gün (ortanca 18 gün) olarak bildirilmiş ve her iki grup tanı ve tedavi başlama yaşı yönünden kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (33). Eren ve ark.'nın 2000-2009 yılları arasında Bursa'da yaptığı ve KH'li olgularda ulusal tarama programının etkisini araştırdığı çalışmada tarama öncesi KH tanı yaşı 292 ± 632 gün (8-3240 gün), tarama programı sonrası 35.2 ± 48.3 gün olarak bildirilmiş ve tarama programı sayesinde tanı ve tedavi yaşının önemli ölçüde erkene kaydığı gösterilmiştir (61). Bizim çalışmamızda, olgularımızın ortanca tanı yaşlarının >15 gün olmasının nedenleri; bazı olgularımızın tarama programından değil de rutin doktor kontrollerinden yönlendirilmesi, tarama programından yönlendirilenlerin ise bazılarının dış merkezde ikinci topuk kanı sonucunu beklemiş olmaları ve bazı olgularımızın da olgunlaşmamış eksen açısından takip edilirken kompanse KH tanısı almış olması olabilir. Tanı ve tedavi başlama yaşının <10 gün olması için birinci basamakta topuk kanının alındıktan sonra sonuçlandırılmasının hızlandırılması için ilave değerlendirmelerin yapılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bunun yanında, tanı ve tedaviye başlama yaşı her ne kadar >15 gün olsa da; olgularımızın izlemde ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'lerinin normal sınırlar içinde olması ve kalıcı-geçici gruplar arasında farklılık saptanmaması olgularımızda fiziksel gelişim açısından etkilenme olmadığını desteklemektedir; bununla birlikte bu olgularımızda nörolojik değerlendirme yapılamamış olması çalışmamızın bir eksikliğidir. İsrail'de yapılan çalışmada, tiroid disgenezili (ektopi ve agenezi) olan grubun tanı yaşı 10 (7-19) gün ve ötopik olan kalıcı KH'li grubun 13 (9-17) gün ve geçici grubun ise 10 (7-19) gün idi ve kalıcı ve geçici KH'li gruplar tanı yaşı açısından kıyaslandığında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (38). Kanada'da yapılan başka bir çalışmada, agenezi olan grubun tanı ve tedavi başlama yaşı 12 (3-25) gün, disgenezi olan grubun 12 (8-145) gün ve dishormonogenez olan grubun ise 13 (7-130) gün olarak ve bu üç grup tanı yaşı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (45).

Konjenital hipotiroidili hastalar yenidoğan döneminde genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, beslenme güçlüğü, hipotoni, kuru cilt, uzamış sarılık, kabızlık, kaba sesle ağlama, umbilikal herni ve geniş arka fontanel olabilir (5). Bizim çalışmamızda en sık **başvuru nedeni** topuk kanında veya rutin kontrollerde saptanan TSH yüksekliği, uzamış sarılık ve kabızlık idi. Ünüvar ve ark.'nın 1997-2007

yılları arasında İzmir’de yaptıkları çalışmada, en sık başvuru şikayeti uzamış sarılık olarak bildirilmiştir (65). Tarım ve ark.’nın 1964-1989 yılları arasında Ankara’da 1000 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, olguların başlıca şikayetleri büyüme geriliği, konuşamama ve yürüyememe iken, hekim tarafından en sık tespit edilen semptomlar hipotoni, kabızlık, kreteni ve makroglossi olarak bildirilmiştir (66). Bu çalışma, tarama programından önce yapıldığı için olgularda daha belirgin semptomlar saptanmıştır. Ülkemizde KH tarama programı uygulanmaya başlandıktan sonra yapılan çalışmalardan biri, Donbaloğlu ve ark. tarafından 2015-2018 yılları arasında Ankara’da yapılmış ve bu çalışmada da bizimkine benzer şekilde en sık başvuru şikayeti TSH yüksekliği, kabızlık ve uzamış sarılık olarak raporlanmıştır (46). Bursa’da 2000-2009 yılları arasında, KH’li olgularda ulusal tarama programının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tarama öncesi dönemde en sık başvuru nedenleri, %36 olguda kabızlık ve %31.5 olguda sarılık iken, tarama sonrası dönemde ise bizim çalışmamıza benzer olarak, en sık başvuru nedeni TSH yüksekliği olarak bildirilmiştir (61). Unachak ve ark.’nın Tayland’da yaptığı çalışmada ilk üç ayda tanı alan grupta en sık görülen başvuru semptomları uzamış sarılık, kabızlık ve beslenme problemleri olarak bildirilmiştir (67). Kanada’da yapılan başka bir çalışmada en sık başvuru nedeni TSH yüksekliği olarak raporlanmıştır (45). Saoud ve ark.’nın Suriye’de 2008-2012 yılları arasında yaptıkları çalışmada, en sık bildirilen belirti ve bulgular; kretenoid yüz, büyüme geriliği, sarılık, hipotoni ve nöropsikomotor gelişimde gecikme idi (68).

Ülkemizde 2006 yılından beri, yaşamın ilk haftasında topuk kanından TSH ölçümü yapılarak KH tarama programı uygulanmaktadır (69). 2016’da yenidoğan taramasında TSH eşik değeri 5.5 mU/L olarak güncellenmiştir; 5.5 mU/L ile 20 mU/L arasındaki değerlerde ise tekrarlanan örnekte TSH değeri 5.5 mU/L’nin üzerinde saptanan veya ilk kan örneğinde 20 mU/L’nin üzerinde saptanan tüm olgular, serum sT4 ve TSH bakılmak üzere uygun merkezlere yönlendirilir (16). Çalışmamızda, term-kalıcı KH’li olgularımızın tanı anında ve tüm kontrollerde serum TSH düzeyleri geçici gruba göre anlamlı olarak daha yüksek iken, tanı anında serum sT4 düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Tiroid disgenezi nedeni ile takipli olgularımızda; dishormonogenez grubuna göre, tanı anında sT4 anlamlı olarak daha düşük iken ($p < 0.05$), TSH değerleri tanı anında, 15. gün kontrolde, üçüncü ve altıncı ayda; birinci ve ikinci yılda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Tanı anında agenezi grubunda hipoplazi ve hemigenezi grubuna göre TSH düzeyi anlamlı olarak

daha yüksekti ($p < 0.001$). Ankara’da 2009-2011 yılları arasında yapılan çalışmada, tanı anında serum TSH düzeyi KH’li olgularda 55.2 ± 33.5 $\mu\text{IU/mL}$, kalıcı KH’lilerde 60.7 ± 37.1 $\mu\text{IU/mL}$ ve geçici KH’lilerde 21.8 ± 8 $\mu\text{IU/mL}$ olarak raporlanmış ve kalıcı KH’lilerde geçiciye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0.005$) (64). Edirne’de 2007-2013 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada da, tanı anındaki sT4 düzeyi kalıcı KH’li grupta geçici gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olarak ve TSH düzeyi ise kalıcı KH’li grupta anlamlı yüksek olarak raporlanmıştır (30). Adana’da yapılan başka bir çalışmada, tanı anındaki TSH değeri KH’li grupta 67.26 ± 34.38 $\mu\text{IU/mL}$ ve sağlıklı grupta 3.26 ± 1.09 $\mu\text{IU/mL}$ olarak bildirilmiştir (42). Tamam ve ark.’nın 2005 yılında İstanbul’da yaptıkları çalışmada da, tanı anında serum TSH düzeyinin kalıcı KH’lilerde, geçici KH’lilere kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiş ($p < 0.001$) (32). Kanada’da yapılan başka bir çalışmada, tanı anındaki serum TSH değeri kalıcı KH’li-agenezi olan grupta, disgenezi ve dishormonogenez gruplarına göre daha yüksek olarak bildirilmiştir ($p < 0.01$) (45). Hashemipour ve ark.’nın İran’da yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, kalıcı KH grubunda tanıda bakılan serum TSH düzeyinin geçici KH grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$). Yine aynı çalışmada, kalıcı KH grubunda; disgenezi ve dishormonogenez olan olgular kıyaslandığında tanı anında serum TSH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuş (disgenezi grubunda daha yüksek) ve sT4 düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (35). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Skordis ve ark.’nın Yunanistan’da yaptığı çalışmada; kalıcı ve geçici KH grupları, tanı anındaki sT4, TSH düzeyleri açısından kıyaslandığında; kalıcı grupta geçici gruba göre serum sT4 anlamlı olarak daha düşük iken, serum TSH’nın daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$) (43). Kang ve ark.’nın Kore’de yaptığı çalışmada, kalıcı ve geçici KH’li gruplar başlangıçta, birinci ve ikinci yılda kalıcı grupta TSH’nın daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) ve sT4 açısından kıyaslandığında ise anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (70). Benzer şekilde; Scavone ve ark.’nın İtalya’da yaptığı çalışmada, tanı anında serum TSH; kalıcı grupta geçiciye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) ve serum sT4 açısından anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) bildirilmiştir (71).

Tiroglobulin düzeyi, tiroid dokusunun miktarını yansıtır (4). Tg, tiroid agenezi, hipoplazi veya Tg sentez bozukluklarında düşük, tiroid ektopisinde ve dishormonogenezde yüksek saptanabilir (72). Ayrıca, Tg sentez ve salınımindaki

bozukluklar guvatra neden olabilir (73). Disgenezi saptanan term-KH'li olgularımızın Tg değeri dishormonogenezli olgularımıza göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). Ektopi grubunda, agenezi grubuna göre Tg değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Tg değeri guvatrlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Hatipoğlu ve ark.'nın 2009'da Kayseri'de 265 olgu üzerinde yaptığı çalışmalarında serum Tg değerleri; tiroid agenezisi olan grupta 13.9 ± 28 ng/ml (ortanca: 3.1 ng/ml), hipoplazi olan grupta 100.2 ± 172.1 ng/ml (ortanca: 40.9 ng/ml), ektopi olan grupta 45.4 ± 47.6 ng/ml (ortanca: 33,1 ng/ml), dishormonogenez olan grupta 582.1 ± 418.3 ng/ml (ortanca: 499 ng/ml) olarak saptanmış ve Tg değerinin; agenezi grubunda; dishormonogenez, ektopi, hipoplazi grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$) (74). Çalışmamızda, kalıcı ve geçici KH'li gruplar tanı anında Tg düzeyi açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Edirne'de yapılan başka bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, kalıcı ve geçici KH'li gruplar tanıda Tg düzeyi açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (30). Orta Karadeniz'de yapılan bir çalışmada, kalıcı KH'li tiroid disgenezi grubunda dishormonogenez grubuna göre Tg değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p < 0.05$) ve dishormonogenez grubu ile geçici grup kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (33). Mitchell ve ark.'nın Amerika'da yaptıkları bir çalışmada, Tg düzeyi; KH olmayan olgularda 17-160 $\mu\text{g/l}$ arasında, tiroid ektopili olgularda 38-282 $\mu\text{g/l}$ arasında ve agenezi olan olgularda ise 0-104 $\mu\text{g/l}$ arasında (ortanca 15 $\mu\text{g/l}$) olarak raporlanmıştır (75). Bruellmann ve ark.'nın 2020 yılında yayımlanan ve Sudan'da yaptıkları çalışmada, KH'li olgularda Tg mutasyonlarının artmış prevalansı gösterilmiştir (76). Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni nesil Tg mutasyonları bildirilmiş ve bunun dishormonogenez açısından önemi raporlanmıştır (77, 78).

İyot eksikliği, halen tüm dünya ve Türkiye için önemli bir halk sağlığı sorunudur. İdrar iyot konsantrasyonu, iyot eksikliği ya da aşırı iyota maruziyeti gösterir (4). Çalışmamızda, spot idrarda iyot değeri term-KH'li olgularımızın %6'sında mevcuttu. Spot idrarda iyot değeri bakılan olgu sayısının düşük olmasında temel etken ebeveynlerin bebeklerinin idrar yapmasını beklemek istememesi veya idrar torbası yöntemi ile idrar alınmasındaki teknik zorluk yanında zaman zaman hastanemizde tetkikin yapılamaması idi. Spot idrar düzeyi, term KH'li olgularımızın %32'sinde hafif düşük iken %6'sında ağır düzeyde düşüklük saptandı ve %26 olguda spot idrarda iyot

değeri normal aralıkta saptanırken, %35'inde fazla idi. Kalıcı-geçici, tiroid disgenezi-dishormonogenez grupları spot idrarda iyot açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İran'da yapılan bir çalışmada, geçici KH ve normal bebekler spot idrarda iyot düzeyi açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$) (49). Evliyaoğlu ve ark.'nın Ankara'da 2000-2005 yılları arasında iyot eksikliğinin KH etiyolojisindeki rolünü araştıran çalışmalarında, KH'li olgularda iyot eksikliği sıklığı %36 ve KH'li olguların annelerinde %88 olarak raporlanmıştır (79). Yaman ve ark.'nın 2013 yılında Zonguldak'ta yaptıkları araştırmalarında, %10 olguda iyot eksikliği ve %61 olguda iyot fazlalığı olduğu rapor edilmiş ve iyot fazlalığının iyot içeren antiseptiklerin kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir (80). Çaylan ve ark.'nın 2014 yılında Türkiye Ulusal Yenidoğan Tarama Programı verilerine dayanan çalışmalarında, Türkiye'de yüksek TSH prevalansının hafif iyot eksikliği ile ilişkili olabileceğini ve Türkiye'de iyot eksikliğinin hala bir halk sorunu olduğunu bildirmişlerdir (81). Sonuç olarak, annelerde ve yenidoğanlarda iyot durumu doğrudan değerlendirilmelidir. Zimmermann ve ark.'nın İsviçre'de iyotlu tuz programının etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, tuza iyot katılması ile birlikte yenidoğan TSH yüksekliğinin (> 5 mU/L) %2.9'dan %1.7'ye gerilediği bildirilmiştir ($p < 0.05$) (82). Ülkemizde ve bölgemizde iyotlu tuzların sağlıklı kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

TRH uyarı testi sentetik TRH'ya hipofizer TSH yanıtını ölçer. Günümüzde duyarlılığı yüksek TSH ölçümlerinin kullanıma girmesi ile TRH testine gereksinim duyulan durumlar çok azalmıştır (4). Çalışmamızda, term-KH'li olgularımızın %21'ine TRH uyarı testi yapıldı. Term-KH'li kalıcı-geçici ve tiroid disgenezi-dishormonogenez grupları, TRH test verileri açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Klinik takip sürecinde LT4 tedavisi kesilmesi denenilen olgularımızın %5'inde LT4 tedavisi tekrar başlandı ve bu olgularımızdan tanı anında TRH uyarı testi yapılanların tamamının, TRH'ya 'abartılı yanıt' verdiği saptandı. Altıncık ve ark.'nın İzmir'de 2004-2011 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında, testin yapılma yaşı 25-50 gün (ortanca 33 gün), medyan bazal TSH 7.0 mIU/L (4.9-8.9) ve sT4 1.4 ng / mL (1.2-1.6) olarak raporlanmış ve olguların %80'inde 'abartılı yanıt' ve %20'sinde 'normal yanıt' olduğu ve bir olgu hariç diğer olgulara LT4 tedavisi başlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, olguların ortalama 3.2 yıl takibinin ardından %35'inde LT4 tedavisi kesilmiş ve tedavisi kesilen olguların %43'üne tekrar LT4 başlanmış ve tanıda TRH testi yapılmış ve tedavi kesilmesinin denenmesinin

ardından tekrar LT4 başlanan olguların tamamının tanıda TRH testine ‘abartılı yanıt’ olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, sonuç olarak, TRH test yanıtının, hastalığın kalıcılığını değerlendirmek için yararlı tanısal test olabileceği bildirilmiştir (83). Chen ve ark.’nın Tayvan’da 2013 yılında TRH testinin klinik kullanımını analiz etmek amacı ile yaptıkları çalışmalarında, TSH düzeyi normal aralığın üst sınırına yakın olduğunda (4.5-8.5 mIU/L), TRH testi sonucunun bazal TSH düzeyine göre, hipotiroidi ile daha iyi korelasyon gösterdiği ($p < 0.05$) bildirilmiş ve subklinik hipotiroidiyi dışlamak için TRH testinin normal aralığın üst sınırına yakın bazal TSH değeri olan çocuklarda uygulanması önerilmiştir (84). Literatürde TRH uyarı testi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, TRH testinin tanıdaki yerini belirlemede daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Konjenital hipotiroidide **görüntüleme yöntemi** olarak US öncelikli yöntemdir ve tiroid disgenezi tanısında değerlidir. Tiroid sintigrafisi de tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir ve tiroid agenezi, ektopik tiroid ve tiroid hipoplazisi şeklindeki tiroid disgenezilerini belirlemede geçerli bir yöntemdir (5). Tiroid volümlerini değerlendirirken aynı toplumda, aynı yaş aralığındaki sağlıklı bireylerin değerleri referans alınmalıdır. Mutlu ve ark.’nın bölgemizde 2008-2009 yılları arasında 296 sağlıklı yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada, yenidoğanlar için referans aralıklar verilmiştir (29). Biz de çalışmamızda term yenidoğanların tiroid US referans volümleri için bu çalışmadan yararlandık. Çalışmamızda bazı olgularımızın tiroid US’lerinin iki boyutlu olarak raporlanmıştı ve bu olgularımızda total tiroid volümleri hesaplanamadı. Bu durum tiroid hipoplazisi olan olgularımızın sayısını az da olsa etkilemiş olabilir. Term-kalıcı KH’li olgularımızın %21’inde tiroid US ile tiroid disgenezisi saptandı ve bu olgularımızın %4’ü ektopi, %3’ü agenezi, %13’ü hipoplazi ve %1’i hemiagenezi idi. Kliniğimizde tiroid sintigrafisi ilk tercih edilen bir yöntem olmasa da etiyojiye yönelik olarak gerekli olgularda kullanılmıştır. Tiroid sintigrafisi ile değerlendirilen olgularımızın %52’sine tiroid ektopisi (%93 sublingual yerleşimli ve %7 lingual yerleşimli) tanısı konuldu ve %48’inde tiroid agenezisi tanısı desteklendi. Ektopi grubunda-hipoplazi grubuna göre, agenezi grubunda-hipoplazi grubuna göre, disgenezi grubunda-dishormonogenez grubuna göre, kalıcı grupta-geçici KH grubuna göre sağ, sol ve total tiroid US volümleri anlamlı olarak daha düşük idi ($p < 0.05$). Term sağ hemiagenezi grubunda-ektopi ve agenezi grubuna göre sol ve total tiroid US volümleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Term-KH’li ve tiroid disgenezisi

nedeni ile takipli olgularımızın tiroid US volümleri cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Term-geçici KH'li olgularımızın tamamının tiroid US volümleri yaş grubuna göre normal aralıkta idi. Aydın'da yapılan bir çalışmada, 48 olgunun 44'üne (%92) tiroid US, 45'ine (%94) tiroid sintigrafisi yapıldığı ve tiroid disgenezisi saptanan %36 olgunun; %2 agenezi, %7 ektopi, %27 hipoplazi olduğu ve %7 hastaya tiroid sintigrafisine göre sublingual yerleşimli ektopik tiroid tanısı konulduğu bildirilmiştir (52). Yakın zamanda 2015-2018 yılları arasında Ankara'da yapılan başka bir çalışmada, tiroid disgenezisi %33 olarak raporlanmış ve bu olguların çoğunluğu tiroid hipoplazisi (%29'u hipoplazi, %2 ektopi ve %2 agenezi) olarak bildirilmiştir (46). İstanbul'da, 54 geçici KH'li olgu ile yapılan bir çalışmada olguların tamamında tiroid US normal olarak bulunmuştur (32). Bu verilere dayanarak, tiroid US ve sintigrafisi normal olan olguların geçici KH olma ihtimalinin daha fazla olduğu öngörülebilir. Pitts ve ark.'nın 2009-2016 yılları arasında Alabama'da tiroid US'yi de içeren tarama programı ile yaptıkları çalışmalarında, olguların %22'sinde tiroid hipoplazisi, %35'inde agenezi veya ektopi ve %43'ünde ötopik tiroid olduğu raporlanmıştır (85). Schoen ve ark.'nın 2004 yılında yayımlanan, KH tanısında tiroid sintigrafisinin rolünü tanımlamayı amaçladığı ve Kaliforniya'da yaptıkları çalışmalarında, olguların tamamı tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmiş ve %43'ü ötopik tiroid, %25'i tiroid ektopisi ve %32'si tiroid agenezisi olarak raporlanmış; tiroid ektopisi ve agenezisi tanısında tiroid sintigrafisinin yerinin önemi bildirilmiştir (86). İsrail'de 2000-2012 yılları arasında 142 olgu ile yapılan çalışmada, tüm KH'li olgulara erken dönemde tiroid sintigrafisi uygulanmış ve %41 olgu tiroid agenezisi/ektopisi ve %59 olgu ötopik tiroid olarak raporlanmış ve tiroid sintigrafisinin; tiroid agenezisini veya ektopisini tespit ederken, kalıcı KH'yi tahmin etmede güvenilir olmasına rağmen, ötopik tiroidli olgularda kalıcı ve geçici KH'yi ayırt etmede kullanılmasının uygun olmayacağı bildirilmiştir (38). Bubuteishvili ve ark.'nın Fransa'da 66 olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, tiroid sintigrafisi ile değerlendirilen olguların %64'ü tiroid ektopisi olarak raporlanmış ve sintigrafi yapılmayan, sadece tiroid US ile değerlendirilen olguların sadece %21'inde tiroid ektopisi olduğu saptanmış ve görüntüleme yöntemi olarak yalnızca tiroid US kullanıldığında ektopili olguların büyük bir kısmının atlanabileceği vurgulanmıştır. Tiroid ektopisi tanısında tiroid sintigrafisinin US'ye göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (87).

Konjenial hipotiroidi tanısı konulur konulmaz, kalıcı sekelleri önlemek için hemen **tedavi** başlanmalıdır. LT4 tedavisinin hem dozu hem de zamanlaması nörolojik prognoz açısından kritiktir (2). Çalışmamızda, tedavi başlangıç dozları hariç tüm kontrollerde belirlenen LT4 dozları, kalıcı KH'li grupta geçici KH'li gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Başlangıç LT4 dozu dishormonogenez grubunda disgenezi grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen tedavinin 15. gününde dishormonogenez grubunda biyokimyasal hipertiroidi saptananlar daha fazla idi. Orta Karadeniz'de yapılan bir çalışmada, tedavinin başlangıcında ve altı ay ara ile üç yaşına kadar tüm kontrollerde, geçici KH olgularında kalıcı olanlara göre LT4 dozlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu raporlanmış ve takip sürecinde ihtiyaç duyulan LT4 dozunun yüksek olmasının kalıcı KH'yi öngörmede bir kriter olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (33). İzmir'de yapılan başka bir çalışmada da, ötiroid durumu sağlayan LT4 dozlarının; kalıcı KH'li grupta, geçici KH'li gruba göre, yaşamın birinci ve ikinci yıllarının sonunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiş ve kalıcı-geçici KH'yi ayırt etmede, ötiroidiyi sağlayan LT4 dozunun kullanılabileceği raporlanmıştır (65). Ankara'da yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak kalıcı KH grubunda, geçici KH grubuna göre ötiroid durum için ihtiyaç duyulan LT4 dozlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64). Asena ve ark.'nın 2010-2019 yılları arasında Diyarbakır'da yaptıkları çalışmalarında, kalıcı ve geçici KH'li gruplar kıyaslandığında başlangıç LT4 dozları açısından anlamlı fark olmadığı ve altıncı ay LT4 dozlarının geçici KH'li olgularda anlamlı olarak daha düşük olduğu raporlanmış ve bu parametrenin kalıcı ve geçici KH'yi ayırt etmek için bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (88). Messina ve ark.'nın 2015 yılında yayımlanan ve İtalya'da yaptıkları çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, kalıcı KH'li grupta birinci, ikinci ve üçüncü yıl kontrollerinde, geçici KH'li gruba göre anlamlı derecede daha yüksek doz LT4 tedavisine ihtiyaç duyulduğu ve daha yüksek LT4'e ihtiyaç duyan olguların kalıcı KH olma ihtimalinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (89). Itonaga ve ark.'nın 2017-2018 yılları arasında Japonya'da yaptıkları çalışmalarında, çalışmamıza benzer olarak kalıcı KH'li tiroid disgenezili grubun, kalıcı KH'li ötopik gruba göre LT4 başlangıç dozunun anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir (90). Delvecchio ve ark.'nın 2015 yılında yayımlanan ve İtalya'da yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, KH'li tiroid ektopisi/agenezisi olan olguların, ötopik gruba göre LT4 ihtiyacının anlamlı derecede

daha fazla olduğu ve bu olguların daha sık doz ayarlamaya ihtiyaç duyabilecekleri, bu nedenle daha sık laboratuvar ve klinik değerlendirmeye ihtiyaç duyabilecekleri bildirilmiştir (91). Yamamura ve ark.'nın 1986-2019 yılları arasında Japonya'da yaptıkları çalışmalarında, üçüncü yılda kalıcı KH'li grubun geçici KH'li gruba göre %85'inin daha yüksek LT4 dozlarına ihtiyaç duyduğu bu nedenle, üç yaş ve üzerinde LT4 dozunda artışa ihtiyaç duymayan olgularda geçici KH öngörülebileceği bildirilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da, term-kalıcı KH'li olgularımızın LT4 dozu term-geçici KH'li olgularımıza göre daha fazla idi ($p < 0.05$).

Konjenital hipotiroidi tedavisinde, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gün'dür ve tanı konulduğunda hemen tedavi başlanmalıdır. Tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognoz ile ilişkili olabilir (1). Bununla birlikte, önerilen doz aralıklarının uygun kullanımı ile hipertiroidi gelişimi konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır (4). Nispeten yüksek dozlarda uygulanan LT4 dozları (aşırı tedavi) neonatal tirotoksikoz, kraniyosinostoz, nörolojik semptomlar ve entelektüel bozukluklara neden olabilir (22). Çalışmamızda, term-KH'li olgularımızdan, tanı anında uygun dozda verilen tedaviye (en düşük 3.1 ve en yüksek 14.4 mcg/kg/gün) rağmen 15. gün kontrolde biyokimyasal hipertiroidi saptanan olgularımızın oranı %29 idi ve bu olgularımızdan %87'sinde sT4 düzeyi yüksek ve TSH normal; %13'ünde ise sT4 düzeyi yüksek ve TSH düzeyi baskılı idi. Term-KH'li olgularımızdan, tanı anında uygun dozda verilen tedaviye rağmen 15. gün kontrolde biyokimyasal hipertiroidi saptanan olgularımızda, kızların oranı ötiroid olgulara kıyasla daha yüksek idi ($p < 0.05$). Bunun nedeni, kızlarda disgenezi oranının daha fazla olması ve disgenezi grubunda LT4 dozunun nispeten daha yüksek olması olabilir (2). Term-kalıcı KH'li olgularımızdan; dishormonogenezli olgularımız, tiroid disgenezili olgularımıza göre anlamlı derecede fazla idi ($p < 0.05$). Bunun nedeni, tiroid disgenezili olguların ötiroid hale gelmesi için dishormonogenezli olgulara göre daha fazla LT4 ihtiyacının olması olabilir (1). Term-KH'li biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın doğum ağırlıkları ötiroid gruba göre anlamlı derecede daha fazla idi ($p < 0.001$) ve doğum boyları arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Term-KH'li olgularımızdan biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın doğum haftaları 39 ± 1 hafta (ortanca 39 hafta), ötiroid olgularımızın ise 38.4 ± 1 hafta (ortanca 38.5 hafta) idi ($p = 0.01$) ve bu olgular preterm olmasa da biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın doğum haftalarının daha yüksek olması hipotalamo-

hipofizer eksenin olgunlaşması ile ilgili olabileceğini düşündürdü. Tanı anında term-KH'li biyokimyasal hipertiroidi gelişen olgularımızın ötiroid gruba göre sT4 düzeyi anlamlı olarak daha düşük ve TSH, Tg düzeyi daha yüksek idi. Ayrıca, tanı anında ve tüm kontrollerde LT4 dozu daha yüksek idi ($p < 0.001$). Kliniğimizde, tedavi başlanan KH'li olgularımız yakın izleme alınmış ve klinik, laboratuvar bulgularına göre LT4 doz ayarlamaları yapılmıştır ve bu sayede biyokimyasal hipertiroidiye giren olgularımız saptanmış ve hipertiroidi kliniği gelişmesine meydan verilmemiş, ayrıca kontrollerde de ötiroidi sağlanmıştır. Campos ve ark.'nın 1995 yılında Kaliforniya'da yaptıkları çalışmalarında, KH tedavisi için önerilen LT4 dozu iyatrojenik hipertiroidi riski nedeniyle sorgulanmış; önerilen dozdan daha düşük ve önerilen dozda LT4 ile tedavi edilen iki grubun IQ'ları arasında 5 yıllık takip sonrasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (93). Öte yandan Schokking ve ark.'nın 2013 yılında yayımlanan ve Hollanda'da yaptıkları çalışmalarında, aşırı tedavi (≥ 9.5 mcg/kg/gün LT4) alan olguların 11 yaşındaki IQ değerlerinin, almayan olgulara göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$). Bu çalışmada, KH'li olguların bilişsel fonksiyonları üzerinde aşırı tedavinin, yetersiz tedaviden daha büyük tehdit olabileceği vurgulanmış ve mümkün olduğunca önlenmesi gerektiği bildirilmiş, sık izlem ve sT4 düzeyinin referans aralık içinde tutulması tavsiye edilmiş; bunun da, aşırı tedavi riskini azaltan daha düşük LT4 dozları ile sağlanabileceği bildirilmiştir (22). Yang ve ark.'nın Çin'de 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında, tüm KH'li olgulara başlangıçta 3-6 mcg/kg/g LT4 tedavisi verilmiş ve sT4/TSH'nın hızlı normalleşmesi sağlanabildiği ve bu tedavinin KH'li çocuklar için yeterli bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (94). KH' de optimal doz aralığını belirlemek için çalışmaların devam etmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Term yenidoğalarda KH'nin en sık nedenleri arasında, tiroid disgenezi ve dishormonogenez yer alırken **pretermelerde** sorun multifaktöriyeldir ve geçici KH'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir (2). Olgularımızın %64'ü kalıcı, %36'sı geçici KH olarak değerlendirildi. Preterm olgu sayımızın az olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın 11'inde (%12) tiroid disgenezisi saptandı ve bunların 9'u tiroid hipoplazisi, 1'i agenezi ve 1'i hemiagenezi idi. Vigone ve ark.'nın İtalya'da 2007-2009 yılları arasında 24 preterm-KH'li olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, olguların %48'inde kalıcı KH olduğu ve 3 olguda (%12) tiroid disgenezisi (1 olguda tiroid agenezisi, 2 olguda hemiagenezi) olduğu raporlanmıştır

(95). Çalışmamızda, %12 oranında tiroid disgenezisi saptanmıştı fakat bu çalışmadan farklı olarak olgularımızın çoğunluğu tiroid hipoplazisi olarak değerlendirilmişti. Jaruratanasirikul ve ark.'nın Tayland'da 2010-2015 yılları arasında 73 preterm-KH'li olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, %79.5 olguya geçici KH ve %20.5 olguya kalıcı KH tanısı konduğu ve kalıcı KH'li olguların ikisinde (%13) ektopik tiroid, birinde tiroid hipoplazisi (%7), sekizinde ötopik tiroid (%53) ve dördünde guvatr (%27) olduğu raporlanmıştır (96). Srinivasan ve ark.'nın İngiltere'de 2005-2010 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında kalıcı KH oranı (%60) daha yüksek olarak bildirilmiştir (97). Çalışmamızda, preterm-kalıcı ve geçici KH'li olgularımız tanı yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tayland'da yapılan çalışmada da, preterm kalıcı-geçici KH grubu cinsiyet, doğum haftası, tanı yaşı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) bildirilmiştir (96). Çalışmamızda, preterm-kalıcı KH'li olgularımızın tanı anındaki sT4 düzeyleri, geçici gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken, TSH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$), bununla birlikte takip sürecinde her iki grup arasında sT4 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). **Preterm-kalıcı KH'li** grupta, takip sürecinde (15. gün kontrol ve birinci, ikinci, üçüncü yıl) TSH düzeyleri **geçici** gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Hashemipour ve ark.'nın İran'da preterm yenidoğanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, kalıcı grupta tanı anında TSH değerinin geçici gruba göre daha yüksek olduğu ve başlangıç TSH değerinin yüksek olmasının (≥ 10 -15 mU/L) kalıcı KH lehine olabileceği raporlanmıştır (98). Çalışmamızda **doğum haftasına göre** preterm grup tanıda serum sT4 ve TSH düzeyleri açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Dilli ve ark.'nın Ankara'da 2008-2009 yılları arasında 33 haftadan küçük doğmuş 200 infant üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 26-32 hafta olarak doğan bebeklerin referans sT4, TSH değerleri raporlanmış ve bizim çalışmamızdan farklı olarak; <30 hafta doğan pretermilerin tiroid hormon düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda, doğum haftası <30 hafta olan olgu sayısının düşük olması bu farklılığa neden olabilir. Çalışmamızda, preterm-kalıcı ve geçici KH'li olgularımızın ihtiyacı olan **LT4 dozu** kıyaslandığında tanı anında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$); 15. gün kontrolde, ikinci, üçüncü yılında kalıcı grubun ihtiyaç duyduğu LT4 dozları arasında anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Park ve ark.'nın 2005-2015 yılları arasında 51

preterm bebek üzerinde Kore’de yaptıkları çalışmalarında, 9 olguya (%11) primer KH tanısı konduğu ve kalıcı KH grubunda, geçici KH gruba göre; birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda gerekli olan LT4 dozlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) bildirilmiş ve takipte, tedavinin kesilmesinde ihtiyaç duyulan LT4 dozlarının, kalıcı KH’yi tahmin etmek için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (100). Bizim çalışmamızda da, preterm-kalıcı KH grubunda-geçici gruba göre; birinci, ikinci, üçüncü yıllarda ihtiyaç duyulan LT4 dozları anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Sonuç olarak preterm bebeklerde tiroid fonksiyon bozuklukları sık görülen bir problemidir. Preterm bebeklerde gecikmeden tanı koymak ve en uygun dozda LT4 tedavisini başlamak, izlemde ötiroidiyi idame ettirmek ve kalıcı sekellere meydan vermemek için yakın aralıklarla kontrol, bu grupta çok önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Term-KH'li 575 olgumuzun 412'si (%72) kalıcı KH ve 163'ü (%28) geçici KH'li idi. Preterm-KH'li 94 olgumuz mevcuttu ve bu olgularımızın 60'ı kalıcı (%64), 34'ü geçici KH (%36) idi. Geçici KH'li olgularımızın oranı daha düşüktü.
2. Term-kalıcı KH'li 412 olgumuzun 86'sında (%21) tiroid disgenezi mevcut idi. Tiroid disgenezili olgularımızın %63'ünde tiroid hipoplazisi, %4'ünde hemiagenezi, %17'sinde tiroid ektopisi, %16'sında tiroid agenezisi vardı. Disgenezi saptanmayan kalıcı KH'li olgularımızın 326'sı (%79) dishormonogenez olarak kabul edildi. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın ise %12'sinde tiroid disgenezisi saptandı. Dishormonogenez olguları daha fazlaydı.
3. Term-KH'li olgularımızın %52'si erkek ve preterm-KH'li olgularımızın ise %57'si erkekti. Belirgin cinsiyet etkisi yoktu ve sadece term-KH'li olgularımızdan tiroid disgenezisi grubunda kızların oranı erkeklere göre daha yüksekti ($p < 0.05$).
4. Term-KH'li olgularımızda en sık saptanan başvuru yakınması topuk kanında TSH yüksekliği, daha sonra sırasıyla rutin kontrolde saptanan TSH yüksekliği, uzamış sarılık ve kabızlıktı. Çalışmamızda en sık başvuru sebebinin topuk kanında TSH yüksekliği olması, erken tanı ve tedavi için KH taramasının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Ayrıca, kabızlık ve uzamış sarılık veya klinik herhangi bir şüphe halinde olguya özel değerlendirme ile serum sT4 ve TSH denetlenmesi düşünülmelidir.
5. Term-KH'li olgularımızın ortalanca tanı yaşı 26 gün idi. Kalıcı KH alt gruplarında; tiroid disgenezisi, dishormonogenez ve geçici KH olgularında tanı yaşları benzerdi ($p > 0.05$). Bununla birlikte; tiroid agenezi grubundaki olgularımızın tanı yaşı; dishormonogenez, hipoplazi ve geçici KH'li olgularımızdan daha küçüktü ($p < 0.05$). Bunun nedeni, agenezi grubundakilerin TSH yüksekliğinin daha belirgin olması ile daha hızlı başvurmaları olabilir. Preterm-kalıcı KH'li olgularımızın ortalanca tanı alma yaşı 35 gün iken preterm-geçici KH'li olgularımızın ise 41 gün idi ($p > 0.05$). Term-kalıcı, preterm-kalıcı ve term-geçici, preterm-geçici grupları kıyaslandığında preterm olgularımızın tanı alma yaşı term olgularımıza göre daha geçti ($p < 0.05$). Bunda, preterm olguların hipotalomo-hipofizer ekseninde olgunlaşma gecikmesinin rolü olabilir.

6. Hem term ve hem de preterm kalıcı-geçici KH'li olgularımız doğum haftaları, doğum ağırlıkları ve boyları açısından ve tanı ve izlemde ağırlık, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS'leri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tanı ve tedaviye başlama yaşı her ne kadar >15 gün olsa da; izlemde ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'lerinin normal sınırlar içinde olması ve kalıcı-geçici gruplar arasında farklılık saptanmaması olgularımızda fiziksel gelişim açısından etkilenme olmadığını desteklemektedir.

7. Term-kalıcı KH'li olgularımızın ebeveynlerinde akrabalık oranı, geçici gruba göre daha yüksekti ve ayrıca term-kalıcı KH'li dishormonogenez grubunda akrabalık oranı tiroid disgenezi grubuna göre de anlamlı derecede daha yüksekti. Bu bulgumuz, akraba evliliğinin otozomal resesif geçişli tiroid hormonogenez bozuklukları ile ilişkisini desteklemektedir. Dishormonogenez olarak sınıfladığımız olgularımızda moleküler genetik analiz yapılamamış olmakla birlikte, bölgemizde akraba evliliği oranının yüksek olduğu bilindiğinden, ileride yapılacak genetik analizler ile bu olgularda farklı mutasyonların rolü belirlenebilir.

8. Term-KH'li olgularımızın %11'inin annesinde tiroid hastalığı bildirilmekle birlikte ve bu olgularımızın sadece %7'sinin annesi ilaç kullanmakta idi; annesi ilaç kullananların %60'ı kalıcı ve %40'ı ise geçici KH'li idi ($p > 0.05$). Annenin ilaç kullanımını daha çok geçici KH'ye neden olmakla birlikte, olgularımızda kalıcı KH sıklığının biraz daha yüksek olması; hem annesi ilaç kullanan olgu sayısının az olmasından hem de olası genetik geçişli bozukluklardan kaynaklanabilir.

9. Tanı anında; term ve preterm-kalıcı KH'li olgularımızda, geçici gruba göre sT4 düzeyi anlamlı derecede düşük iken TSH düzeyi anlamlı derecede yüksek idi. Takip sürecinde; term ve preterm gruptaki kalıcı-geçici KH'li olgularımız sT4 düzeyi açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Takip sürecinde term ve preterm kalıcı-geçici KH'li gruplarımız TSH açısından kıyaslandığında, kalıcı grupta TSH düzeyleri, geçiciye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Bununla birlikte, 15. günden sonraki tüm kontrollerde TSH değerleri kalıcı-term KH'li grupta %94 oranında normal sınırlar içindeydi.

10. Tiroid disgenezi olan term-KH'li olgularımızda; dishormonogenez grubuna göre, tanı anında sT4 anlamlı olarak daha düşük iken, TSH değerleri tanı anında, 15. gün kontrolde, üçüncü ve altıncı ayda, birinci ve ikinci yılda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Bu nedenle disgenezi grubunun LT4 doz ayarlaması ve tedavi uyumunun

daha dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ektopi ve agenezi grubundaki term olgularımızın sT4 düzeyleri, hipoplazi grubuna göre tanıda daha düşük iken, tüm kontrollerde daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). TSH düzeyi ise ektopi grubunda tanıda hipoplazi grubuna göre daha yüksek iken, üçüncü ve altıncı ayda ve birinci, ikinci yılda daha düşük idi ($p < 0.05$). Bunun nedeni, ektopi grubunda LT4 dozlarının daha yüksek olması olabilir.

11. Aşık hipotiroidi tablosunda başvuran 167 (%29) term-KH'li olgumuzun; %76'sı kalıcı ve %24'ü geçici KH idi. Bu nedenle, aşık hipotiroidi tablosunda başvuran olguların kalıcı KH olma ihtimalinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Ayrıca, aşık hipotiroidi tablosunda olan bazı olgularımızın izlemde LT4 tedavisine ciddi uyum sorunu belirlenmiş ve bu olgularda tedavi uyumunun her kontrolde ayrıca üzerinde durulması gerektiği düşünülmüştür.

a) Term-kalıcı KH'li olgularımızdan aşık hipotiroidi tablosunda (%30) başvuranların tanı yaşı daha erkendi ($p < 0.001$) ve bu olgularımızın serum sT4 düzeyleri tanıda daha düşük olmakla birlikte tüm kontrollerde daha yüksekti ($p < 0.001$), bu durumun LT4 dozlarının tanıda ve tüm kontrollerde daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünüldü ($p < 0.001$).

b) Term-kalıcı KH'li aşık ve kompanse hipotiroidi tablosunda başvuran olgularımız sırasıyla %72'si dishormonogenez ve %82'si dishormonogenez tanısı almıştı. Bu grupların üç yıllık izlemdeki antropometrik verileri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). LT4 dozları ise tanıda ve tüm kontrollerde aşık hipotiroidi tablosunda beklendiği gibi daha yüksek idi ($p < 0.05$).

12. Kalıcı-geçici KH'li olgularımızda tanı anındaki Tg düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Beklenildiği gibi disgenezi olan olgularımızın Tg değeri, dishormonogenezli olgularımızdan daha düşüktü ($p < 0.05$). Tg değeri yüksek saptanan term dishormonogenezli olgularımızın %9'unda guatr vardı ve bunlarda Tg daha yüksekti ($p < 0.05$). Böylece Tg değerinin tiroid boyutu ile korele olduğu dolaylı olarak desteklenmiş oldu.

13. Term-KH'li kalıcı-geçici ve tiroid disgenezi-dishormonogenez grupları TRH test verileri açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Günümüzde duyarlılığı yüksek TSH ölçümleri ile TRH testine gereksinim çok azalmıştır.

14. Tanı anında KH'li olgularımız tiroid US ve/veya sintigrafisi ile değerlendirildi.

a) Term dishormonogenezli olgularımızın sağ-sol tiroid US volümleri ve cinsiyete göre tiroid US volümleri arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Term-geçici KH'li olgularımızın tamamının tiroid US volümleri, yaş grubuna göre normal aralıkta idi. Tanı anında, aynı yaş aralığındaki sağlıklı bebeklerin değerleri referans alınarak kıyaslanma yapıldığında; tiroid US'nin normal olarak değerlendirilmesi geçici KH lehine bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

b) Tiroid sintigrafisi ile değerlendirilen olgularımızın %52'sine tiroid ektopisi ve %48'ine tiroid agenezisi tanısı konuldu. Tiroid US'de ötopik tiroid saptanmayan olgular, tiroid agenezisi veya ektopisi açısından tiroid sintigrafisi ile görüntülenmelidir.

15. Term ve preterm-kalıcı KH'li grupta, LT4 dozları başlangıç hariç tüm kontrollerde geçici KH grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Ötiroidiyi sağlamak için nispeten daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulması kalıcı KH lehine düşünülebilir. Term disgenezi grubunda dishormonogenez grubuna göre, tanıda ve tüm kontrollerde ihtiyaç duyulan LT4 dozu anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Term agenezi ve ektopi grubunda hipoplazi grubuna göre tedavi başlangıcında ve tüm kontrollerde LT4 dozları daha yüksek idi ($p < 0.05$). Preterm-KH'li olgularımız doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında; ciddi preterm grubunun hafif preterm gruba göre, tanıda ihtiyaç duydukları LT4 dozu daha düşüktü ($p < 0.05$). Term-disgenezili olgularımızda başlangıç LT4 dozu ile; tanı yaşı, tanıda serum sT4 düzeyi, tiroid US ile saptanan tiroid volümleri arasında negatif korelasyon (sırası ile $r = -0.03$, $p < 0.05$; $r = -0.5$, $p < 0.001$; $r = -0.2$, $p < 0.005$) ve tanıda serum TSH düzeyleri, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı-SDS, tüm kontrollerdeki ağırlık, ağırlık-SDS'leri ile pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r = 0.8$, $p < 0.001$; $r = 0.21$, $p < 0.05$, $r = 0.2$, $p < 0.05$). Term-dishormonogenezli ve geçici grupta ise tanıda ve tüm kontrollerdeki; LT4 dozları ile ağırlık-SDS ve boy-SDS'leri arası anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

16. Term-KH'li olgularımızdan, tanı anında önerilen dozda tedaviye rağmen, 15. gün klinik hipertiroidiyi destekleyen bulgu olmasa da, %29 olguda biyokimyasal hipertiroidi saptanması tedavi başlarken kılavuzlarda önerilen LT4 dozlarını olgu düzeyinde ayrıntılı olarak değerlendirerek belirlemenin önemini ortaya koymaktadır. Yenidoğan döneminde ilk 10 günde kilo kaybı olduğu göz önünde bulundurulduğunda kilo başına düşen dozda rölatif artış da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117 (6): 2290-303.
2. Wassner AJ, Smith J. Hypothyroidism. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Edited by Kliegman R. Elsevier; 2020. p: 2914-2922.
3. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018 Mar; 45(1): 1-18.
4. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T, ed. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri; 2014, İstanbul. p: 283-345.
5. Peters C and Schoenmakers N. The thyroid and its disorders. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 7th ed. Edited by Dattani MT, Brook CGD. Wiley-Balckwell; 2019. p: 289-317.
6. Dattani M, Gevers E. Endocrinology of fetal development. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Edited by Melmed S. Elsevier; 2015. p: 849-892.
7. Ross M, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. 6th ed. Edited by Baykal B. Palme yayıncılık; 2017, Ankara. p: 755.
8. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the 'Wolff-Chaikoff effect' is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 1287-1292.
9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 10. p: 5-17.
10. Worth C, Hird B, Tetlow L, Wright N, Patel L, Banerjee I. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2021 Jan; 106(1): 77-79.
11. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11; 347(2): 95-102.
12. Zheng X, Ma SG, Guo ML, Qiu YL, Yang LX. Compound Heterozygous Mutations in the DUOX2/DUOXA2 Genes Cause Congenital Hypothyroidism. *Yonsei Med J*. 2017 Jul;58(4): 888-890.

13. Lichtenberger-Geslin L, Santos SD, Hassani Y, Ecosse E, Den-Abbeele TV, Leger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9): 3644-3652.
14. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000; 21(3): p: 315-329.
15. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları II* 2006. p: 203-222.
16. Sağlık Bakanlığı 2019, Neonatal tarama programı genelgesi 2019/ www.saglik.gov.tr.
17. Léger J, Olivieri A, Donaldson MD, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): 363-384.
18. Mandel S, Hermos RJ, Larsob CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birth weight. *Thyroid* 2000; (10): 693-695.
19. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism; comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005; 147(6): 775-780.
20. Chorazy PA, Himelhoch S, Hoopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of literature. *Pediatrics.* 1995;96: 148-150.
21. Alvares M, Iglesias FC, Rodriguez SA. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationship with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Pediatr.* 2010;74(2): 114-120.
22. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11): 4499-4506.
23. Léger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of longterm outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2): 67-77.
24. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4): 1395-1402.

25. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatric Res.* 1996; 39:561.
26. 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.
27. LaFranchi S, et al. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. Waltham, MA: UpToDate, 2018.
28. Kurtoğlu S. et al. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. Edited by Selim Kurtoğlu. 2011. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 589-590.
29. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb; 25(2): 120-124.
30. Diğdem Bezen, Emine Dilek, Neşe Torun, Filiz Tütüncüler. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars.* 2017; 52(2): 85-91.
31. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U, et al. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(2): 73-79.
32. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, Sanli Y, Kuyumcu S. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51: 464- 468.
33. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(2): 170-179.
34. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4): 444-448.
35. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, Gharapetian A, Talaei M, Amini M. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen.* 2009;16(1): 11-16.
36. Ordoo Khani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, et al. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17: 1201–1209.

37. Ghasemi M, Hashemipour M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, Mansourian M, Mirshahzadeh N, Dalvi M. Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. *J Res Med Sci*. 2013 Aug;18(8): 699-703.
38. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Dec 1;103(12): 4428-4436.
39. Chen J, Lin S, Zeng G, Wang W, Lin Z, Xu C, He Y, Shi J, Zhou X, Niu C, Che L. Epidemiologic characteristics and risk factors for congenital hypothyroidism from 2009 to 2018 in Xiamen, China. *Endocr Pract*. 2020 Jun 2;26(6): 585-594.
40. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, Liu G. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 26;99(26): e20838.
41. Sindhuja L, Dayal D, Bhattacharya A, Sodhi KS, Sachdeva N. Agenesis and not ectopia is common in North Indian children with thyroid dysgenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Nov;18(Suppl 1): 97-99.
42. Kor Y, Kor D, Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018; 31(6): 619–624.
43. 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. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(5): 453-61.
44. Rezaeian S, Moghimbeigi A, Esmailnasab N. Gender differences in risk factors of congenital hypothyroidism: an interaction hypothesis examination. *Int J Endocrinol Metab*. 2014 Apr 1;12(2): e13946.
45. Hanukoğlu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac C, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *JCEM* 2001;86: 186-191.
46. Donbaloğlu Z, Çetinkaya S. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(3): 240-246.
47. Şirin H, Özkan S, Karaşahin F, Topal S, Bilgin S. Ankara İlinde Yapılan Yuvalandırılmış Olgu-Kontrol Çalışmasında 2009 Yılında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Yenidoğanlarda Risk Faktörleri ve Tarama Testinin Değerlendirilmesi. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(2): 78-83.

48. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: Results of a population casecontrol study (1997-2003). *Eur J Endocrinol*. 2005, Dec;153(6): 765-773.
49. Ordoo Khani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jan;31(1): 29-34.
50. Khammarnia M, Siakhulak FR, Ansari H, Peyvand M. Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. *Electron Physician*. 2018 Feb 25;10(2): 6286-6291.
51. McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12): 6361-6363.
52. Anık A, Berber İ, Ünüvar T. Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020; 10(3): 239-244.
53. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2): 105-110.
54. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Jun;22(2): 115-118.
55. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2018 Feb;7(2): 278-285.
56. De Felice, M. and R. Di Lauro, Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocrine reviews*, 2004. 25(5): 722- 746.
57. Cangul H, Aycan Z, Olivera-Nappa A, Saglam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, Cetinkaya S, Tarim O, Bober E, Darendeliler F, Bas V, Demir K, Aydin BK, Kendall M, Cole T, Höglér W, Chatterjee VK, Barrett TG, Maher ER. Thyroid dyshormonogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79 (2): 275-81.
58. Yarahmadi S, Azhang N, Salesi M, Rahmani K. Familial-Related Risks for Congenital Hypothyroidism in Iranian Newborns: A Population-Based Case-Control Study. *Int J Endocrinol Metab*. 2021 Jan 20;19(1): e104889.

59. Deeb A, Elkadry I, Attia S, Al Suwaidi H, Obaid L, Schoenmakers NA. Biochemical, radiological, and genetic characterization of congenital hypothyroidism in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Jul 1;29(7): 801-6.
60. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey C, Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid.* 2018 Aug;28(8): 959-967.
61. Eren E, Sağlam H, Zengin A, Gül Y, Papatya-Çakır ED. Evaluation of the Patients with Congenital Hypothyroidism: Effect of the National Screening Program *J Curr Pediatr.* 2011; 9: 28–33.
62. Banakar MK, Formosa M. Serum thyroid function tests in neonates of mothers with thyroid disease. *Indian J Pediatr.* 2011 Jul;78(7): 870-873.
63. Aminzadeh M. Higher prevalence of permanent congenital hypothyroidism in the Southwest of Iran mostly caused by dyshormonogenesis: a five-year follow-up study. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(6): 602-608.
64. Kendirci P, Aycan Z, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. *Turk J Med Sci.* 2015;45: 745–750.
65. 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. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013 Sep 10;5(3): 170-173.
66. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992;34: 197-202.
67. Unachak K, Dejkhamron P. Primary congenital hypothyroidism: Clinical characteristics and etiological study. *J Med Assoc Thai* 2004;87: 612-617.
68. Saoud M, Al-Fahoum S, Kabalan Y. Congenital hypothyroidism: a five-year retrospective study at Children's University Hospital, Damascus, Syria. *Qatar Med J.* 2019 Aug 6;2019: 1-7.
69. Celep G, Durmaz Z. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism and Its Other Benefits. *J Contemp Med* 2020;10(1): 102-107.
70. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol.* 2017 Oct;58(5): 442-448.

71. Scavone M, Carboni E, Stafenelli E, Romano G. Prediction of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism from Initial Thyroid Stimulating Hormone Levels. *Indian Pediatrics* 2018, 55 (12): 1059-1061.
72. Beltrão B, Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocrine Journal* 2010, 57 (7): 587-593.
73. Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev.* 1993 Apr;14(2): 165-83.
74. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Mazıcıoğlu MM, Keskin M, Kendirci M. Serum thyroglobulin levels: a reliable parameter, determining the etiology of congenital hypothyroidism. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2009.
75. Mitchell ML, Hermos RJ. Measurement of thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 May;42(5): 523-527.
76. Bruellman RJ, Watanabe Y, Ebrahim RS, Creech MK, Abdullah MA, Dumitrescu AM, Refetoff S, Weiss RE. Increased Prevalence of TG and TPO Mutations in Sudanese Children With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5): 1564–1572.
77. Bruellman R, Watanabe Y, Shareef R, Abdullah MA, Dumitrescu A, Strauss BS, Refetoff S, Weiss RE. Insertion of an Alu Element in Thyroglobulin Gene as a Novel Cause of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid*. 2020 May;30(5): 780-782.
78. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras MB, Balbi VA, Chiesa A, Weill J, Sobrero G, González VG, Papendieck P, Martinez EB, Gonzalez-Sarmiento R, Rivolta CM, Targovnik HM. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Sep 15;473: 1-16.
79. Evliyaoğlu O, Kutlu, A, Kara C, Atavci SG. Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int* 2008;50: 276-280.
80. Yaman AK, Demirel F, Ermiş B, Pişkin IE. Maternal and neonatal urinary iodine status and its effect on neonatal TSH levels in a mildly iodine-deficient area. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2): 90-94.
81. Çaylan N, Tezel B, Özbaş S, Şahin N, Aydın Ş, Acıcan D, Keskinçiliç B. Neonatal Thyroid-Stimulating Hormone Screening as a Monitoring Tool for Iodine Deficiency in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Jun 5;8(2): 187-191.

82. Zimmermann MB, Aeberli I, Toni Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 388-392.
83. Altıncık A, Demir K, Çatlı G, Abacı A, Böber E. The Role of Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Management of Hyperthyrotropinemia in Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Sep;7(3): 211-6.
84. Chen LM, Chen YC, Hsiao HP, Chen BH, Chao MC. Role of thyrotropin-releasing hormone test in re-evaluation of congenital hypothyroidism. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014 Aug;30(8): 383-9.
85. L, Pitts McCormick W, Mick GJ. Congenital Hypothyroidism: 8-Year Experience Using 2 Newborn Screens in Alabama. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(5): 319-328.
86. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6): 683-8.
87. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003 Dec;143(6): 759-64.
88. 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. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Sep 2;12(3): 275-280.
89. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3): 159-64.
90. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, Takahashi I, Sawada H, Hasegawa Y. Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1): 45-51.
91. Delvecchio M, Salerno M, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R, Mussa A, Tronconi GM, D'Acunzo I, Di Mase R, Falcone RM, Corrias A, De Luca F, Weber G, Cavallo L, Faienza MF. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine*. 2015 Dec;50(3): 674-80.
92. Yamamura H, Kokumai T, Furuya A, Suzuki S, Tanahashi Y, Azuma H. Increase in doses of levothyroxine at the age of 3 years and above is useful for

distinguishing transient and permanent congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(4): 143-149.

93. Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1995 Oct;34(10): 514-20.
94. Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, Zhao ZY. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005 Dec;6(12): 1206-9.
95. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, Weber G. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6): 1296-302.
96. Jaruratanasirikul S, Janjindamai W, Sriplung H. Congenital hypothyroidism in preterm infants: a 3- to 8-year longitudinal study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Nov 26;32(11): 1275-1282.
97. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(4): e179-82.
98. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb;59(1): 3-14.
99. Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkacı U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010 Sep;23(9): 899-912.
100. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr*. 2019 Nov 22;19(1): 453.