



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ HASTALARINDA,
KALICI VE GEÇİCİ HİPOTİROİDİ SIKLIĞININ VE
GEÇİCİ HİPOTİROİDİ TANISINA YÖN VERECEK
PARAMETRELERİN SAPTANMASI**

Dr. Ceren Ulusoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ HASTALARINDA,
KALICI VE GEÇİCİ HİPOTİROİDİ SIKLIĞININ VE
GEÇİCİ HİPOTİROİDİ TANISINA YÖN VERECEK
PARAMETRELERİN SAPTANMASI**

Dr. Ceren Ulusoy

Tez danışmanı: Doç. Dr. Fatma Dursun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.2. TİROİD HORMONUNUN SENTEZ VE SALINIMI	3
2.3. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	4
2.3.1. Konjenital Hipotiroidi Tanımı.....	4
2.3.2. Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi.....	4
2.3.3. Konjenital Hipotiroidi Etiyoloji ve Sınıflaması	4
2.3.4. Konjenital Hipotiroidi Klinik Bulguları	7
2.3.5. Konjenital Hipotiroidi Tanısı	8
2.3.6. Konjenital Hipotiroidi Tedavi, İzlem ve Prognoz.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
3.1. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLME ÖLÇÜTLERİ.....	15
3.2. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLMEME ÖLÇÜTLERİ.....	15
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	15
3.4. LABORATUVAR PARAMETRELERİ.....	15
3.5. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	16
3.6. HASTA GRUPLARI	16
3.7. TEDAVİ DEĞERLENDİRMESİ.....	17
3.8. POWER ANALİZİ	17

3.9. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ	56
9. EKLER.....	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kalıcı konjenital hipotiroidi etiyojisi	5
Tablo 2: Değerlendirilen laboratuvar parametreleri	16
Tablo 3: Demografik ve klinik özellikler	19
Tablo 4: Ek hastalıklar	20
Tablo 5: Laboratuvar parametreleri ve takip süreci	21
Tablo 6: Ultrason bulguları	22
Tablo 7: Hipotiroidi tipine göre demografik ve klinik özellikler	23
Tablo 8: Hipotiroidi tipine göre ek hastalıklar	24
Tablo 9: Hipotiroidi tipine göre laboratuvar parametreleri ve takip süreci.....	25
Tablo 10: Hipotiroidi tipine göre USG bulguları	26
Tablo 11: Levotiroksin dozları ve laboratuvar parametrelerinin geçici hipotiroidiyi gösteren performansı	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Term ve preterm bebeklerde postnatal ilk günlerdeki TSH, T4 ve rT3 değerleri	9
Şekil 2: Konjenital Hipotiroidi Taraması Akış Şeması	13
Şekil 3: Hipotiroidi tipi	20

Şekil 4: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde topuk TSH değeri için ROC eğrisi.....	28
Şekil 5: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde TSH değeri için ROC eğrisi	28
Şekil 6: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde Levotiroksin başlangıç dozu için ROC eğrisi	29
Şekil 7: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 6. Ay Levotiroksin dozu için ROC eğrisi	29
Şekil 8: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 6. Ay TSH değeri için ROC eğrisi	30
Şekil 9: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 12. Ay Levotiroksin dozu için ROC eğrisi	30
Şekil 10: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 12. Ay TSH değeri için ROC eğrisi	31

KISALTMALAR

DIT	: Diiyodotirozin
KHT	: Konjenital hipotiroidi
LT4	: Levotiroksin-4
MIT	: Monoiyoditirozin

SGA	: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebekler
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TGB	: Tioglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TRB-ab	: Transplental geçen maternal TSH reseptör blokan antikolarlar
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Konjenital hipotiroidi (KHT), yenidoğanlarda tiroid hormon eksikliği ya da periferik dokularda tiroid hormonuna yetersiz yanıt ile karakterize klinik bir tablodur. Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici olmak üzere sınıflandırılır. Kalıcı KHT hastalarının ömür boyu tedavi almaları gerekmektedir. KHT'nin geçici olduğu düşünülen durumlarda 6 ay civarında 3 mcg/kg/gün'den daha düşük doz veya 2-3 yaşında düşük doz levotiroksin-4 (LT4) tedavisi kullanan hastalarda kesme denemesi yapılabileceği bildirilmiştir. Fakat 6 ay civarında kesme denemesi ile ilgili öneriler çok güçlü öneriler değildir. Klinisyenler tarafından daha çok 2-3 yaş civarı ilaç kesme denemesi yapılmaktadır. Hatta bazen geçici KHT olduğu halde hastalar yıllarca gereksiz LT4 tedavisi almakta, KHT etiketi ile takip edilmektedir. Konjenital hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu gösteren objektif ve kanıta dayalı parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda KHT tanısı alıp LT4 tedavisi başlanan hastaları retrospektif olarak tarayarak, hipotiroidinin geçici mi kalıcı mı olduğu ayrımını yaparken ilk topuk tiroid stimulan hormon (TSH), venöz TSH ve 6. aydaki LT4 dozuna göre bize yol gösterecek cut-off değerler belirlemeyi hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği'nde Ocak 2014-Eylül 2021 tarihleri arasında KHT tanısı alıp tedavi başlanmış, tedavi kesimi sonrası en az 6 ay takip edilmiş veya tedavisi hala devam eden, tiroid fonksiyon testleri takipleri süresince düzenli bakılmış, tiroid görüntülemeleri yapılmış hastalar hastanenin hasta kayıt sisteminden geriye dönük incelenerek çalışmaya alındı. Hastalarımız kalıcı KHT ve geçici KHT olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Kalıcı KHT grubunu: 1. Tiroid görüntüleme ile ektoptik, agenezik, hemiagenezik, hipoplazik tiroidi olan hastalar, 2. LT4 tedavisi kesildiğinde TSH 'nın 10 'un üzerine çıktığı ve tekrar ilaç başlanması gereken hastalar, 3. Takip sürecinde LT4 dozunu artırma ihtiyacı veya TSH da yükselme olan hastalar oluşturdu. Geçici KHT grubunu ise yenidoğan döneminde LT4 tedavisi başlanmış fakat takip sürecinde tedavisi kesilmiş, yeniden başlanma gereksinimi olmamış ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonra normal TSH ve sT4 düzeyine sahip hastalar oluşturdu.

Bulgular: Çalışmamızda tüm hastaların 179'unda (%62) geçici, 110'unda (%38) kalıcı KHT olduğu tespit edildi. Kalıcı ve geçici KHT ayırımında öneme sahip olan klinik ve laboratuvar parametreleri irdelendiğinde topuk TSH için cut-off <23,1 mUI/L (sensitivite %86, spesifite %61), ilk venöz TSH değeri için cut-off <64,5 uIU/L (sensitivite 76,5, spesifite %62,7), başlangıç LT4 dozu için cut-off <9,8 mcg/kg/g (sensitivite %65,4, spesifite % 72,7), 6. ay LT4 dozu için cut-off <3,6 mcg/kg/g (sensitivite %84,6, spesifite % 82,7) ve birinci yıl LT4 dozu için cut-off <2,1 mcg/kg/g (sensitivite %54,7, spesifite % 90,7) olması geçici KHT göstermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda geçici KHT oranı kalıcılara göre daha fazlaydı. Çalışmamızdaki istatistik sonuçlarına göre ilk topuk TSH, ilk venöz TSH ve 6. aydaki LT4 dozunun konjenital hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu belirlemede iyi birer belirteç olabileceği gösterilmiş, ROC analizi ile cut-off değerleri belirlenmiştir. Özellikle altıncı ay LT4 dozu için saptanan cut-off değerinin sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğunu ve geçici KHT'yi göstermede güçlü bir

belirteç olduğunu saptadık. Altıncı ayda 3,6 mcg/kg/g altındaki LT4 dozlarında daha kolay ilaç kesme denemesi yapabileceğimizi saptadık.

Anahtar Kelime: “konjenital hipotiroidi”, “tiroid stimulan hormon”, “levotiroksin-4”

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypothyroidism (CHT) is a clinical picture characterized by thyroid hormone deficiency in newborns or inadequate response to thyroid hormone in peripheral tissues. Congenital hypothyroidism is classified as permanent and transient. Permanent CHT patients should receive lifelong treatment. It has been reported that in cases where CHT is thought to be transient, discontinuing the drug may be considered in patients using a dose of less than 3 mcg/kg/day at six months of follow up or low-dose levothyroxine-4 (LT4) therapy at the age of 2-3 years. However, the recommendations about discontinuing the LT4 treatment at 6 months are not high quality evidence. Drug discontinuation attempts are mostly made by clinicians approximately 2 to 3 years old. In fact, sometimes patients receive unnecessary LT4 treatment for years, even though they have transient CHT, and are followed up with the label of permanent CHT. Objective and evidence-based parameters are needed to show whether congenital hypothyroidism is permanent or transient. In this study, we aim to determine the cut-off values that will guide us according to the first heel TSH, venous TSH and LT4 dose in the 6th month, while distinguishing whether

hypothyroidism is transient or permanent, by retrospectively screening patients who were diagnosed with CHT and started LT4 therapy.

Materials and Methods:

Data of the patients who were being followed with the diagnosis of CHT between January 2014 and September 2021 in Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Health Sciences University, Ümraniye Training and Research Hospital were examined retrospectively. The study group consisted of the patients with followed up for at least 6 months after treatment discontinuation or is still under treatment, thyroid function tests were regularly checked during follow-ups and who had thyroid imaging. Our patients were divided into two main groups as permanent CHT and transient CHT. Permanent CHT group consisted of the patients with following criteria; 1. Patients with ectopic, agenetic, hemiagenetic, hypoplastic thyroid with thyroid imaging, 2. Patients whose TSH rises above 10 when L-thyroxine treatment is discontinued and who need to start the drug again, 3. L-thyroxine dose in the follow-up period patients with a need for increased or elevated TSH. The transient CHT group consisted of patients who started LT4 treatment in the neonatal period but discontinued during the follow-up period, did not require re-initiation, and had normal TSH and fT4 levels 6 months after treatment was discontinued.

Results: In our study, it was found that 179 (62%) of all patients had transient CHT and 110 (38%) had permanent CHT. When the clinical and laboratory parameters that are important in the differentiation of permanent and transient CHT are examined, the cut-off for heel TSH is <23.1 mUI/L (sensitivity 86%, specificity 61%), cut-off for the first venous TSH value <64.5 uIU/ L (sensitivity 76.5, specificity 62.7%), cut-off for initial LT4 dose <9.8 mcg/kg/day (sensitivity 65.4%, specificity 72.7%), for 6 month LT4 dose cut-off <3.6 mcg/kg/day (sensitivity 84.6%, specificity 82.7%) and for the first-year LT4 dose cut-off <2.1 mcg/kg/day (sensitivity 54.7%, specificity of 90.7%) was found to be statistically significant in terms of showing transient CHT.

Conclusion: In our study, the frequency of transient CHT was higher than permanent CHT. According to the statistical results in our study, it has been shown

that the first heel TSH, first venous TSH and LT4 dose at the 6th month can be good markers in determining whether congenital hypothyroidism is permanent or transient, and cut-off values were determined by ROC analysis. We found that the sensitivity and specificity of the cut-off value determined especially for the 6th month LT4 dose is quite high and it is a strong marker in demonstrating transient CHT. We have shown that we can consider drug withdrawal attempts more easily at LT4 doses below 3.6 mcg/kg/day at sixth months of age.

Keywords: “congenital hypothyroidism”, “thyroid stimulating hormone”, “levothyroxine-4”



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KHT), yenidoğanlarda tiroid hormon eksikliği ya da periferik dokularda tiroid hormonuna yetersiz yanıt ile karakterize klinik bir tablodur. Dünyadaki insidansı 1/2000-4000 canlı doğumdur ve yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik hastalıklardan birisidir. Önlenebilir zeka geriliğinin en önemli nedenidir (1).

Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici olmak üzere sınıflandırılır. Kalıcı KHT, ömür boyu tedavi gerektiren tiroid hormonu eksikliğidir. Geçici KHT ise yaşamın ilk birkaç ay veya yılında tiroid hormonu eksikliği ile seyreden, ilerleyen zamanlarda hormon üretiminin düzelmesi ile tedavi ihtiyacının ortadan kalktığı tablodur. Özellikle tarama programları sonrası geçici hipotiroidi hastaları, tüm KHT hastalarının yarısından fazlasını oluşturmaya başlamıştır. Tedavi süresini belirlemede bu sınıflama önemli rol oynar (2).

Konjenital hipotiroidi tanısı genellikle yenidoğan taramaları sayesinde klinik bulgu görülmeden laboratuvar ile konur. Erken tanı ve tedaviyle komplikasyonlar önlenebilir. Bu nedenlerle tarama programı önemli ve gereklidir. KHT tarama programı ülkemizde 25 Aralık 2006'da Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütülmeye başlanmış olup, çeşitli kurumlarla iş birliği ile yürütülmektedir (3).

Konjenital hipotiroidiye hızlıca tanı koyup tedaviye başlamak (postnatal 2 hafta içinde), nörobilişsel gelişimin, lineer ve pubertal büyümenin korunması için gereklidir. Tarama sonuçlarında patoloji saptanan hastalardan doğrulama için serum tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tetraiyodotironin (sT4) alınmalı, TSH yaşa göre referans aralıkların üzerinde, sT4 düşük ise levotiroksin-4 (LT4) tedavisine vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Tedavide ilk amaç tiroid hormon miktarını hızla artırmak ve referans aralıklarında tutmaktır (4). Kalıcı KHT hastalarının ömür boyu tedavi almaları gerekmektedir. KHT'nin geçici olduğu düşünülen durumlarda 6 ay civarında 3 mcg/kg/gün'den daha düşük doz veya 2-3 yaşında düşük doz LT4 tedavisi kullanan hastalarda kesme denemesi yapılabileceği bildirilmiştir. Fakat 6 ay civarında kesme denemesi ile ilgili öneriler çok güçlü öneriler değildir (5). Klinisyenler tarafından daha çok 2-3 yaş civarı ilaç kesme denemesi yapılmaktadır. Hatta bazen geçici KHT olduğu halde hastalar yıllarca gereksiz LT4 tedavisi almakta, KHT etiketi ile takip edilmektedir. Geçici KHT düşünülen hastalar, tedavi kesme kararı net olmadığı için bazen gereğinden uzun süre tedavi almakta, klinisyenler, tedaviyi kesme konusunda

çekince yaşamaktadırlar. Konjenital hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu gösteren objektif ve kanıta dayalı parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk endokrin polikliniğinde Ocak 2014-Eylül 2021 tarihleri arasında KHT tanısı alıp LT4 tedavisi başlanan hastaları retrospektif olarak tarayarak, hipotiroidinin geçici mi kalıcı mı olduğu ayrımını yaparken ilk topuk TSH, venöz TSH ve 6. aydaki LT4 dozuna göre bize yol gösterecek cut-off değerler belirlemeyi hedeflemekteyiz.



2.GENEL BİLGİLER

1.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Embriyolojik hayatta ilk gelişen endokrin organ tiroid bezidir. Gelişimi gebeliğin 3. haftasında başlar ve 11. haftasında sonlanır. Fertilizasyon sonrası 24.

günde farinksin tabanında, birincil ve ikincil faringeal cepler arasında bir epitel proliferasyonu olarak ortaya çıkar. Boyun ve dilin gelişmesi ile birlikte hyoid kırırdağın altında trakeanın ventraline göç eder. Yer değişimi sırasında tiroid dokusu ile dil kökü arasındaki bağlantı, fibröz bir doku olan tiroglossal kanal aracılığıyla sağlanır. Gebeliğin yedinci haftasında tiroid dokusu 2. ve 3. halka frontalinde bir isthmus ile iki loba ayrılır. Tiroglossal kanal gebeliğin sekinci haftasında dejenere olur, proksimal açıklığı dilde foramen çekum adı verilen bir çukur olarak varlığını sürdürmeye devam eder. Kanalin distal bölümündeki hücreler ise farklılaşarak primidal lobu oluşturur. Aynı zamanda ektodermal kökenli hücreler nöral krest bölgesinden göç ederek parafoliküler C hücrelerini oluşturur. Onuncu haftada kolloid görülmesi ile tiroglobulin (TGB) sentezlemeye başlar. On birinci haftada folikül oluşumu sonrası tiroid hormon sentezi başlar. Ancak 18-20. haftaya kadar bu üretim sınırlıdır, fetus tamamen plasenta ve annenin tiroid hormonlarına bağımlıdır. Otuz beşinci haftada hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olgunlaşır, TSH ve sT4 en yüksek düzeye ulaşır (6-8).

Tiroid bezi histolojik olarak foliküler hücrelerden oluşur. Her bir folikül parankiminde tiroid hormonu sentezi ile görevli folikül hücreleri ve TGB sentezinden sorumlu jel kıvamında kolloid madde bulunur. Folikül periferinde parafoliküler C hücreleri bulunmaktadır, görevi kalsitonin sentezidir (9).

1.2. TİROİD HORMONUNUN SENTEZ VE SALINIMI

Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) hipotalamusun medyan eminenside bulunan sinir uçları tarafından salgılanır ve hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır. TRH ön hipofizde bulunan bez hücrelerini etkileyerek TSH salgılanmasını sağlar. TSH tiroid hücrelerinin zar yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak kana tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salgılanmasına yol açan TGB proteolizini başlatır.

Tiroksinin sağlıklı oluşabilmesi için iyodürler şeklinde 50 mg/yıl veya 1 mg/hafta iyot alınması gerekmektedir (10). Tiroid hormon sentezindeki ilk basamak tiroid foliküllerine sodyum-iyot pompası ile kandan iyodürlerin taşınmasıdır. Taşınan iyodür TGB ile bağlanarak organikleşir. Okside olan iyot iyodinaz enzimi ile TGB'nin apikal yüzeyinde bulunan tirozine bağlanır. Tirozin iyodinasyonu ile önce monoiyoditirozin (MIT) sonrasında diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT bir DIT birleşerek T3, iki DIT birleşerek T4 oluşturur. Serbestlenen tiroid hormonlarının

%93'ü T4, %7'si T3'tür. Kanda temel olarak tiroksin bağlayıcı globüline, daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albümine bağlanarak dokulara taşınırlar. Oluşan T4'ün büyük çoğunluğu periferik dokularda deiyodinizasyon ile T3'e dönüşür. Dokularca temel olarak kullanılan hormon T3'tür (11,12).

Tiroglobulin molekülünde otuz T4 ve az miktarda T3 molekülü depolanır. Bu sayede folikülde vücudun tiroid hormon ihtiyacını 2-3 ay karşılamaya yetecek kadar tiroid hormonu depo edilmiş olur. Bu nedenle tiroid hormon sentezi durduğu zaman yetersizlik belirtileri birkaç ay boyunca gözlemlenmez (5).

1.3. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

1.3.1. Konjenital Hipotiroidi Tanımı

Konjenital hipotiroidi, yenidoğanlarda tiroid hormon eksikliği ya da periferik dokularda tiroid hormonuna yetersiz yanıt ile karakterize klinik bir tablodur. Tiroid hormonunun tüm organ sistemleri üzerinde önemli etkileri mevcuttur (13). Özellikle beyin gelişimi, prenatal nöronal farklılaşma, göç, çoğalma ve postnatal miyelinizasyon için kritik bir rol oynar. Bu nedenle KHT tanısı ve tedavisindeki gecikme geri dönüşü olmayan beyin hasarına ve kalıcı nörogelişimsel bozukluğa yol açmaktadır. Zeka geriliğinin en önemli önlenilebilir nedenidir (14).

1.3.2. Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi

Konjenital hipotiroidi genellikle sporadiktir. Yenidoğan tarama programları öncesinde klinik belirtiler ile teşhis edilen KHT insidansı 1/7000-10000 arası iken, 1974 yılında tarama programlarının başlatılmasıyla 1/1000-4000 olarak güncellenmiştir (3).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Dilli ve ark. 2010 yılında Türkiye'deki KHT insidansını 1/650 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada coğrafi bölgelere göre insidans farklılık saptanmış olup, en sık akdeniz (1/250) ve ege (1/373) bölgesinde görüldüğü tespit edilmiştir (10).

Kız çocuklarında erkeklere oranla iki kat fazla görüldüğü belirtilmiştir (15). Down sendromlu hastalarda insidansı yüksektir (16).

1.3.3. Konjenital Hipotiroidi Etiyoloji ve Sınıflaması

Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici olmak üzere sınıflanır. Kalıcı KHT, yaşam boyu tedavi gerektiren tiroid hormonu eksikliğidir. Geçici KHT ise yaşamın ilk

birkaç ay veya yılında tiroid hormonunun eksikliği ile seyreden, ilerleyen zamanlarda hormon üretiminin düzelmesi ile tedavi ihtiyacının ortadan kalktığı tablodur (2).

A. Kalıcı konjenital hipotiroidi: Kalıcı KHT primer, santral, periferik ve sendromik olmak üzere dört gruba ayrılır (2). Türkiye’de yapılan bir çalışmada Kara ve ark. kalıcı KHT sıklığını %48 olarak bulmuşlardır (17).

Tablo 1: Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi (2)

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	
1-PRİMER KHT	
*Tiroid disgenезisi (Tiroid bezinin gelişimsel defekti)	
-Tiroid agenezisi	
-Tiroid hipoplazisi	
-Ektopik tiroid	
-Tiroid hemigenezisi (ilişkili mutasyonlar:TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-8)	
*Dishormonogenez (Tiroid hormon sentezindeki bozukluklar)	
-Sodyum-iyot symporter bozukluğu	
-Tiroid peroksidaz bozuklukları(organifikasyon defektleri)	
>Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları(DUOX2,DUOXA2 gen mutasyonları)	
>Pendrin defekti	
>Tiroglobulin sentez defekti	
>İyodotirozin deiyonidaz gen bozuklukları(DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)	

***TSH bağlanması ya da sinyal direnci**

- TSH reseptör defekti
- G protein mutasyonu(pseudohipoparatiroidi)

2-SANTRAL(SEKONDER) KHT

***İzole TSH eksikliği(TSH beta subunit gen mutasyonu)**

***TRH eksikliği**

- İzole TRH eksikliği
- Hipotalamik displazi
- Hipotalamik lezyonlar(hamartom,hipofiz sapı kesisi sendromu)

***TRH direnci(TRH reseptör gen mutasyonu)**

***Pitüiter gelişim ya da fonksiyon ile ilişkili transkripsiyon faktör eksikliğine bağlı hipotiroidi (HESX1,LHX3,LHX4,PIT1,PROP1 gen mutasyonları)**

3-PERİFERİK KHT

***Tiroid hormon direnci (Tiroid hormon beta reseptör mutasyonu)**

***Tiroid hormon transport bozuklukları (Allan-Herndon-Dudley Sendromu)**

4-SENDROMİK KHT

***Pendred sendromu:**Pendirin gen mutasyonu+hipotiroidi+sağırılık+guatr

***Bamfort-Lazarus sendromu:**TTF-2 mutasyonu+hipotiroidi+yarık damak+dikensi sağ

***Ektodermal displazi:**Hipohidrozis+hipotiroidi+silier diskinezi

***Koche-Debre-Semelaigne sendromu:**Müsküler psödohipertrofi+hipotiroidi

***Koreoatetoz:**NKX2.1, TTF-1 gen mutasyonu+hipotiroidi+neonatal respiratuar distress

1. Primer konjenital hipotiroidi:

Tiroid Disgenezi: Primer kalıcı KHT vakalarının %85'inden sorumludur (18). Tiroid bezinin gelişimsel defektlerinden kaynaklanır (2). Genellikle sporadiktir ve altta yatan nedenler bulunamaz. Ancak vakaların %2-5'i aileseldir ve FOXE1, TTF2, PAX8, NKX2-1 transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere tiroid bezi oluşumunda yer alan birkaç gende mutasyon saptanmıştır (19). Tiroid disgenezi, tiroid bez morfogenezindeki değişikliklerden kaynaklanır. Tiroid bezinin tamamen yokluğuna agenezi, tek bir lob yokluğuna hemiagenezi, olması gerekenden düşük hacimli olmasına hipoplazi, normal lokalizasyonundan farklı yerde olmasına ektopik tiroid denir (20). Tiroid hemiagenezisinde sıklıkla sol lob görülmez (21). Ektopik tiroid dokusu genellikle sublingual görülmekle birlikte suprahoid, infrahyoid, lingual hatta subdiyafragmatik organ yerleşimli olabilir (22).

Dishormonogenez: Tiroid hormonu sentez ve salınımındaki bozukluklar primer kalıcı KHT'li vakaların %10-15 inden sorumludur (18). Dishormonogeneze neden olan birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır (23). Genellikle otozomal resesif katılım ile aktarılırlar (24).

- Sodyum iyot symporter bozukluğu: Foliküler hücrelerin iyodürü hücre içine alması sodyum-iyot symporter ile gerçekleşir. SLC5A5 genindeki mutasyon sonucunda bu symporter doğru bir şekilde kodlanamaz ve tiroid hormonu sentezlenemez (24).

- Tiroid peroksidaz bozuklukları: Dishormonogenez daha sık tiroid peroksidaz bozukluklarından kaynaklanır. Tiroid peroksidaz hidrojen peroksiti kullanarak iyodu tiroglobuline bağlar, T3 ve T4'ü oluşturur. Bu yolakta yer alan DUOX2, DUOXA2, Pendrin, DEHAL1, SECISBP2 gibi çeşitli genlerdeki mutasyonlar sonucu tiroid hormon sentezi gerçekleşemez (2).

2. Santral hipotiroidi: Hipotalamus veya hipofiz bezindeki patolojilerden kaynaklanan tiroid hormonu sentez bozukluğudur. Diğer hipofiz hormonlarının eksikliği de eşlik edebilir (25). Santral KHT'de ölçülen sT4 düzeyi düşük görülürken TSH düzeyi düşük, normal veya hafif yüksek (6-20 mIU/L) saptanabilir (26).

B. Geçici konjenital hipotiroidi: Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çeşitli çalışmalarda geçici KHT sıklığı %40.2 ile %54 arasında bildirilmiştir (27). Maternal ve neonatal iyot eksikliği ya da iyot yüklenmesi, anneden bebeğe transplental geçen TSH reseptör blokan antikorlar, maternal antitiroid ilaç kullanımı, doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotelyoma, DUOXA2 veya DUOX2 genlerinin heterozigot mutasyonları ve prematüriteden kaynaklanabilir (2).

1.3.4. Konjenital Hipotiroidi Klinik Bulguları

Tiroid hormonlarının prenatal ve postnatal dönemde, merkezi sinir sistemi gelişiminde, büyümede ve metabolik homeostazda önemli rolü vardır. Önlenbilir zeka geriliğinin en önemli nedenidir. Birinci trimesterde fetus tiroid hormonu üretmediği için plasentadan geçen maternal tiroid hormonuna muhtaçtır (1). Yapılan meta-analiz çalışmasında, gebelik sırasında annede hipotiroksinemi saptandığında çocuğun bilişsel gelişimde 3 kat artan bozulma riski saptanmıştır (28). Hamilelikte tiroid hormon

metabolizmasındaki değişiklikler göz önünde bulundurulduğunda özellikle ilk trimesterde iyot alımının %25-40 kadar artırılması önerilmektedir (29).

Tiroid hormonu nörogelişimsel etkilerinin yanında diğer sistemlere de önemli etkileri vardır. Eksikliğinde erken dönemde makrozomi, aktivitede azalma, hipotoni, hipotermi, göz çevresi el ve ayaklarda ödem, uzamış sarılık, kaba yüz özellikleri görülebilir. Geç dönemde ise büyüme gelişmede gerilik, metabolik hızda azalma, umbilical herni, makroglossi, beslenmede azalma, miksödem, kuru ve benekli cilt görülür. Gastrointestinal sistemdeki motiliteyi artırıcı etkisi nedeniyle eksikliğinde konstipasyon görülür. Kohlear gelişim üzerinde tiroid hormonlarının etkisi olması nedeniyle işitme sorunları %10 oranında görülebilir. Kardiyovasküler sistemde tiroid hormonu etkisi damar yatağı direncini azaltarak kardiyak kasılabilirliği ve hızı artırmaktır, bu nedenle eksikliğinde bradikardi olur (30,31).

Maternal tiroid hormonları plasenta aracılığı ile geçerek fetüste gerekli tiroid hormonu ihtiyacının %25-50'sini karşılar. Bu nedenle yenidoğan döneminde KHT klinik bulguları %95'ten fazla bir oranda görülmez. Klinik semptomlar genellikle geç tanı ve tedavi alan hastalarda ortaya çıkar (32). Sendromik KHT'de ise sendroma özgü stigmalar KHT şüphesinde yardımcı olabilir (31).

1.3.5. Konjenital Hipotiroidi Tanısı

Konjenital hipotiroidi tanısında tarama programlarının, laboratuvarın ve görüntüleme yöntemlerinin yeri vardır. Çoęu tanı hastalık belirtileri ortaya çıkmadan biyokimyasal olarak konur (33).

Laboratuvar:

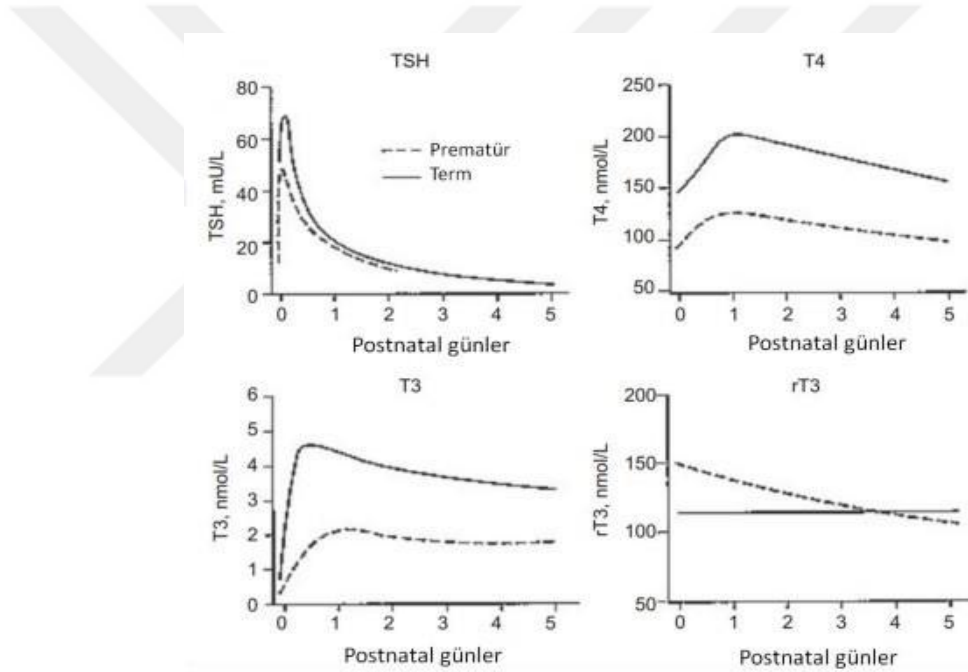
1- Tiroid fonksiyon testleri:

Term yenidoğanlar: Doğumdan sonra TSH konsantrasyonlarında 30 dk içinde ani bir artış görülür. Postnatal 6. saatte 60-70 mU/L 'ye ulaşır. TSH seviyelerindeki bu artış T4 ve T3 seviyelerini de artırır. TSH, T4 ve TGB düzeyleri yaşamın ilk haftasında kord değerlerinden daha yüksek saptanır. Yaşamın 2. haftasına kadar tiroid fonksiyon testleri yavaşça azalır ve 14. günden itibaren TSH düzeyi üst sınırı 10 mIU/L 'ye düşer (34).

Preterm yenidoğanlar: Hipotalamik-hipofizer aksın yeterince olgunlaşmaması nedeniyle TSH ve T4 artışı termlere kıyasla daha az olur. 31. gestasyon haftasından daha küçük bebeklerde dolaşımdaki T4 konsantrasyonunda yükselme olmayabilir hatta

postnatal 1-2. haftada düşüş görülebilir. Karaciğerin yeterince olgunlaşmamış olması ve protein bağlanma mekanizmalarının gelişmemiş olması nedeniyle TGB sentezindeki yetersizlik sonucu T4 yeterince salgılanamaz. Term bebeklere göre iyodür dengesini daha az düzenleyebilirler. Yenidoğan yoğun bakım tedavisi sırasında dopamin, steroid ve iyot içeren cilt antiseptikleri gibi tiroid fonksiyonlarını bozan ilaçlara ihtiyaçları olur (35).

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebekler (SGA): Normal kiloda doğan bebeklere göre daha düşük TSH ve T4 düzeyine sahiptir. Bunun nedeninin bozulmuş plasental perfüzyon, fetal hipoksemi, asidoz ve malnütrisyonu bağlı olabileceği düşünülmektedir (36).



Şekil 1: Term ve preterm bebeklerde postnatal ilk günlerdeki TSH, T4 ve T3 değerleri (36)

Primer KHT tanısı TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyi düşük olması ile konulur. sT4 düşüklüğüne rağmen TSH düşük veya normal görülüyorsa santral KHT'den şüphelenilmelidir, TRH verilerek TSH yanıtına bakılmalıdır. Ayrıca hasta diğer hipofiz hormonlarının salınımdaki bozukluk ve orta hat defektleri açısından da araştırılmalıdır. Prematüre bebeklerde hipofizer-hipotalamik aksın yeterince

olgunlaşmaması nedeniyle ilk haftalarda düşük T4 düzeylerine karşın TSH cevabında yeterli yükselmenin görülmediği tabloya ötiroid hipotiroksinemi denir. Prematüre bir hastada bu tablo saptandığında iki hafta sonra tiroid fonksiyon testleri yeniden değerlendirilmelidir (34,37).

2- Tiroglobulin: Tiroid bezi dokusunun varlığını gösterir. Dokuda depolanır ve dolaşımında bulunan miktarı düşüktür. TSH uyarısı ile dolaşımdaki miktarı artar. Aplazi, hipoplazi ve agenezi varlığında serum TGB düzeyi azalır. İyot eksikliği ve dishormonogenezde ise yüksek değerde bulunması tanısal önem taşır (13).

3-Antitiroid antikolar: Annede otoimmün tiroidit varlığında antitiroid peroksidaz veya anti-tiroglobulin antikolar bulunur. Bebeklerine transplasental geçen maternal TSH reseptör blokan antikolar (TRB-ab) geçmesi sonucu 1/100.000 oranında konjenital hipotiroidiye neden olabilir. Annede otoimmün tiroidit varlığında önceki çocuklarında konjenital hipotiroidi görüldüyse, gebelikte otoantikör ölçümü önerilmektedir (38,39).

4-İdrar iyot konsantrasyonu: İyot eksikliğinin ya da fazla alımın saptanmasında kullanılır. İdrar iyot düzeyinin 10 mcg/dl ile 20 mcg/dl arasında olmalıdır. 10 ile 5 mcg/dl arasındaki değer ile hafif, 5 ile 2 mcg/dl arasına orta, 2 mcg/dl altında ağır iyot eksikliği tanısı konur. 20 mcg/dl üzerinde olması ise fazla iyot alımını gösterir (40).

Görüntüleme yöntemleri:

1-Tiroid ultrasonografisi: Tiroid bezinin parankimi, yerleşim yeri ve boyutu tiroid ultrasonografisi (USG) ile belirlenebilir. USG ile her iki lobun hacmi (uzunluk x genişlik x kalınlık x f) ($f=\pi/6= 0,479$) formülü kullanılarak hesaplanır. Chanoine ve arkadaşları tarafından tiroid hacmi yenidoğanlarda ortalama 0.84 ± 0.38 ml olarak tespit edilmiştir (41). Noninvaziv ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle klinik pratikte görüntüleme için ilk tercihtir. Agenezi ve hipoplazi tanısında değerlidir. Deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Doppler USG ektopik tiroid dokusunu belirlemede USG'ye göre daha başarılı olduğu son yıllarda gündeme gelmiştir (42).

2-Tiroid sintigrafisi: Sintigrafi tiroid bezinin boyutunu ve yerini görüntülemeye ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme seçeneğidir ancak pahalı olması ve çekim için hazırlık gerektirmesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Tiroid bezi ektopisi, agenezisi, hemiagenezisi ve hipoplazisi görüntülenebilir. Sintigrafi için kullanılan izotoplar Teknesyum-99m (Tc99m) perteknetat ve iyot 123 (I-123)'tür. Ektopik tiroid bezi dokusunun belirlenmesinde sintigrafi, USG'ye göre daha değerlidir (43).

Tedavi başlanmadan önce, tedavi başlanmış vakalarda 5-7 gün içinde ya da TSH>30 mu/L iken sintigrafi çekilmesi önerilmektedir (44).

3-Kemik maturasyonu: Yenidoğanlarda kemik maturasyonu diz grafisinde proksimal tibia ve distal femur epifizlerine bakılarak değerlendirilir. Bakılan grafide maturasyonda gecikme olması intrauterin başlangıcı düşündürür, kötü prognoz belirtisidir ve hastalığın şiddetini belirler. Maturasyonda gecikme agenezi olgularında daha sık görülür (45).

Tarama programları:

Konjenital hipotiroidi tanısı genellikle klinik bulgu görülmeden laboratuvar ile konur. Erken tanı ve tedaviyle komplikasyonlar önlenir. Bu nedenlerle tarama programı önemli ve gereklidir. KHT tarama programı ülkemizde 25 Aralık 2006'da Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütülmeye başlanmış olup, çeşitli kurumlarla iş birliği ile yürütülmektedir (3).

Özel filtre kağıdına topuk kanı damlatılarak veya uygun test tüpüne kan alınarak yapılır. Filtre kağıdına alınan numune kuruması için oda ısısında bekletilmeli ve üzerine yabancı cisim değdirilmemelidir (2).

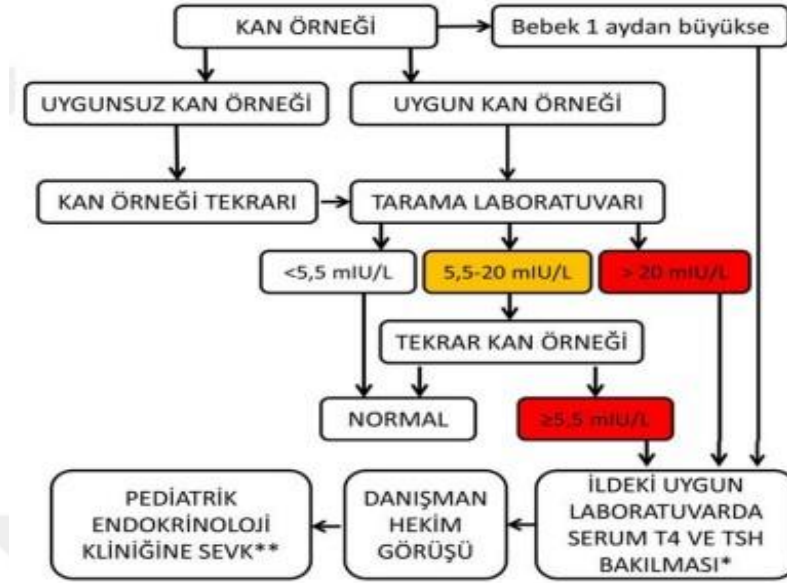
Konjenital hipotiroidi tarama programında 3 farklı yöntem mevcuttur. Bunlar;

- 1- Birincil TSH ölçümü: Primer KHT saptanması için en hassas yöntemdir. Öncelikle TSH gerekirse T4 bakılır. Dezavantajı gecikmiş TSH yüksekliğinin, santral ve tersiyer hipotiroidinin, hipertiroksineminin atlanabilmesidir. Dünya genelinde ve Türkiye'de kullanılan yöntemdir.
- 2- Birincil T4 ölçümü: Kanda öncelikle T4 düzeyine bakılır, gerekli görülürse TSH çalışılır. Subklinik hipotiroidili hastalar bu yöntemle atlanabilir.
- 3- TSH ve T4 birlikte ölçümü: Yalnızca TSH ve T4 ölçümü ile yapılan taramaların dezavantajlarını birlikte ölçüm ortadan kaldırır. Ancak fazla maliyetli oluşu nedeniyle tercih edilmemektedir (5).

Türkiye’de tarama programı 3. ya da 5. günde topuk kanından alınan TSH ölçümü ile yapılmaktadır. Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmayan bebeklerin 24-48 saat içinde taburculuğu olması nedeniyle ilk alınan topuk kanında TSH bakılamamaktadır.

Tarama sonuçları değerlendirilirken Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün hazırladığı KHT akış şeması kullanılır. Uygun koşullarda alınan kan örneğinde çalışılan $TSH < 5,5$ mIU/L bulunması normal olarak değerlendirilir. $5,5 < TSH < 20$ mIU/L arasındaki değerlerde yeniden kan örneği alınır. Alınan 2. numunede $TSH < 5,5$ mIU/L normal kabul edilir, $TSH > 5,5$ mIU/L bulunması halinde serum TSH ve T4 bakılması için hasta ildeki uygun merkezlere yönlendirilir. İlk alınan kan örneğinde $TSH > 20$ mIU/L bulunması halinde serum TSH ve T4 bakılması için yönlendirilir. Bakılan serum TSH ve T4’ünde patoloji saptanması durumunda pediatrik endokrinoloji kliniğine sevk edilir (46). Down sendromu, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi KHT riskinin yüksek olduğu bebeklerde ilk numune normal olsa bile 1014 günlükken taramanın tekrarlanması önerilir (5).

Konjenital Hipotiroidi (TSH) Akış Şeması



Şekil 2: Konjenital Hipotiroidi Taraması Akış Şeması (46)

1.3.6. Konjenital Hipotiroidi Tedavi, İzlem ve Prognoz

Konjenital hipotiroidiye hızlıca tanı koyup tedaviye başlamak (postnatal 2 hafta içinde), nörobilişsel gelişimin, lineer ve pubertal büyümenin korunması için gereklidir. Tarama sonuçlarında patoloji saptanan hastalardan doğrulama için serum TSH ve sT4 alınmalı, TSH yaşa göre referans aralıkların üzerinde, sT4 altında ise LT4 tedavisine vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Tedavide ilk amaç tiroid hormon miktarını hızla artırmak ve referans aralıklarında tutmaktır (4).

2021’de Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği tarafından yayınlanan KHT rehberinde yaklaşık olarak postnatal 2. haftada bakılan doğrulama testinde serum TSH konsantrasyonu 20 mIU/L üzerinde ise, sT4 normal olsa bile tedaviye başlanması önerilmiştir. Ek hastalığı olmayan yenidoğanlarda yaklaşık 21 günlükken bakılan serum TSH düzeyi 6-20 mIU/L arasında ve sT4 yaşa göre normal ise eski rehberlere göre tedavi başlanması önerilirken 2021’de yayınlanan KHT rehberinde yeni olarak tedavi başlamadan 1-2 hafta sonrasında kontrol tetkik görülerek tedavi ihtiyacının yeniden değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Ancak bu konuda henüz net bir görüş yoktur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (5).

TSH referans değerlerin altında, normal veya hafif yüksek, serum sT4 düşük ise santral KHT tanısı konur. Santral KHT tanısı konmuş yenidoğanlarda adrenal fonksiyonların sağlam olduğu gösterilmeden LT4 tedavisine başlanmamalıdır. Santral

adrenal yetmezlik varlığında glukokortikoid tedavisi uygulanmadan LT4 başlanması adrenal kriz indüksiyonuna neden olacaktır (47).

Serum TSH ve sT4 düzeylerinin bakılmadığı ülkelerde tarama testinde TSH düzeyi 40 mIU/L üzerinde ise LT4 tedavisine başlanmalıdır.

Tek başına LT4 tedavisinin günde 1 kez, her gün aynı saatte, oral yolla alınması önerilmektedir. Yetişkinlerin aksine bebek ve çocuklarda LT4 yemeklerle birlikte alınabilir, ancak bitkisel lifler ve soya proteininden kaçınılmalıdır. Başlangıç dozu eski rehberlerde 15 mcg/kg/g önerilirken artık konjenital hipotiroidinin derecesine göre düzenlenmiştir. Tedavi öncesi ağır KHT tanılı hastalara (sT4 <5 pmol/L, TSH yüksek) tedavi 10-15 mcg/kg/g dozunda başlanmalıdır. Hafif konjenital hipotiroidisi olan bebeklerde (sT4 > 10 pmol/L, TSH yüksek) ise hipertiroidi riskini azaltmak için daha düşük 5-10 mcg/kg/g dozda tedavi başlanmalıdır(5).

Tedavi izleminde tiroid hormon düzeyleri ölçümü, LT4 tedavisi alımından önce veya en az 4 saat sonra yapılmalıdır. İlk kontrol LT4 başlanması sonrası 1 ila 2 hafta arasında yapılmalıdır. Tiroid hormonları referans değerlerine ulaşana kadar 2 haftada bir klinik ve biyokimyasal kontrollere devam edilmelidir. 12 aya kadar 1 ila 3 ayda bir kontrollere çağırılmalıdır. 12 aydan 3 yaşa kadar kontrole çağırma sıklığı 2-4 aya artırılabilir. 3 yaş sonrası her 6 ila 12 ayda bir kontrol edilebilir (48).

Kalıcı KHT hastalarının ömür boyu tedavi almaları gerekmektedir. KHT'nin geçici olduğu düşünülen durumlarda 6 ay civarında 3 mcg/kg/gün'den daha düşük doz veya 2-3 yaşında düşük doz LT4 tedavisi kullanan hastalarda kesme denemesi yapılabileceği bildirilmiştir (5).

Prognozu belirleyen en önemli faktör tedaviye erken başlanmasıdır. İlk 3 ay içinde tanı konan hastaların IQ skorlarında belirgin artış mevcuttur. LT4 başlangıç düzeyinin yüksek başlandığı hastalarla düşük başlanan hastalar arasında IQ, nörofizyolojik gelişim açısından minör fark görülmesine rağmen, yüksek doz LT4 tedavisi alan hastaların anksiyeteye daha yatkın olduğu ve konsantrasyon problemleri görüldüğü bildirilmiştir. Tedaviye uyum da prognozu etkileyen önemli bir faktördür. Takipler sırasında 4 ve daha fazla sefer TSH>5 mIU/L saptanan hastaların okul başarısının geri olduğu görülmüştür (49).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği'nde Ocak 2014-Eylül 2021 tarihleri arasında KHT tanısı alan, toplam 289 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 31.03.2022 Tarihli ve B.10.1.THK.4.34.H.GP.0.01/105 sayılı onayı (Ek1) alındı.

2.1. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

Çocuk endokrinoloji kliniğimizde Ocak 2014-Eylül 2021 yılları arasında KHT tanısı alıp tedavi başlanmış, tedavi kesimi sonrası en az 6 ay takip edilmiş veya tedavisi hala devam eden, tiroid fonksiyon testleri takipleri süresince düzenli bakılmış, tiroid görüntülemeleri yapılmış hastalar hastanenin hasta kayıt sisteminden geriye dönük incelenerek çalışmaya alındı. Preterm (<37 hafta) ve term (37 hafta ve 42 hafta arası) doğan bebekler çalışmaya alındı. Ek hastalığı olan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

2.2. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLMEME ÖLÇÜTLERİ

Konjenital hipotiroidi tanısı almış fakat takibe gelmemiş hastalar, tedavi kesimi sonrası 6 aydan kısa süre geçen hastalar ve santral hipotiroidi tanılı hastalar çalışmaya alınmadı.

2.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın cinsiyeti, doğum tartısı, 6. 12. 24. aydaki tartıları, gestasyon haftaları, annede tiroid hastalığı olup olmadığı, son yaşları, ek hastalıkları hastane sisteminden bakılarak kayıt edildi. Kilo ölçümü 10 kg altındaki hastalar Charder marka MS 3500 model elektronik bebek tartısı ile, 10 kg üstündeki hastalar için Seca markalı 100 grama duyarlı dijital tartı ile ölçüldü.

2.4. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Hastaların topuk TSH'ları, ilk venöz TSH ve sT4, 6. 12. 24 36. ayda ve son bakılan venöz TSH ve sT4 düzeyleri kayıt edildi. Tiroid fonksiyon testleri hastalar açken, hastanemiz kan alma biriminde alınarak biyokimya laboratuvarımızda ölçüldü.

Hastaların tiroid fonksiyon testleri kemilüminesan immünometrik yöntem (Architect i4000, Abbott Laboratories Diagnosis Division, IL, ABD) kullanılarak tespit edildi. Serum TSH konsantrasyonları için referans aralığı 0,35-4,94 mIU/L ve sT4 konsantrasyonları için referans 0,78-1,31 ng/dl kabul edildi. Topuk TSH düzeyleri Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü sisteminden geriye dönük taranarak öğrenildi. Uygun koşullarda alınarak özel filtre kağıdına emdirilen, birincil TSH yöntemi ile çalışılan topuk TSH değerinin 5.5 mIU/L üzerinde olması patolojik kabul edildi (46).

Tablo 2: Değerlendirilen laboratuvar parametreleri

Topuk Tiroid Stimulan Hormonu (Topuk TSH) (mIU/L)
Tiroid Stimulan Hormon (TSH) (mIU/L)
Serbest Tetraiyodotironin (sT4) (ng/dl)

2.5. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroid usg, hastanemiz radyoloji kliniğinde deneyimli radyologlarımız tarafından, 12-15 MHz lineer proba, Sony marka ultrason cihazıyla yapıldı. Tiroid volümü ve SDS'si Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği tarafından oluşturulan program (CHILD METRICS) kullanılarak hesaplandı (50). Tiroid volümü CHILD METRICS kullanılarak (Tiroid volümü= derinlik x uzunluk x genişlik x p/6) formülü ile hesaplandı ve yaşa göre kıyaslandı (51). Tiroid SDS değeri -2 SDS altında olanlar hipoplazik, -2 SDS ve 2 SDS arasında olanlar normal boyutlu, 2 SDS üzerinde olanlar hiperplazik olarak kabul edildi.

2.6. HASTA GRUPLARI

Hastalarımız kalıcı KHT ve geçici KHT olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Kalıcı KHT grubunu: 1. Tiroid görüntüleme ile ektopik, agenezik, hemiaenezik, hipoplazik tiroidi olan hastalar, 2. LT4 tedavisi kesildiğinde TSH 'nın 10 'un üzerine çıktığı ve tekrar ilaç başlanması gereken hastalar, 3. Takip sürecinde LT4 dozunu artırma ihtiyacı veya TSH da yükselme olan hastalar oluşturdu. Geçici KHT grubunu ise yenidoğan döneminde LT4 tedavisi başlanmış fakat takip sürecinde tedavisi kesilmiş, yeniden başlanma gereksinimi olmamış ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonra normal TSH ve sT4 düzeyine sahip hastalar oluşturdu.

2.7. TEDAVİ DEĞERLENDİRMESİ

Hastalarımıza ilk başlanan LT4 dozu mcg/kg/gün cinsinden kayıt edildi. Takipte 6., 12., 24. aylarda kullanılan ve kesme anı LT4 dozu mcg/kg/gün birimi ile kayıt edildi.

2.8. POWER ANALİZİ

Örnekleme büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β =II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d=0.28$) gözleneceği varsayılarak, 1. Grup için en az 143 2. grup için de en az 143 örneklem sayısı toplam 288 olması gerektiği saptanmıştır.

2.9. İSTATİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılmayan sürekli değişkenler medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton Exact test ile incelenmiş ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. İki grubun parametrik olmayan karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hastalarda levotiroksin dozları ve TSH değerlerinin geçici hipotiroidiyi tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları eğri altında kalan alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve özgüllük değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur.

Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın 146'sı (%50,5) erkek, 143'ü (%49,5) kız hastalar oluşturdu. Doğum ağırlığı 2500 gram ve altında olanların oranı %19,4, 2500 gramın üzerinde olanların oranı %80,6, ortanca doğum ağırlığı ise 3100 gram olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların ortanca gestasyonel haftaları 38(37-39), tedavi yaşları 15(10-23) gün, tedavi süreleri 30(12-60) ay, tedavi kesme yaşları 19,91(6-27) ay, L tiroksin başlangıç dozu 9,6(7,8-12,5) ve son yaşları 60(39-76) ay olarak hesaplanmıştır. 179 (%61,9) hastada tedavi kesilmiştir ve tedavi kesme anı dozu ortanca değeri 2,1(1,25-2,5) mg/kg olarak hesaplanmıştır. Hastaların %12,1'inde uzamış sarılık gözlenmiştir ve %21,1'inin annesinde tiroid hastalığı olduğu bilinmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	n	n(%) / Medyan (IQR)
Cinsiyet	289	
Erkek		146(50,5)
Kadın		143(49,5)
Doğum ağırlığı (gram)	289	3100(2720-3490)
≤2500 gram		56(19,4)
>2500 gram		233(80,6)
Gestasyonel hafta	289	38(37-39)
Tedavi yaşı (gün)	289	15(10-23)
Tedavi süresi (ay)	289	30(12-60)
Tedavi kesme yaşı (ay)	179	19,91(6-27)
LT4 başlangıç dozu	289	9,6(7,8-12,5)
Son yaş (ay)	289	60(39-76)
Kesme	289	
Yok		110(38,1)
Var		179(61,9)
Kesme anı dozu (mg/kg)	179	2,1(1,25-2,5)
Uzamış sarılık	289	
Yok		254(87,9)
Var		35(12,1)
Annede tiroid hastalığı	289	

Yok	228(78,9)
Var	61(21,1)

Tüm hastaların 110'unda (%38) kalıcı, 179'unda (%62) geçici hipotiroidi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Hipotiroidi tipi

Tablo 4'de hastalardaki ek hastalık varlığı ve bu hastalıkların dağılımı sunulmuştur. 203 hastanın (%70,2) ek hastalığı bulunmamaktadır. Prematüre bebek oranı %16,6, Down Sendromlu çocuk oranı %7,3, serebral palsili çocuk oranı ise %2,1'dir. Bunların dışında 3 hastada hidrosefali, 2 hastada psöriyazis ve 1'er hastada ise epilepsi, FMF, Diamond Blackfan anemisi, raşitizm, obezite, Herediter Sferositoz olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4: Ek hastalıklar

Değişkenler	n(%)
Ek hastalıklar (n=289)	
Yok	203(70,2)
Prematüre	48(16,6)
Down Sendromu	21(7,3)
CP	6(2,1)
Epilepsi	1(0,3)
FMF	1(0,3)
Diamond Blackfan	1(0,3)
Raşitizm	1(0,3)
Obezite	1(0,3)

Hidrocefali	3(1)
Psöriyazis	2(0,7)
Hereditör Sferositoz	1(0,3)

Tablo 5’te hastaların farklı zamanlarda bakılan laboratuvar değerleri gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ortanca topuk TSH değeri 12,09 mIU/L, TSH değeri 50 mIU/L, T4 değeri 0,76, 6. ay doz 3,5 mg/kg, 6. ay TSH 2,2 mIU/L, 6. ay sT4 0,76, 12. ay doz 2,5 mg/kg, 12. ay TSH 2,6 mIU/L, 12. ay sT4 1,13 ng/dl, 24. ay doz 2 mg/kg, 24. ay TSH 3,14 mIU/L, 24. ay sT4 1,13 ng/dl, son doz 2 mg/kg, son TSH 3,6 mIU/L, son sT4 1,23 ng/dl, 36. ay TSH 3,5 mIU/L, 36. ay sT4 1,17 ng/dl olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5: Laboratuvar parametreleri ve takip süreci

Değişkenler	n	Medyan (IQR)
Topuk TSH (mIU/L)	261	12,09(6,4-35)
Mean(min-maks)		27,4 (5,4-105)
TSH (uIU/ml)	289	50(23-90)
Mean(min-maks)		86,04(10,7-500)
T4 (ng/dl)	284	0,76(0,53-0,92)
6. ay doz (mg/kg)	246	3,5(2,8-5)
6. ay TSH (uIU/ml)	289	2,2(0,95-4,51)
6. ay sT4 (ng/dl)	288	1,15(1,01-1,3)
12. ay doz (mg/kg)	214	2,5(2-3)
12. ay TSH (uIU/ml)	287	2,6(1,5-4,2)
12. ay sT4 (ng/dl)	287	1,13(1,03-1,28)
24. ay doz (mg/kg)	165	2(1,8-2,8)
24. ay TSH (uIU/ml)	270	3,14(2,24-4,64)
24. ay sT4 (ng/dl)	270	1,13(1,04-1,29)
Son doz (mg/kg)	288	2(1,38-2,7)

Son TSH (uIU/ml)	289	3,6(2,4-4,69)
Son sT4 (ng/dl)	289	1,23(1,1-1,42)
36. ay TSH (uIU/ml)	187	3,5(2,25-4,9)
36. ay sT4 (ng/dl)	187	1,17(1,04-1,35)

USG bulguları analiz edildiğinde tiroid bezi ortanca USG boyutunun 0,71(0,44-0,95), SDS değerinin ise -0,38(-1,09-0,17) olduğu görülmektedir. USG sonucu normal olan 232 (%80,3), normal olmayan 57 (%19,7) hasta bulunmaktadır. Anormal USG bulguları sıklık sırasına göre şu şekildedir; agenezi, hipoplazi, hiperplazi, sağ agenezi, sol agenezi, ektopi (Tablo 6).

Tablo 6: Ultrason bulguları

Değişkenler	n	n(%) / Medyan (IQR)
USG boyut	282	0,71(0,44-0,95)
SDS	251	-0,38(-1,09-0,17)
USG normal	289	
Normal		232(80,3)
Normal değil		57(19,7)
Anormal USG bulguları		
Agenezi	57	27(47,4)
Sağ agenezi	57	2(3,5)
Sol agenezi	57	2(3,5)
Ektopi	57	2(3,5)
Hipoplazi	57	15(26,3)
Hiperplazi	57	7(12,3)

Hastalardaki hipotiroidi tipi demografik özelliklere göre analiz edildiğinde L tiroksin başlangıç dozunun kalıcı hipotiroidisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu (8,3 ve 12; $p < 0,001$) tespit edilmiştir. Bunların dışında cinsiyet ($p = 0,268$), doğum ağırlığı ($p = 0,274$), gestasyonel hafta ($p = 0,229$), tedavi yaşı ($p = 0,577$), uzamış

sarılık varlığı (p=0,760), annede tiroid hastalığı olması durumu (p=0,339) geçici ve kalıcı hipotiroidisi olan hastalarda istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Hipotiroidi tipine göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler, Medyan (IQR)	Hipotiroidi tipi		p
	Geçici (n=179)	Kalıcı (n=110)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	95(53,1)	51(46,4)	0,268
Kız	84(46,9)	59(53,6)	
Doğum ağırlığı (gram)	3090(2600-3500)	3100(2900-3490)	0,274
≤2500 gram	40(22,3)	16(14,5)	0,140
>2500 gram	139(77,7)	94(85,5)	
Gestasyonel hafta	38(37-39)	38,5(37-40)	0,229
Tedavi yaşı (gün)	15(10-24)	15,5(9-23)	0,577
Tedavi kesme yaşı (ay)	16(6-27)	-	-
LT4 başlangıç dozu	8,3(7-10,8)	12(9,3-14)	<0,001
Kesme anı dozu (mg/kg)	1,9(1,25-2,5)	-	-
Sarılık varlığı			
Yok	156(87,2)	98(89,1)	0,760
Var	23(12,8)	12(10,9)	
Annede tiroid hastalığı, n (%)			
Yok	138(77,1)	90(81,8)	0,339
Var	41(22,9)	20(18,2)	

Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Mann Whitney U testi.

Ek hastalık varlığı ve var olan ek hastalıklar hipotiroidi tipine göre analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,002). Farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmesinde farkın Down sendromu olan çocuklardan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Geçici hipotiroidisi olan hastaların %3,4'ünde kalıcı hipotiroidisi olan hastaların %13,6'sında Down sendromu bulunmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Hipotiroidi tipine göre ek hastalıklar

Değişkenler, n (%)	Hipotiroidi tipi		p
	Geçici (n=179)	Kalıcı (n=110)	
Ek hastalıklar (n=289)			
Yok	131(73,2)a	72(65,5)a	0,002
Prematüre	33(18,4)a	15(13,6)a	
Down Sendromu	6(3,4)a	15(13,6)b	
CP	2(1,1)a	4(3,6)a	
Epilepsi	0(0)a	1(0,9)a	
FMF	1(0,6)a	0(0)a	
Diamond Blackfann	1(0,6)a	0(0)a	
Raşitizm	1(0,6)a	0(0)a	
Obezite	1(0,6)a	0(0)a	
Hidrocefali	3(1,7)a	0(0)a	
Psöriyazis	0(0)a	2(1,8)a	
Hereditör Sferositoz	0(0)a	1(0,9)a	

Ki kare Fisher's Freeman Halton Exact test.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Kalıcı hipotiroidisi olan hastaların topuk TSH (8,64 ve 35; $p<0,001$), TSH (35 ve 82; $p<0,001$), 6. ay TSH (1,9 ve 2,8; $p=0,001$), 12. ay TSH (2,25 ve 3,9; $p<0,001$), 24. ay TSH (2,8 ve 4,25; $p<0,001$), son TSH (3,4 ve 4,25; $p=0,001$) ve 36. ay TSH (3,4

ve 4; p=0,001) değerleri geçici hipotiroidisi olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Kalıcı hipotiroidisi olan hastaların T4 değerleri 0,6(0,4-0,9) iken geçici hipotiroidisi olan hastaların 0,8'dir (0,6-0,97) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Son doz sT4 değeri kalıcı hipotiroidisi olanlarda 1,32(1,2-1,55) geçici hipotiroidisi olanlarda 1,19(1,03-1,35) olarak hesaplanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). 36. ay sT4 değeri de kalıcı hipotiroidisi olanlarda 1,21(1,06-1,39) geçici hipotiroidisi olanlarda 1,11(1,02-1,3) olarak hesaplanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035).

Kalıcı hipotiroidisi olan hastaların 6. ay doz (3 ve 5; p<0,001), 12. Ay doz (2 ve 2,8; p<0,001), 24. Ay doz (1,9 ve 2,5; p<0,001), son doz (1,88 ve 2; p=0,001) değerleri geçici hipotiroidisi olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Hipotiroidi tipine göre laboratuvar parametreleri ve takip süreci

Değişkenler, Medyan (IQR)	n _g /n _k	Hipotiroidi tipi		p
		Geçici	Kalıcı	
Topuk TSH (mIU/L)	154/107	8,64(6,1-17,5)	35(10,51-75)	<0,001
İlk venöz TSH (uIU/ml)	179/110	35(22-62)	82(33,4-100)	<0,001
İlk venöz sT4	177/107	0,8(0,6-0,97)	0,6(0,4-0,9)	<0,001
6. ay doz (mg/kg)	136/110	3(2,4-3,5)	5(4-5,6)	<0,001
6. ay TSH (uIU/ml)	179/110	1,9(0,9-3,78)	2,8(1,32-8)	0,001
6. ay sT4	178/110	1,17(1-1,3)	1,12(1,02-1,36)	0,915
12. ay doz (mg/kg)	106/108	2(1,6-2,5)	2,8(2,5-3,65)	<0,001
12. ay TSH (uIU/ml)	178/109	2,25(1,4-3,4)	3,9(1,8-6,3)	<0,001
12. ay sT4 (ng/dl)	178/109	1,1(1,05-1,25)	1,15(1,02-1,3)	0,598
24. ay doz (mg/kg)	61/104	1,9(1,38-2)	2,5(2-3,1)	<0,001
24. ay TSH (uIU/ml)	162/108	2,8(2,11-3,7)	4,25(2,36-8,25)	<0,001
24. ay sT4 (ng/dl)	162/108	1,1(1,03-1,28)	1,19(1,07-1,32)	0,066
Son doz (mg/kg)	178/110	1,88(1,25-2,5)	2(1,6-3,1)	0,001
Son TSH (uIU/ml)	179/110	3,4(2,4-4,38)	4,25(2,47-6,6)	0,001
Son sT4 (ng/dl)	179/110	1,19(1,03-1,35)	1,32(1,2-1,55)	<0,001

36. ay TSH (uIU/ml)	92/95	3,4(2,28-4,3)	4(2,2-6,45)	0,048
36. ay sT4 (ng/dl)	92/95	1,11(1,02-1,3)	1,21(1,06-1,39)	0,035

Mann Whitney U test . g: geçici, k: kalıcı

Hastaların hipotiroidi tiplerine göre USG bulguları analiz edilmiş ve analiz bulguları tablo 9 ile gösterilmiştir. USG boyutu geçici hipotiroidisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek (0,74 ve 0,48; $p < 0,001$) ve SDS değeri kalıcı hipotiroidisi olanlarda anlamlı olarak daha düşük (-0,3 ve -0,79; $p = 0,008$) bulunmuştur. Geçici hipotiroidisi olan hastaların %2,2'sinin kalıcı hipotiroidisi olan hastaların ise %48,2'sinin tiroid USG'si normal değildir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Geçici hipotiroidisi olan 2 hastanın USG'sinde hiperplazi gözlenir iken diğer anormal USG bulgularının tamamı kalıcı hipotiroidisi olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Hipotiroidi tipine göre USG bulguları

Değişkenler	ng/n _k	Hipotiroidi tipi		p
		Geçici	Kalıcı	
USG boyut, Medyan(IQR)	174/108	0,74(0,57-0,94)	0,48(0-1,03)	<0,001
SDS, Medyan (IQR)	174/77	-0,3(-0,8-0,1)	-0,79(-1,76-0,38)	0,008
USG normal, n (%)	179/110			
Normal		175(97,8)	57(51,8)	<0,001
Normal değil		4(2,2)	53(48,2)	
Anormal USG bulguları, n (%)				
Agenezi	4/53	0(0)	27(50,9)	0,114
Sağ agenezi	4/53	0(0)	2(3,8)	0,999
Sol agenezi	4/53	0(0)	2(3,8)	0,999
Ektopi	4/53	0(0)	2(3,8)	0,999
Hipoplazi	4/53	0(0)	15(28,3)	0,564
Hiperplazi	4/53	2(50)	5(9,4)	0,070

Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, Mann Whitney U test

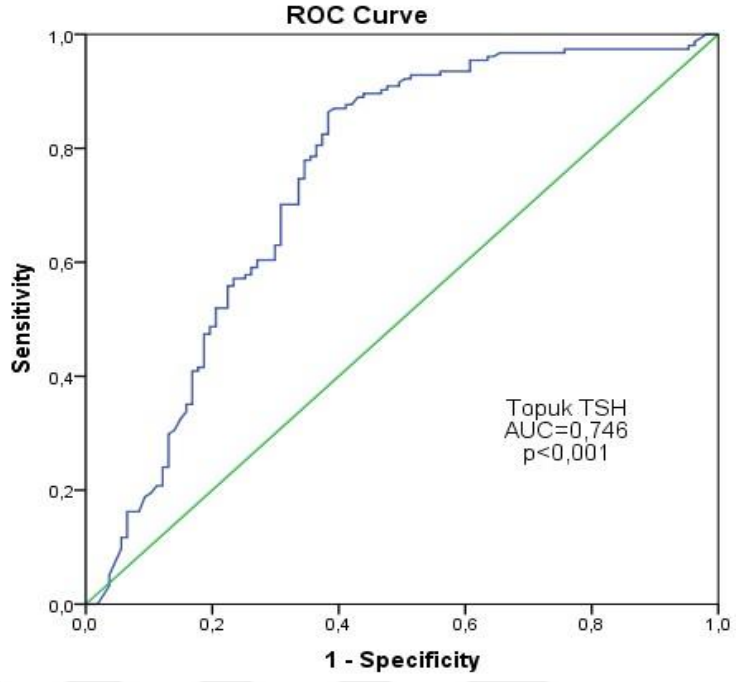
Hastalarda LT4 dozları ve laboratuvar parametrelerinin geçici hipotiroidiyi tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve elde edilen bulgular tablo 9'da verilmiştir. Topuk TSH (AUC=0,746 [%95 GA:

0,6810,8111]; $p < 0,001$; Şekil 1), TSH (AUC=0,694 [%95 GA: 0,627-0,762]; $p < 0,001$; Şekil 2), LT4 başlangıç dozu (AUC=0,730 [%95 GA: 0,672-0,788]; $p < 0,001$; Şekil 3), LT4 6. ay dozu (AUC=0,908 [%95 GA: 0,870-0,946]; $p < 0,001$; Şekil 4), 6. ay TSH (AUC=0,616 [%95 GA: 0,544-0,688]; $p = 0,001$; Şekil 5), LT4 12. Ay dozu (AUC=0,821 [%95 GA: 0,767-0,875]; $p < 0,001$; Şekil 6), 12. ay TSH (AUC=0,652 [%95 GA: 0,581-0,723]; $p < 0,001$; Şekil 7) geçici hipotiroidi için ayırt edici faktör olarak belirlenmiştir. Topuk TSH için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri $< 23,11$ (Duyarlılık: %86,4 ve Seçicilik: %61,7), TSH için $< 64,58$ (Duyarlılık: %76,5 ve Seçicilik: %62,7), LT4 başlangıç dozu için $< 9,8$ (Duyarlılık: %65,4 ve Seçicilik: %72,7), LT4 6. ay dozu için $< 3,65$ (Duyarlılık: %84,6 ve Seçicilik: %82,7), 6. ay TSH için $< 4,63$ (Duyarlılık: %85,5 ve Seçicilik: %40,9), LT4 12. ay dozu için $< 2,15$ (Duyarlılık: %54,7 ve Seçicilik: %90,7), 12. Ay TSH için $< 4,02$ (Duyarlılık: %85,4 ve Seçicilik: %49,5) olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

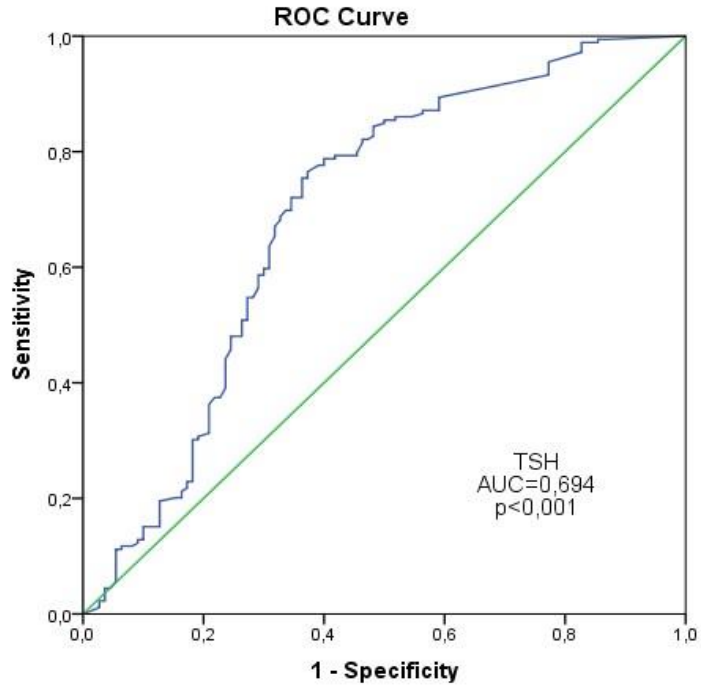
Tablo 11: Levotiroksin dozları ve laboratuvar parametrelerinin geçici hipotiroidiyi gösteren performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Topuk TSH	0,746(0,681-0,811)	<0,001	$< 23,11$	86,4	61,7
TSH	0,694(0,627-0,762)	<0,001	$< 64,58$	76,5	62,7
LT4 başlangıç dozu	0,730(0,672-0,788)	<0,001	$< 9,8$	65,4	72,7
LT4 6. ay dozu	0,908(0,870-0,946)	<0,001	$< 3,65$	84,6	82,7
6. ay TSH	0,616(0,544-0,688)	0,001	$< 4,63$	85,5	40,9
6. ay sT4	0,504(0,434-0,574)	0,915	$< 1,01$	28,1	77,3
LT4 12. ay dozu	0,821(0,767-0,875)	<0,001	$< 2,15$	54,7	90,7
12. ay TSH	0,652(0,581-0,723)	<0,001	$< 4,02$	85,4	49,5
12. ay sT4	0,519(0,447-0,590)	0,598	$< 1,24$	73,6	35,8

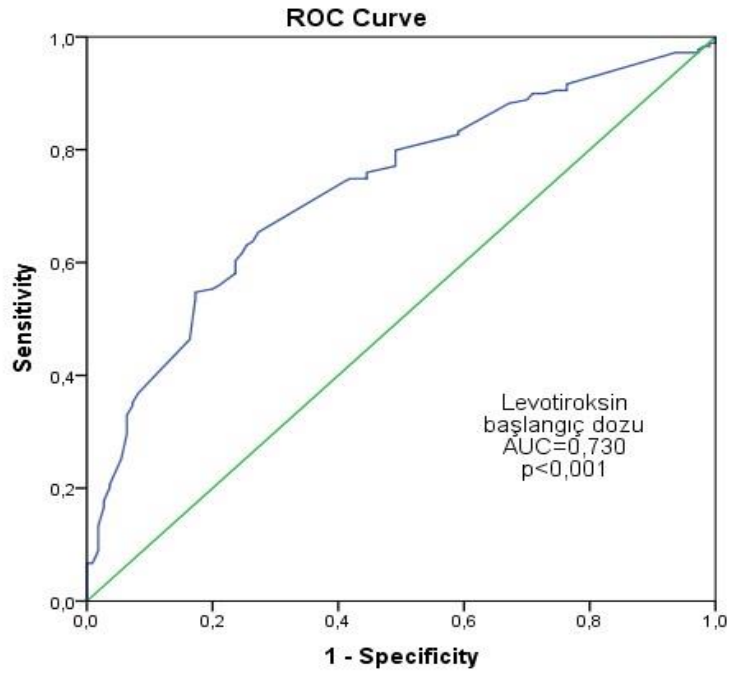
AUC; area under curve, GA; güven aralığı



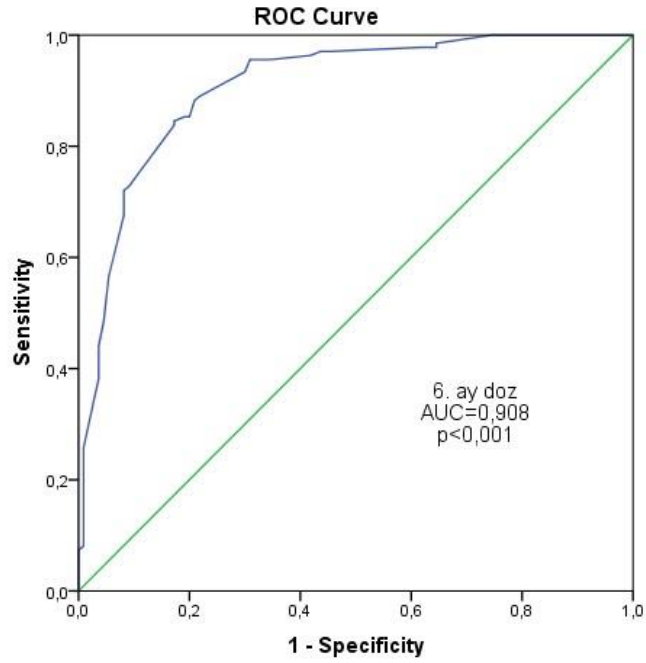
Şekil 4: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde topuk TSH değeri için ROC eğrisi



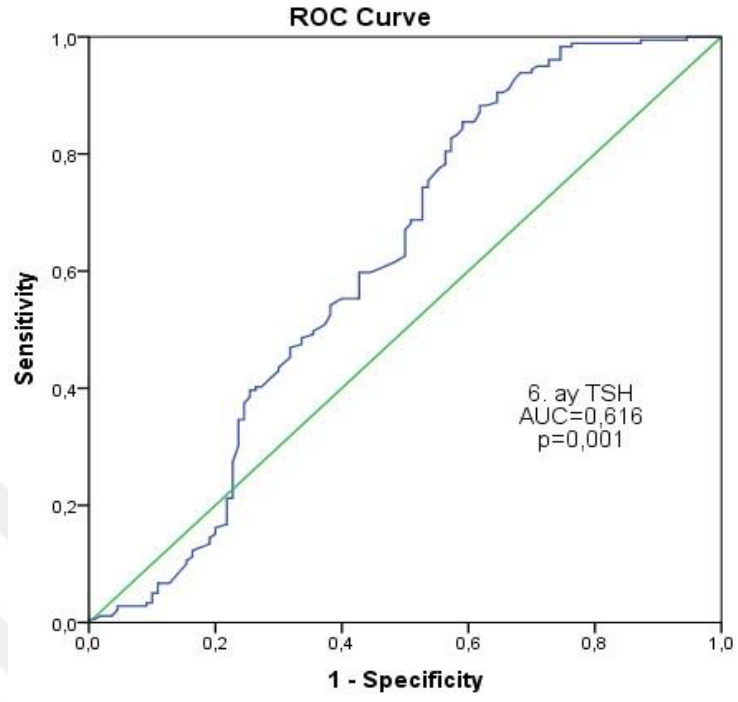
Şekil 5: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde TSH değeri için ROC eğrisi



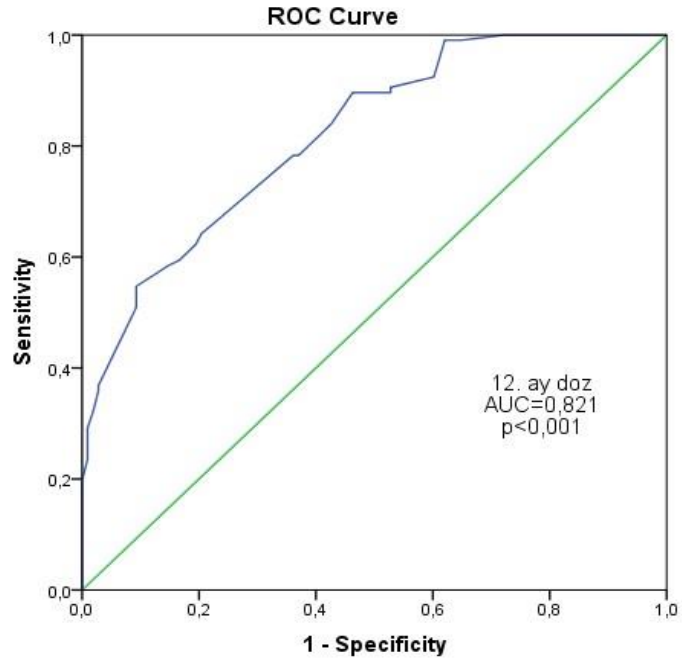
Şekil 6: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde LT4 başlangıç dozu için ROC eğrisi



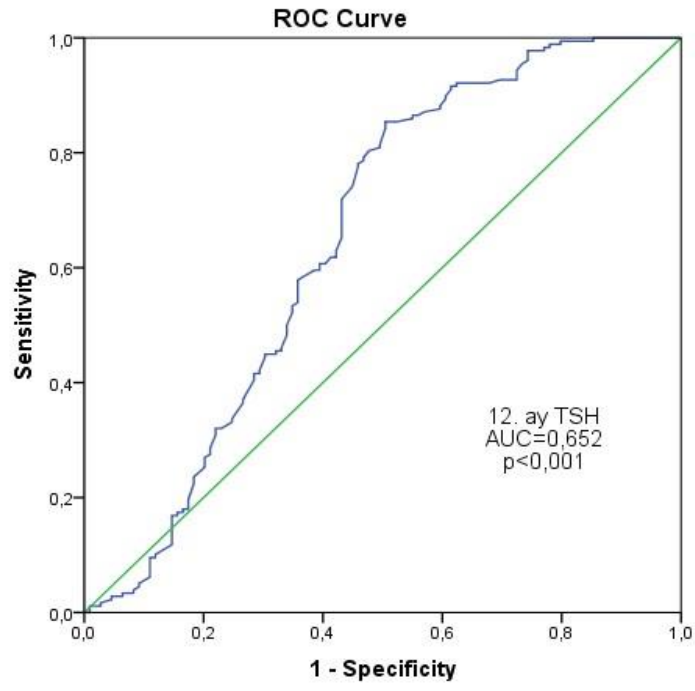
Şekil 7: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 6. ay LT4 dozu için ROC eğrisi



Şekil 8: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 6. ay TSH değeri için ROC eğrisi



Şekil 9: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 12. ay LT4 dozu için ROC eğrisi



Şekil 10: Geçici hipotiroidinin belirlenmesinde 12. ay TSH değeri için ROC eğrisi

4. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, kalıcı veya geçici olabilir.. Özellikle tarama programları sonrası geçici hipotiroidi hastaları, tüm KHT hastalarının yarısından fazlasını oluşturmaya başlamıştır. Tedavi süresini belirlemede bu sınıflama önemli rol oynar (2). Çalışmamızda bu ayırımı öneme sahip olan klinik ve laboratuvar parametreleri irdelendiğinde topuk TSH için cut-off <23,1 mUI/L (sensitivite %86, spesifite %61), ilk venöz TSH değeri için cut-off <64,5 uIU/L (sensitivite 76,5, spesifite %62,7), başlangıç LT4 dozu için cut-off <9,8 mcg/kg/g (sensitivite %65,4, spesifite %72,7), 6. ay LT4 dozu için cut-off <3,6 mcg/kg/g (sensitivite %84,6, spesifite %82,7), ve birinci yıl LT4 dozu için cut-off <2,1 mcg/kg/g (sensitivite %54,7, spesifite %90,7) olması geçici KHT göstermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Hastalarımız cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında kız ve erkek cinsiyet oranı 1/1,03 bulunmuş, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde KHT oranının kızlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (52). Türkiye’de Anık ve ark.’nın Aydın’da yaptığı çalışmada da kız ve erkek cinsiyet arasında KHT görülme sıklığında fark saptanmamıştır (53). Edirne’de Bezen ve ark.’nın yaptığı çalışmada kız/erkek oranı bizim çalışmamıza benzer olarak 1/1,1 saptanmıştır (27). Aguiar ve ark. yaptıkları çalışmada geçici KHT tanılı hastalarda kız/erkek cinsiyet oranını 1/5 bulmuşlardır (54). Çalışmamızda erkek hasta sayısının literatürden farklı olarak kız hasta sayısına eşit olmasının oran olarak geçici KHT tanısı alan hastalarımızın fazla olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında düşük doğum ağırlığının konjenital hipotiroidi riskini arttırdığı ifade edilmiştir (55). Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama doğum tartısı 3100 gr. (2720-3490) bulundu. 56 hastamızın doğum ağırlığı ≤2500 gram iken, 233 hastamızın >2500 gram görülmüştür. 2500 gram altı hastalarımızın %71’inde geçici KHT saptanırken %29’unda kalıcı KHT saptanmıştır ve bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer olarak Kara ve ark. da geçici ve kalıcı KHT sıklığı arasında doğum kilosuna göre anlamlı farklılık bulmamışlardır (17).

Tedaviye başlanma ve ortalama tanı yaşı çalışmamızda 15(10-23) gün olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 2008 yılında ortalama tanı yaşı 19,2 gün bulunmuş iken, 2017 yılında yapılan bir çalışmada 16,6 gün bulunmuştur (3,27). Türkiye’de tarama programı uygulanmaya başlaması ile tanı ve tedavi yaşında yıllar

içinde düşüş gözlenmiştir. Bizim çalışmamız da bu verileri desteklemektedir. KHT tedavi başlangıç yaşının ideal süresi (≤ 14 gün) olarak belirtilmiştir (56). Çalışmamız literatür ile karşılaştırınca bu hedefe en yakın çalışmalardan biridir. KHT’de erken tanı ve tedaviye başlamanın nörogelişimsel süreç üzerindeki önemli etkileri nedeniyle yıllar içerisinde tanı ve tedaviye başlama yaşındaki düşüş önemli bir veridir.

Yenidoğanlarda uzamış sarılığın en önemli nedenlerinden biri KHT’dir (57). Hastalarımızın %12,1’ inde uzamış sarılık saptanmıştır. Şıklar ve ark. yaptıkları çalışmada KHT tanılı hastalarda uzamış sarılık insidansını %39 bulmuşlardır (58). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada Darcan ve ark. KHT tanılı hastalarının %21,9’unun başvuru nedeninin uzamış sarılık olduğunu göstermiştir (59). Bizim çalışmamızda literatüre göre daha az sayıda hastada uzamış sarılık görülmesinin nedeninin çalışmanın retrospektif olması ve veri eksikliği nedeniyle tüm hastaların tespit edilememiş olabileceği düşünülmüştür.

Maternal ve neonatal iyot eksikliği ya da iyot yüklenmesi, anneden bebeğe transplental geçen TSH reseptör blokaj antikorları, maternal antitiroid ilaç kullanımının KHT’ye neden olabileceği bilinmektedir (2). Çalışmamızda hastaların %21,1’inde annede tiroid hastalığı saptandı. Anık ve ark. 2020 yılında Aydın’da yaptıkları çalışmada geçici ve kalıcı KHT grupları arasında maternal tiroid hastalığı açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (53). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak geçici ve kalıcı KHT arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmalarda kalıcı ve geçici KHT oranı farklılıklar göstermektedir. Tarama testlerinin yaygınlaşması sonrası geçici KHT sıklığında artış olduğu bilinmektedir (5). Çalışmamızda tüm hastaların 179’unda (%62) geçici, 110’unda (%38) kalıcı KHT olduğu tespit edilmiştir. Anık ve ark. 63 hasta ile Aydın’da yaptıkları çalışmada geçici KHT oranını %75, Bezen ve ark. ise Trakya’da 48 hasta ile yürüttükleri çalışmada geçici KHT oranını %52,1 olarak bildirmişlerdir (27,53). Diyarbakır’da Yanmaz ve ark. ‘nın 106 hasta ile yaptıkları çalışmada ise hastaların %58,5’unda geçici, %41,5’ unda kalıcı KHT saptanmıştır (15). Kara ve ark. orta Karadeniz bölgesinde 122 hasta ile yaptıkları çalışmada geçici KHT oranı %52 saptanmıştır (17). Çalışmalar arasındaki farklılıkların bölgesel etkiler ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ile ilgili olabileceği düşünüldü. Dünyaya bakıldığında İran’da Ordoorkhani ve ark. yaptıkları çalışmada %29 oranında geçici, %71 oranında kalıcı KHT saptanmışken, Çin’de Zhou ve ark.’nın yaptıkları çalışmada %53 oranında geçici, %47 oranında kalıcı KHT saptanmışlardır (60,61). Hem tarama programları farklılığı hem de bölgesel

değişiklikler nedeniyle dünyadaki geçici ve kalıcı KHT sıklığı büyük farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda 203 hastanın (%70,2) ek hastalığı bulunmamaktadır. Kalan 86 hastanın (%29,8) KHT'ye ek hastalıkları bulunmaktadır. En sık prematürite (%16,6), Down Sendromu (%7,3), Serebral Palsi (%2,1) eşlik etmekteydi. Prematüre doğan bebeklerde hipotalamo-hipofizer aksın yeterince gelişmemiş olması nedeniyle KHT riskinin arttığı belirtilmiştir. Kaluarachchi ve ark. Wisconsin'de 3137 prematüre ile yaptıkları kohort çalışmasında 32 hafta altında 49 hastada konjenital hipotiroidizm saptamış ve 32 hafta altı prematürelere KHT insidansını %1,56 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada 32-36 hafta arasında doğan prematürelere ise KHT sıklığını 1/579 olarak belirtmişlerdir. Hastaların prognozuna bakıldığında %23'ünde kalıcı KHT, %77'sinde geçici KHT saptanmıştır (62). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %16,6'sı prematüreydi. Prematüre hastalarımızın %31,25'inde kalıcı, %68,75'inde geçici KHT saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda KHT'ye en sık eşlik eden hastalık Down Sendromu'ydu ve 21 hastamızda Down Sendromu mevcuttu. Down Sendromu'nda genel nüfusa göre KHT prevalansının daha yüksek olduğu kabul edilmektedir ve tarama testinde TSH değeri normal çıkan hastalarda yanlış negatifliği ekarte etmek için ikinci bir tarama testi yapılması önerilmektedir (63). Fort ve ark.'nın Down Sendromu tanılı hastalarla yaptıkları çalışmalarında KHT insidansını sağlıklı popülasyona göre 28 kat yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada hastaların %70'inde kalıcı KHT, %26 'sında geçici KHT saptanmıştır (64). Unuçak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise Down Sendromu tanılı hastaların %67,1'inde kalıcı KHT saptanırken %32,9'unda geçici hipotiroidi saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda da literatürdeki oranlara benzer olarak Down sendromu tanılı hastalarımızın %28,5'unda geçici KHT tespit edilirken, %71,5'unda kalıcı KHT saptanmıştır ve kalıcı KHT oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Down Sendromu tanılı hastalarda KHT açısından dikkatli olunmalı ve sıkı takip edilmeli, kalıcı KHT riskinin yüksek olduğu bilinmelidir.

Konjenital hipotiroidi nedenlerinin %85'ini tiroid disgenezisi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis oluşturur (66). KHT'de kolay uygulanması, noninvaziv ve güvenilir olması nedeniyle ilk seçilen görüntüleme yöntemi tiroid USG'dir (67). Ancak sintigrafi ektopik tiroidi göstermede USG'ye göre daha başarılıdır (68). Yenidoğan normal tiroid volümü Chanoine ve ark. tarafından (0.83 ± 0.38) ml olarak saptanmıştır. Yenidoğanlarda 10. persantil değeri 0,44 ml

olarak belirlenmiş altında olan tiroid volümleri hipoplazi, 97. persantil değeri 1,5 ml olarak belirlenmiş olup üstündeki değerler hiperplazi olarak değerlendirilir (69). Tarafımızca tiroid volümü değerlendirilirken bu ölçütler kıstas alınmıştır. Hastalarımızın tiroid volümü USG ile değerlendirilmiş ortalama tiroid volümü 0,71(0,44-0,95) ml bulunmuştur. Hastalarımızın, geçici hipotiroidisi olanlarda ortalama 0,74 ml, kalıcı hipotiroidisi olanlarda ortalama 0,48 ml bulunmuş, geçici KHT hastalarında tiroid volümü anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Child Metrics uygulamasından SDS hesaplanmış olup ortalama tiroid SDS -0,38(-1,09-0,17) ölçülmüştür. SDS değeri geçici hipotiroidisi olanlarda ortalama -0,79 SDS bulunmuş, kalıcı hipotiroidisi olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük -0,3 SDS saptanmıştır ($p=0,008$). Tiroid USG volümü ve SDS'nin bu veriler doğrultusunda KHT'nin geçici mi kalıcı mı olduğunu ayırt etmede önemli bir bulgu olabileceği düşünülmüştür. Kalıcı KHT'nin yaklaşık %85 oranında nedeni tiroid disgenezisidir (70). Çalışmamızda geçici hipotiroidisi olan iki hastanın USG'sinde hiperplazi saptanırken, geri kalan tüm disgenezili hastalarımız kalıcı KHT hastasıdır. Tiroid disgenezisi olan hastalarımızdan 27 'sinde (%47,4) agenezi, 15'inde (%26,3) hipoplazi, 7'sinde (%7) hiperplazi, iki (%3,5) hastada da sağ agenezi, sol agenezi ve iki hastada (%3,5) ektopi saptanmıştır. Mısır'da Supakul ve ark. USG ve sintigrafiyi birlikte kullanarak yaptıkları çalışmada tiroid disgenezisinin nedenleri arasında ektopi (%40), agenezi (%15), hipoplazi (%6) ve hemiajenezi (%1) olarak bulmuşlardır (71). Bekhit ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %65'inde disgenezi saptanmış, %66,4 hastada ektopi, %17,3'ünde agenezi, %16,1'inde tiroid hipoplazisi saptanmıştır (72). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Diyarbakır'da Asena ve ark. yaptıkları çalışmada disgenezisi olan hastaların %80'inde agenezi, %12,5 'unda ektopi, %7,5'unda hemiajenezi , Ankara'da Günbey ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %23.1'inde agenezi, %61,5'inde ektopi, %7,7'sinde hipoplazi ve hemiajenez saptanmıştır (14,73). Çalışmamıza tiroid sintigrafisi dahil edilmemiştir, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sintigrafi ve USG birlikteliği olan çalışmalarda disgenezide ektopiyi yakalama oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalar arasında oransal değişikliklerin bölgesel ve hasta popülasyonun farklılıklarından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Türkiye'de KHT için tarama programı 2006 yılından beri kullanılmaktadır. Tarama numunesi postnatal 3. veya 5. günde filtre kağıdına topuk kanı damlatılarak alınmaktadır (46). KHT'nin erken tanı ve tedavisi hastalığın nöromotor gelişim

üzerindeki olumsuz etkilerini engellemek için önem arz etmektedir. Tarama programlarının asıl amacı KHT'nin erken teşhis ve tedavisidir (74). Türkiye'de tarama programı birincil TSH ölçümü yöntemi ile yapılmaktadır. (46). Çalışmamızda 261 hastanın topuk TSH sonuçlarına ulaşılabilmiş, tüm hastaların ortalama topuk TSH'ı 27,3(5,4-105) mIU/L bulunmuştur. Kuşdal ve ark. 2012 yılında Kocaeli'de yaptığı çalışmada KHT'li hastalarda ortalama topuk TSH değerini 39,8 mIU/L, Kendirici ve ark. Ankara'da 2014 yılında yaptıkları çalışmada ortalama topuk TSH 48,1 mIU/L saptamışlardır (75,76). Her iki çalışmanın da yapıldığı yılda topuk TSH eşik değeri 15 mIU/L kabul edilmekteydi. Çalışmamızın yapıldığı yıllarda topuk TSH eşik değeri 5,5 mIU/L olarak kabul edilmekte olması nedeniyle ortalama değerimizin daha düşük çıktığını düşünmekteyiz. Dünya literatürüne bakıldığında Kang ve ark. Kore'de yaptığı çalışmada tarama programı TSH eşik değeri 8 mIU/L kabul edilmiş olup ortalama topuk TSH değeri 69,5 mIU/L saptanmıştır (77). Çalışmamızdaki medyan değer dünya literatürüne göre de düşüktür. Çalışmamızda KHT geçici ve kalıcı ayırımında topuk TSH değerlerinin anlamlı bir parametre olup olmayacağını sorgulamak istedik. Bu nedenle geçici ve kalıcı KHT hastalarındaki topuk TSH değerlerini karşılaştırdık ve geçici KHT hastalarımızda median(IQR) değeri 8,64(6,117,5) mIU/L, kalıcı KHT hastalarında median (IQR) değeri 35(10,51-75) mIU/L belirledik. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarında topuk TSH değerinin kalıcı KHT'ye göre düşük olduğunu kanıtlamaktadır($p<0,001$). Türkiye'de geçici ve kalıcı KHT hastalarında Kendirici ve ark.'nın yaptığı çalışmada geçici KHT'de ortalama topuk TSH değerini 38.4 ± 20.5 mIU/L, kalıcı KHT'de 52.4 ± 31.2 mIU/L bulmuşlardır ve aradaki fark bizim çalışmamıza benzer olarak istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p:0.002$) (76). Zdraveska ve ark. Makedonya'da yaptıkları çalışmada geçici KHT ortalama topuk TSH değerini $22,7 \pm 10,9$ mIU/L ,kalıcı için $81,9 \pm 56,8$ mIU/L saptamışlardır ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$) (78). Literatürdeki çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak ilk topuk TSH değerinin hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğu konusunda iyi bir belirteç olabileceğini desteklemektedir. Hastalarda topuk TSH'ın geçici hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve topuk TSH değerinin 23,11 mIU/L altında olması %86,4 sensitivite, %61,7 spesifite ile geçici KHT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olarak belirlenmiştir ($p<0,001$).

Tarama testinde $20 > TSH > 5,5$ mIU/L gelen hastalardan kontrol tarama testi alınır, eğer sonuç aynı aralıkta tekrarlıyorsa veya ilk alınan tarama testinde $TSH > 20$

mUI/L görülüyorsa hasta çocuk endokrin merkezine serum TSH ve sT4 değerleri bakılması üzerine sevk edilir (46). Çalışmamızda ilk bakılan venöz TSH değerinin geçici ve kalıcı hipotiroidide karşılaştırarak hipotiroidi türünü tahmin etmede etkisini ölçmek istedik. Çalışmamızdaki tüm hastalarımızın ortanca ilk TSH değeri 86,04(10,7-500) uUI/ml bulundu. 2022 yılında yapılan bir çalışmada konjenital hipotiroidi tanılı hastaların ilk venöz TSH değerini ortalama olarak 90.87±82.48(7.4498) uUI/L bulmuşlardır (79). Bezen ve ark. ise ortalama ilk venöz TSH değerini 25,1 (17,1-62,9) uUI/L bulmuşlardır (27). Geçici ve kalıcı KHT hastalarının ilk venöz TSH'ları karşılaştırıldığında geçici KHT hastalarının median (IQR) değeri 35(22-62) uUI/ml, kalıcı KHT hastalarının median (IQR) değeri 82(33,4-500) uUI/ml bulundu ve geçici hipotiroidide kalıcıya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilk venöz TSH değeri düşük bulundu ($p<0,001$). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bizimki gibi ilk venöz TSH değerinin ayırıcı bir parametre olduğunu gösteren çok sayıda çalışmalar mevcutken, olmadığını gösteren az sayıda araştırmalar da mevcuttur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ilk venöz TSH değerini Kendirici ve ark. geçici KHT de 42.5 ± 18.3 uUI/L kalıcı KHT'de 60.7 ± 37.1 uUI/L istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT'de düşük bulmuşlardır ($p:0.002$), Bezen ve ark. geçici KHT'de 19,6 (17,2-30,3) uIU/L, kalıcı KHT'de 38,7 (16,3-73) uIU/L bulmuşlardır ve bu fark anlamlı değildir ($p:0.170$), Asena ve ark. ise geçici KHT'de 78.99 ± 39.1 uIU/L, kalıcı KHT'de 82.59 ± 34.5 uIU/L bulmuşlar ve bu fark anlamlı değildir ($p:0.51$) (27,73,76). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ortalama ilk venöz TSH değerini Scavone ve ark. geçici KHT hastalarında 24.2(52.4) uIU/L, kalıcı KHT hastalarında 73.3(276.5) uIU/L bulmuşlardır ve geçici KHT ilk venöz TSH değeri anlamlı olarak düşüktür ($p:0.013$) (80). Habib ve ark. geçici KHT hastalarında 11.43 ± 25.27 uIU/L, kalıcı KHT hastalarında 28.33 ± 47.62 uIU/L bulmuşlar ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (81). Kang ve ark. ise geçici KHT hastalarında ilk venöz TSH değerini ortalama 50 uIU/L, kalıcı KHT hastalarında 100 uIU/L bulmuşlardır ve anlamlı şekilde geçicilerde ilk venöz TSH daha düşüktür ($p:0.002$) (77). Hashemipour ve ark. ilk venöz TSH değerini geçici KHT hastalarında 35.7 ± 43.9 uIU/L, kalıcı KHT hastalarında 67.1 ± 79.3 uIU/L bulmuşlardır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (55). Bizim çalışmamız geçici ve kalıcı KHT tahmininde ilk venöz TSH'ın önemli bir belirteç olacağını göstermektedir ve destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Hastalarımızda ilk venöz TSH'ın geçici hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC analizi

yapılmış ve ilk venöz TSH değerinin 64,58 mIU/L altında olması %76,5 sensitivite, %62,7 spesifite ile geçici KHT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olarak belirlenmiştir (p<0,001). Zdraveska ve ark. %92 duyarlılık ve %75,6 özgüllük ile geçici KH için prediktör olarak <30.5 mIU/L başlangıç TSH düzeyini bulmuşlardır (78). Habib ve ark. ise %31,66 duyarlılık ve %90,32 özgüllük ile ilk venöz TSH değerinin 43,35 uIU/L altında olmasının geçici KHT lehine olduğunu bulmuşlardır (81). Scavone ve ark. ise ilk venöz TSH değerinin 90 uIU/mL altında olmasının %43,37 sensitivite, %85 spesifite ile geçici KHT belirteci olduğunu belirtmişlerdir (80). Bizim çalışmamıza en yakın cut-off değerini, Oron ve ark. TSH değerinin 63,5 mIU/L altında olmasının geçici konjenital hipotiroidi göstergesi olduğunu tespit ederek bulmuşlardır (82). Çalışmalardaki ilk venöz TSH cut-off değerlerinde farklılıklar mevcuttur, ancak ilk venöz TSH'nin KHT türünü belirlemede iyi bir gösterge olabileceği düşünülmektedir. Net bir cut-off değeri belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Altıncı ay TSH değerlerinin geçici ve kalıcı KHT'yi tahmin etmede bir belirteç olup olmayacağını karşılaştırdık. Hastalarımızın 6. ayda ortalama TSH değeri 2,2(0,95-4,51) uUI/L idi ve yüksek oranda ötiroidi sağlanmıştı. Geçici KHT hastalarında median 6. ay TSH değeri 1,9(0,9-3,78) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise median 2,8(1,32-8) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü (p:0,001). Literatüre bakıldığında Asena ve ark. geçici KHT hastalarında 6. aydaki ortalama TSH değerini 1.06±0.91 uUI/L, kalıcı KHT hastalarında 1.44±2.4 uUI/L bulmuşlardır ve anlamlı olarak geçici KHT hastalarında kalıcılara göre TSH seviyeleri düşüktür (p<0,05) (73). Evin ve ark. ise geçici KHT hastalarında 6. ayda ortalama TSH düzeyini 1.97±0.97 uUI/L, kalıcı KHT hastalarında 5.91±3.62 uUI/L bulmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p: 0.123) (79). Bizim çalışmamız 6. aydaki TSH değerinin hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu belirlemede kullanılabilir bir parametre olduğunu desteklemektedir, ROC analizi ile belirlediğimiz 6. aydaki TSH değerinin 4,63 uUI/L altında olması %85,5 sensitivite, %40,9 spesifite ile geçici hipotiroidi lehine istatistiksel olarak anlamlı cut-off değeridir. (p:0,001)

Hastalarımızın takiplerinde 12. ay TSH değeri ortalama 3,14 (2,24-4,64) uUI/L bulunmuştur. Geçici KHT hastalarında ortalama 12. ay TSH değeri 2,25 (1,4-3,4) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama 3,9 (1,8-6,3) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü (p<0,001).

Kang ve ark. yaptıkları çalışmalarında ortalama 12. ay TSH değerini geçici hipotiroidi hastalarında $2,2(1,2-4,0)$ uUI/L , kalıcı hipotiroidi hasta $4,8(1,7-10,7)$ uUI/L bulmuşlardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.004$) (77). Zdraveska ve ark. ise 12. ay ortalama TSH değerini geçici KHT hastalarında 2.4 ± 0.7 uUI/L, kalıcı KHT hastalarında 3.7 ± 0.8 uUI/L bulmuşlardır ve geçici KHT hastalarında kalıcılara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TSH düzeyleri daha düşüktür ($p<0.0001$) (78). Evin ve ark. İzmir’de yaptıkları çalışmalarında geçici KHT hastalarında 12. Ay ortalama venöz TSH değerini 2.29 ± 1.09 uUI/L, kalıcı KHT hastalarında 4.24 ± 4.02 uUI/L bulmuşlardır ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarında 12. ay TSH düzeyi kalıcılara göre düşüktür ($p:0.038$) (79). Literatürdeki çalışmalar da bizim çalışmamız gibi 12. ay TSH değerlerinin KHT’nin geçici mi kalıcı mı olacağını göstermede iyi bir parametre olacağını savunmaktadırlar. ROC analizi ile 12. ay TSH değerinin $4,02$ uUI/L altında olmasının %85,4 sensitivite, %49,5 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olabileceğini tespit ettik ($p<0,001$). Literatürde 12. aydaki TSH değeri ile yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın takiplerinde 24. ay ortalama TSH değeri $3,14 (2,24-4,64)$ uUI/L bulunmuştur. Geçici KHT hastalarında ortalama 24. ay TSH değeri $2,8(2,11-3,7)$ uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama $4,25(2,36-8,25)$ uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü ($p<0,001$). Zdraveska ve ark. da çalışmalarında 24. Ay TSH değerinin geçici ve kalıcı hipotiroidi hastalarının arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakmış, geçici KHT hastalarında 1.9 ± 0.6 uIU/L, kalıcı KHT hastalarında $3,3 \pm 0,7$ uIU/L bularak geçicilerde istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır ($p<0.0001$) (78).). Kang ve ark. yaptıkları çalışmalarında ortalama 24. ay TSH değerini geçici hipotiroidi hastalarında $2,2 (1,5-3,6)$ uUI/L , kalıcı hipotiroidi hasta $4,3 (1,7-9,5)$ uUI/L bulmuşlardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.007$) (77). Literatürde 24. aydaki TSH değerini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur ve daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Eski kılavuzlara göre KHT tanı hastalarda tedavinin 36. ayda kesilmesi önerilmekteydi. Yeni konsensüsüne göre 6. ayda kesilebileceğini öneren görüşler

mevcuttur (5). Çalışmamızda 36. aydaki TSH değerlerine bakıldığında ortalama TSH değeri 3,5(2,25-4,9) uUI/L saptanmıştır. Geçici KHT hastalarında ortalama 36. ay TSH değeri 3,4(2,28-4,3) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama 4(2,2-6,45) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü (p:0,048) Kang ve ark 36. aydaki TSH değerlerini karşılaştırmış olup geçici KHT hastalarında 3,2(2,3-3,8) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında 3,8(2,1-8,6) uUI/L bulmuşlardır ve bu fark anlamsızdır (p:0.229) (77).

Çalışmamızda ilk bakılan venöz sT4 değerinin de hipotiroidinin kalıcı ya da geçici oluşunu tahmin etmede başarısını inceledik. Tüm hastalarımızın ilk alınan venöz sT4 değerinin ortalaması 0,76(0,53-0,92) ng/dl saptandı. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Kendirici ve ark. ilk venöz sT4 değerini ortalama 0,82 ± 0,42 ng/dl, Asena ve ark. 0,55±0,33 ng/dl, Anık ve ark. ise 0,72(0,1-1,9) ng/dl bulmuşlardır (53,73,76). Çalışmamızda kalıcı hipotiroidisi olan hastaların T4 değerleri 0,6(0,4-0,9) ng/dl iken geçici hipotiroidisi olan hastaların 0,8(0,6-0,97) ng/dl bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı kalıcı hipotiroidi hastalarında ilk sT4 değeri düşüktür. (p<0,001). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ilk sT4 değerini kalıcı ve geçici KHT arasında karşılaştıran çalışmalarda; Kara ve ark. kalıcı KHT hastalarında 0,59±0,37 ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,61±0,28 ng/dl (p:0.79), Asena ve ark. kalıcı KHT hastalarında 0,55±0,31 ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,57±0,21 ng/dl (p:0.98), Kendirici ve ark. kalıcı KHT hastalarında 0,7 ± 0,2 ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,7 ± 0,3 ng/dl bulmuşlardır (p:0.139) ve Türkiye literatüründe yapılan çok sayıda çalışmada sT4'ün iyi bir belirteç olmadığı düşünülmüştür (53,73,76). Ancak 2022 yılında Evin ve ark. İzmir'de yaptıkları çalışmada kalıcı KHT hastalarında ilk sT4 düzeyini 0,90±0,35 ng/dl , geçici KHT hastalarında 1,04±0,33 ng/dl bulmuşlardır ve kalıcı KHT hastalarında ilk sT4 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.03) , bizim çalışmamız da bu çalışmayı desteklemektedir (79). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında ilk sT4 değerini; Kang ve ark. kalıcı KHT hastalarında 0,50(0,19-0,92) ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,56(0,43-0,94) ng/dl bulmuşlardır ve anlamsızdır (p:0.207), Hashemipour ve ark. kalıcı KHT'de 0,64±0,43 ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,76±0,4 ng/dl bulmuşlardır ve istatistiksel olarak anlamsızdır (55,77). Zdraveska ve ark. kalıcı KHT'de 0,48 ± 0,39 ng/dl, geçici KHT hastalarında 0,67 ± 0,24 ng/dl bulmuşlardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.0023) (78). İlk venöz sT4'ün hipotiroidinin türünü tahmin etmede bir belirteç olup olamayacağı konusunda net verilere ulaşılamamıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın takiplerinde 6. aydaki ortalama sT4 değeri 1,15(1,01-1,3) ng/dl, 12. ayda 1,13(1,03-1,28) ng/dl, 24. ayda 1,13(1,04-1,29) ng/dl, 36. ayda 1,17(1,041,35) ng/dl bulunmuştur ve hastalarımızın büyük çoğunluğunda ötiroidi sağlanmış ve korunmuştur. Çalışmamızda 6.,12. ve 24. aylarda kalıcı ve geçici KHT hastalarının ayırımını sağlamada sT4 düzeylerinin bir belirteç olup olmayacağını araştırdık ve her üç ayda da istatistiksel anlamlı bir fark bulamadık. Kang ve ark. da 12. ve 24. ayda kalıcı ve geçici KHT hastalarında sT4 düzeylerini karşılaştırmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (77). Asena ve ark. ise 6. aydaki sT4 düzeylerini değerlendirmiş olup, kalıcı ve geçici KHT arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (73). Evin ve ark. ise 6. ve 12. aydaki sT4 değerleri arasında anlamlı bir fark bulmazken, 24. aydaki sT4 değerini kalıcı KHT hastalarında 1,41±0,21 ng/dl, geçici hipotiroidi hastalarında 1,30±0,21 ng/dl olarak kalıcı KHT tanılı hastalarda daha yüksek bulmuşlardır (p:0.028) (79). KHT hastalarında tedavideki asıl amacımız ötiroidi tablosunu sağlayarak hastalarımızı nörogelişimsel yan etkilerden korumaktır (2). Tüm hastaların büyük çoğunlukla ötiroidi tablosunda olması yüz güldürücüdür, çalışmamız takiplerdeki sT4 değerinin kalıcı veya geçici KHT'yi tahmin etmede iyi bir parametre olmadığını desteklemektedir.

Konjenital hipotiroidide hızlıca tanı koyup tedaviye başlamak nörobilişsel gelişimin ve büyümenin korunması için çok önemlidir. Başlangıç dozu eski rehberlerde 15 mcg/kg/g önerilirken artık konjenital hipotiroidinin derecesine göre düzenlenmiştir (5). Çalışmamızda tüm hastalarımızda ortalama LT-4 başlangıç dozu 9,6(7,8-12,5) mcg/kg/gün bulunmuştur. Aşırı tedaviden kaçınmak için hipotiroidi derecesine göre ilaç dozunu belirlemek son yıllarda önemli bir tartışma konusu haline gelmiştir. Hastalarımızın KHT tipine göre LT4 başlangıç dozlarını karşılaştırdık, geçici KHT hastalarında 8,3(7-10,8) mcg/kg/g iken kalıcı KHT hastalarında 12(9,314) mcg/kg/g olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarının LT4 tedavisi başlangıç dozu daha düşüktü (p<0,001). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ilk LT4 tedavi dozunu Günbey ve ark. geçici KHT 7,1±2,9 mcg/kg/gün, kalıcı KHT hastalarında 9,8±2,8 mcg/kg/gün bulmuşlardır ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarında ilk LT4 düzeyi düşüktür (14). Kara ve ark. geçici KHT hastalarında 11.0±2.8 mcg/kg/g ,kalıcı KHT hastalarında 12.1±2.5 mcg/kg/g dozunda başlangıç LT4 tedavisi saptamışlardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.03) (17). Çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde LT4 başlangıç dozu düzeyi geçici KHT hastalarında daha düşük bulunmuştur.

Kalıcı KHT hastalarının ömür boyu tedavi almaları gerekmektedir. Eski rehberlere göre KHT hastalarında tedavinin en az 3 yıl verilmesi, 3. yılın sonunda tedavi kesme denemesi önerilmekteydi. Artık KHT'nin geçici olduğu düşünülen durumlarda 6 ay civarında 3 mcg/kg/gün'den daha düşük doz veya 2-3 yaşında düşük doz LT4 tedavisi kullanan hastalarda kesme denemesi yapılabileceği bildirilmiştir. Fakat 6 ay civarında kesme denemesi ile ilgili öneriler çok güçlü öneriler değildir (5). Klinisyenlerin tedavi kesiminden çekinmesi nedeniyle bazı geçici KHT hastaları gereksiz tedavi almaktadırlar. Biz de çalışmamızda 6. ay LT4 dozuna göre bizi geçici KHT'ye yönlendiren bir cut-off değeri belirlemek istedik. Tüm hastalarımızın 6. aydaki ortalama LT4 tedavi düzeyi 2,2(0,95-4,51) mcg/kg/gündü. 6. ay LT4 düzeylerini kalıcı ve geçici KHT'de karşılaştırdığımızda, geçici KHT hastaları ortalama 3(2,4-3,5) mcg/kg/g, kalıcı KHT hastaları 5(4-5,6) mcg/kg/g olarak saptandı ve geçici KHT hastalarının kalıcılara göre anlamlı düzeyde düşük doz tedavi ihtiyacı mevcuttu ($p<0,001$). Literatüre bakıldığında; Asena ve ark. geçici KHT hastalarında ortalama 6. ay LT4 dozunu $2,13\pm 0,82$ mcg/kg/g, kalıcı KHT hastalarında $2,9\pm 1,2$ mcg/kg/g dozunda bulmuşlardır ve geçicilerde anlamlı olarak doz daha düşüktür ($p<0,001$) (73). Chen ve ark. geçici KHT'lilerde 6. ay LT4 dozunu ortalama 2.69 mcg/kg/g, kalıcı KHT'lilerde 3.21 mcg/kg/g bulmuşlardır ($p<0.001$), Kara ve ark. da geçici KHT'lilerde $3,1\pm 0,9$ mcg/kg/g, kalıcı KHT'lilerde 4.3 ± 1.4 mcg/kg/g bulmuşlardır ve istatistiksel olarak anlamlı oranda geçici KHT'lilerde LT4 dozu daha düşüktür ($p<0,001$) (17,83). Çalışmamız da literatürü desteklemektedir. 6. ay LT4 tedavi dozunun geçici KHT'yi tahmininde ROC analizi yaparak bir cut-off değeri belirledik. Hastaların 6. aydaki LT4 dozunun 3,65 mcg/kg/g altında olması %84,6 sensitivite, %82,7 spesifite ile geçici KHT 'yi göstermekteydi. Asena ve ark. da ROC analizi ile 6. ay LT4 dozunun eşik değerini 2 mcg/kg/g bulmuşlardır, Oron ve ark. ise benzer şekilde ROC analizi ile 6. ay LT4 dozunun eşik değerini 2,2 mcg/kg/g bulmuşlardır (73,82). Saba ve ark. ise 6. ay LT4 tedavisi eşik değerini 3,2 mcg/kg/g bulmuşlardır ve bizim çalışmamıza en yakın değerdeki çalışmadır (84). LT4 tedavisinin eşik değerinin farklılıklarının hasta popülasyonu ve verilen tedavi dozundaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak tüm verilere bakıldığında 6. ay LT4 dozu geçici hipotiroidiyi tahmin etmede en önemli belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Hastalarımızın 12. ayda ortalama LT4 dozu 2,5(2-3) mcg/kg/g bulunmuştur. Geçici hipotiroidi tanısı alan hastaların 12. aydaki ortalama LT4 dozu 2(1,6-2,5)

mcg/kg/g iken, kalıcı KHT hastalarının 2,8(2,5-3,65) mcg/kg/g saptanmıştır ve geçici KHT hastalarında doz istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,001$). Literatüre bakıldığında 12. aydaki ortalama LT4 dozları; Zdraveska ve ark. çalışmasında geçici KHT'lilerde $2,4 \pm 0,7$ mcg/kg/g, kalıcı KHT'lilerde $3,7 \pm 0,8$ mcg/kg/g , Kang ve ark. geçici KHT'lilerde 3,6(3,0-4,2) mcg/kg/g , kalıcı KHT'lilerde 4,6(3,6-5,4) mcg/kg/g , Chen ve ark. geçici KHT'lilerde 2,37 mcg/kg/g , kalıcı KHT'lilerde 2,97 mcg/kg/g bulmuşlardır ve tüm çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı geçici KHT hastalarında kalıcıya göre 12. ay LT4 dozu düşüktür (77,78,83). 12. aydaki LT4 dozunun ROC analizi yaparak bizi geçici KHT'ye yönlendiren bir cut-off değerini belirledik. 12. Aydaki LT4 dozunun 2,15 mcg/kg/g'den düşük olması %54,7 sensitivite, %90,7 spesifite ile geçici KHT'yi işaret etmektedir. Messina ve ark. da çalışmalarında 12. Aydaki LT4 dozunun 1,7 mcg/kg/g altında olmasının geçici KHT düşündürdüğünü belirtmişlerdir (85). Çalışmamızda 12. ay LT4 dozunun geçici KHT'yi tahmin etmede iyi bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır, ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda geçici KHT oranı kalıcılara göre daha fazlaydı. Çalışmamızdaki istatistik sonuçlarına göre ilk topuk TSH, ilk venöz TSH ve 6. aydaki LT4 dozunun konjenital hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu belirlemede iyi birer belirteç olabileceği gösterilmiş, ROC analizi ile cut-off değerleri belirlenmiştir. Özellikle altıncı ay LT4 dozu için saptanan cut-off değerinin sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğunu ve geçici KHT'yi göstermede güçlü bir belirteç olduğunu saptadık. Altıncı ayda bulduğumuz değer altındaki LT4 dozlarında daha kolay ilaç kesme denemesi yapabileceğimizi göstermiş olduk.

5. SONUÇLAR

1- Hastalarımız cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında kız ve erkek cinsiyet 1/1,03 bulunmuş, anlamsal farklılık saptanmamıştır.

2- Hastalarımızın ortalama doğum tartısı 3100 (2720-3490) gr. bulundu. Kalıcı ve geçici hipotiroidi arasında doğum kilosuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.

3- Tedaviye başlanma yaşı ortalama 15(10-23) gün olarak bulundu. Tarama testleri sonrası tedaviye başlama yaşında düşüş olduğu tespit edildi.

4- Hastalarımızın %12,1'inde uzamış sarılık saptanmıştır.

5- Hastaların %21,1'inde annede tiroid hastalığı saptandı, geçici ve kalıcı KHT arasında, annede tiroid hastalığı olmasının fark yaratmadığı görüldü.

6-Çalışmamızda tüm hastaların 179'unda (%62) geçici, 110'unda (%38) kalıcı KHT olduğu tespit edildi.

7- Tüm hastalarımızın %29,8'inde ek hastalık mevcuttu. En sık prematürite (%16,6), Down Sendromu (%7,3), Serebral Palsi (%2,1) eşlik etmekteydi. Prematüre hastalarımızın %31,25'inde kalıcı, %68,75'inde geçici KHT saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Down sendromu tanılı hastalarımızın %28,5'unda geçici KHT tespit edilirken, %71,5'unda kalıcı KHT saptandı ve kalıcı KHT oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

8- Hastalarımızın tiroid volümü USG ile değerlendirildi ve ortalama tiroid volümü 0,71(0,44-0,95) ml bulundu. Geçici hipotiroidisi olanlarda ortalama 0,74 ml, kalıcı hipotiroidisi olanlarda ortalama 0,48 ml bulundu, geçici KHT hastalarında tiroid volümü anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Child Metrics uygulamasından SDS hesaplanmış olup ortalama tiroid SDS -0,38 (-1,09-0,17) ölçüldü. SDS değeri geçici hipotiroidisi olanlarda ortalama -0,79 SDS bulundu, kalıcı hipotiroidisi olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük -0,3 SDS saptandı ($p=0,008$) Geçici hipotiroidisi olan 2 hastanın USG'sinde hiperplazi saptanırken, geri kalan tüm disgenezili hastalarımız kalıcı KHT hastasıydı. Tiroid disgenezisi olan hastalarımızdan 27 'sinde (%47,4) agenezi, 15'inde (%26,3) hipoplazi, 7'sinde (%7) hiperplazi, iki (%3,5) hastada da sağ agenezi, sol agenezi ve iki hastada (%3,5) ektopi saptandı.

9- Tüm hastaların ortalama topuk TSH'ı 27,3 (5,4-105) mIU/L bulundu. Geçici ve kalıcı KHT hastalarındaki topuk TSH değerlerini karşılaştırıldı ve geçici KHT hastalarımızda ortalama değeri 8,64(6,1-17,5) mIU/L, kalıcı KHT hastalarında

35(10,51-75) mIU/L bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarında topuk TSH değerinin kalıcı KHT'ye göre düşük olduğunu gösterdi ($p<0,001$). Hastalarda topuk TSH'nin geçici hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı ve topuk TSH değerinin 23,11 mIU/L altında olması %86,4 sensitivite, %61,7 spesifite ile geçici KHT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olarak belirlendi.

10- Çalışmamızdaki tüm hastalarımızın ortanca ilk TSH değeri 86,04(10,7500) uUI/ml bulundu. Geçici ve kalıcı KHT hastalarının ilk venöz TSH'ları karşılaştırıldığında geçici KHT hastalarının 35(22-62) uUI/ml, kalıcı KHT hastalarının 82(33,4-100) uUI/ml bulundu ve geçici hipotiroidide kalıcıya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilk venöz TSH değeri düşük bulundu ($p<0,001$). Hastalarımızda ilk venöz TSH'nin geçici hipotiroidinin kalıcı mı geçici mi olduğunu tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı ve ilk venöz TSH değerinin 64,58 mIU/L altında olması %76,5 sensitivite, %62,7 spesifite ile geçici KHT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olarak belirlendi ($p<0,001$).

11- Hastalarımızın 6. ayda ortalama TSH değeri 2,2(0,95-4,51) uUI/L idi ve yüksek oranda ötiroidi sağlanmıştı. Geçici KHT hastalarında ortalama 6. ay TSH değeri 1,9(0,9-3,78) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama 2,8(1,32-8) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü ($p:0,001$). ROC analizi ile 6. aydaki TSH değerinin 4,63 uUI/L altında olması %85,5 sensitivite, %40,9 spesifite ile geçici hipotiroidi lehine istatistiksel olarak anlamlı cut-off değeri olduğu belirlendi. ($p:0,001$)

12-12. ay TSH değeri ortalama 3,14 (2,24-4,64) uUI/L bulundu. Geçici KHT hastalarında ortalama 12. ay TSH değeri 2,25 (1,4-3,4) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama 3,9 (1,8-6,3) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü ($p<0,001$). ROC analizi ile 12. ay TSH değerinin 4,02 uUI/L altında olmasının %85,4 sensitivite, %49,5 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değeri olabileceği tespit edildi ($p<0,001$).

13-24. ay ortalama TSH değeri 3,14 (2,24-4,64) uUI/L bulundu. Geçici KHT hastalarında ortalama 24. ay TSH değeri 2,8(2,11-3,7) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında

ise ortalama 4,25(2,36-8,25) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü ($p<0,001$).

14- Çalışmamızda 36. aydaki TSH değerlerine bakıldığında ortalama TSH değeri 3,5(2,25-4,9) uUI/L saptandı. Geçici KHT hastalarında ortalama 36. ay TSH değeri 3,4(2,28-4,3) uUI/L, kalıcı KHT hastalarında ise ortalama 4(2,2-6,45) uUI/L bulundu ve geçici KHT hastalarında istatistiksel anlamlı olarak TSH değeri daha düşüktü ($p:0,048$)

15- Tüm hastalarımızın ilk alınan venöz sT4 değerinin ortalaması 0,76 (0,530,92) ng/dl saptandı. Çalışmamızda kalıcı hipotiroidisi olan hastaların T4 değerleri 0,6(0,4-0,9) ng/dl iken geçici hipotiroidisi olan hastaların 0,8(0,6-0,97) ng/dl bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kalıcı hipotiroidi hastalarında ilk sT4 değeri düşüktü. ($p<0,001$).

16- Hastalarımızın takiplerinde 6. aydaki ortalama sT4 değeri 1,15(1,01-1,3) ng/dl, 12. ayda 1,13(1,03-1,28) ng/dl, 24. ayda 1,13(1,04-1,29) ng/dl, 36. ayda 1,17(1,04-1,35) ng/dl bulundu ve hastalarımızın büyük çoğunluğunda ötiroidi sağlanmış ve korunmuştur. Çalışmamızda 6.,12. ve 24. aylarda kalıcı ve geçici KHT hastalarının ayırımını sağlamada sT4 düzeylerinin bir belirteç olup olmayacağını araştırdık ve her üç ayda da istatistiksel anlamlı bir fark bulamadık.

17- Tüm hastalarımızda ortalama LT4 başlangıç dozu 9,6(7,8-12,5) mcg/kg/gün bulundu. Hastalarımızın KHT tipine göre LT4 başlangıç dozlarını karşılaştırdık, geçici KHT hastalarında 8,3(7-10,8) mcg/kg/g iken kalıcı KHT hastalarında 12(9,3-14) mcg/kg/g olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçici KHT hastalarının LT4 tedavisi başlangıç dozu daha düşüktü ($p<0,001$).

18- Tüm hastalarımızın 6. aydaki ortalama LT4 tedavi düzeyi 2,2(0,95-4,51) mcg/kg/gündü. 6. ay LT4 düzeylerini kalıcı ve geçici KHT’de karşılaştırdığımızda, geçici KHT hastaları ortalama 3(2,4-3,5) mcg/kg/g, kalıcı KHT hastaları 5(4-5,6) mcg/kg/g olarak saptandı ve geçici KHT hastalarının kalıcılara göre anlamlı düzeyde düşük doz tedavi ihtiyacı mevcuttu ($p<0,001$). 6. ay LT4 tedavi dozunun geçici KHT’yi tahmininde ROC analizi yaparak bir cut-off değeri belirledik. Hastaların 6.

Aydaki LT4 dozunun 3,65 mcg/kg/g altında olması %84,6 sensitivite, %82,7 spesifite ile geçici KHT ‘yi göstermekteydi.

19- Hastalarımızın 12. ayda ortalama LT4 dozu 2,5(2-3) mcg/kg/g bulundu. Geçici hipotiroidi tanısı alan hastaların 12. aydaki ortalama LT4 dozu 2(1,6-2,5)

mcg/kg/g iken, kalıcı KHT hastalarının 2,8(2,5-3,65) mcg/kg/g saptandı ve geçici KHT hastalarında doz istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). 12. aydaki LT4 dozunun ROC analizi yaparak bizi geçici KHT'ye yönlendiren bir cut-off değerini belirledik. 12. Aydaki LT4 dozunun 2,15 mcg/kg/g'den düşük olması %54,7 sensitivite, %90,7 spesifite ile geçici KHT'yi işaret etmekteydi.

6. KAYNAKLAR

1. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm Res Paediatr*. 2018 Oct 1;90(2):73–81.
2. Rastogi M V., LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1).
3. Dilli D, Özbaş S, Acican D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and Development of a National Newborn Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Jul 15];5(2):73. Available from: /pmc/articles/PMC3701925/
4. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, 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* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Aug 28];99(2):363–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446653/>
5. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Aug 10];31(3):387–419. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272083/>
6. Khatawkar A V, Awati SM. Thyroid gland Embryology, Anatomy and Physiology. 2015 [cited 2022 Jul 15];165–71. Available from: <http://iaimjournal.com/>
7. Sci-Hub | Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*, 25(1), 19–31 | 10.1002/ca.21220 [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1002/ca.21220>
8. Internal Medicine | Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 15]. p. volume:130. Available from: https://www.thieme.com/books-main/internalmedicine/product/2171-experimental-and-clinical-endocrinology-diabetes?gclid=CjwKCAjwoMSWBhAdEiwAVJ2ndlCGNdr9DDCLygGaz_tYvA2UIa5B-

DnacZUxJS6kJt7COlrCPfdr7RoCtbAQAvD_BwE

9. Safford SD, Skinner MA. Thyroid and parathyroid disease in children. *Semin Pediatr Surg.* 2006 May;15(2):85–91.
10. Guyton and Hall. *Textbook of medical physiology.* 11. editio. john e hall, editor. missisipi: Arthur C Guyton; 2006. 931–935 p.
11. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* 2018 Jan 1;106:19–44.
12. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 15;458:29–38.
13. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol.* 2018 Mar 1;45(1):1–18.
14. Günbey C, Özön A, Nazlı Gönç E, Arikaşifoğlu A, Karahan S, Kandemir N. ORIGINAL ARTICLE Basal Serum Thyroxine Level should Guide Initial Thyroxine Replacement Dose in Neonates with Congenital Hypothyroidism. *Thyroxine Dose Congenit Hypothyroidism J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(3):269–75.
15. Yanmaz SY. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK ve LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Congenital Hypothyroidism. 2019;17(3):412–23.
16. Güncel Pediatri [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.guncelpediatri.com/archives/archive-detail/article-preview/konjenitalhipotiroidizm---derleme/2294>
17. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: An analysis on frequency and natural course. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016 Jun 1;8(2):170–9.
18. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr.* 2019 Apr 1;15(2):124–34.
19. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014;26:60–78.
20. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: A novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1428–33.
21. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003;143(6):759–64.
22. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: Anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol.* 2011 Sep;165(3):375–82.
23. Sparling DP, Fabian K, Harik L, Jobanputra V, Anyane-Yeboah K, Oberfield SE, et al. Congenital hypothyroidism and thyroid dysmorphogenesis: A case report of siblings with a newly identified mutation in thyroperoxidase. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 May 1;29(5):627–31.
24. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S. Congenital

- Hypothyroidism due to Mutations in the Sodium/Iodide Symporter Identification of a Nonsense Mutation Producing a Downstream Cryptic 3 Splice Site frameshift • genetics • thyroid • iodide transport • allele-specific amplification. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 [cited 2022 Aug 1];101(5):1028–35. Available from: <http://www.jci.org>
25. Persani L. Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3068–78.
 26. Kurtoğlu Alev Özön Neslihan Tekin Zeynep Şıklar Hande Gülcan Cengiz Kara Ayhan Taştekin Doç Korcan Demir Olcay Evliyaoğlu Esin Koç S. GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARININ YENİDOĞANA ETKİLERİ VE TSH YÜKSEKLİĞİ OLAN BEBEĞE YAKLAŞIM.
 27. Bezen1 D, Dilek1 E, Torun2 N, Filiz Tütüncüler1. Özgün Araştırma / Original Article Öz. 2017 [cited 2022 Aug 1]; Available from: www.turkpediatriarsivi.com
 28. Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, et al. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr 1;53(3):1613–24.
 29. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost? *Lancet*. 2013;382(9890):452–77.
 30. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim B Il, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci*. 2009 Aug;24(4):627–31.
 31. Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2014;35(8):336–49.
 32. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85–92.
 33. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1306338>
 34. Fisher DA, Klein AH. Thyroid Development and Disorders of Thyroid Function in the Newborn. *N Engl J Med*. 1981 Mar 19;304(12):702–12.
 35. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal Hypothyroxinemia: Effects of Iodine Intake and Premature Birth1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jun 1;82(6):1704–12.
 36. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton C V., Butler J, McGregor AM. Maturation of the Secretion of Thyroid Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone in the Fetus. *N Engl J Med*. 1991 Feb 21;324(8):532–6.
 37. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* [Internet]. 1992 [cited 2022 Aug 8];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1549397/>
 38. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1993 [cited 2022 Aug 8];77(4):1005–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104953/>
 39. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994):

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 8];87(2):489–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/>
40. Kurtoğlu S, Akin L, Akin MA, oban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Aug 8];1(6):275–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21274309/>
 41. Chanoine JP, Toppet V, Body JJ, Van Vliet G, Lagasse R, Bourdoux P, et al. Contribution of thyroid ultrasound and serum calcitonin to the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1990 [cited 2022 Aug 8];13(2):103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184189/>
 42. Livett T, LaFranchi S. Imaging in congenital hypothyroidism. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Aug 8];31(4):555–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145126/>
 43. 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* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Aug 8];114(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574601/>
 44. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Aug 8];154(2):263–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823909/>
 45. Newland CJ, Swift PGF, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J* [Internet]. 1991 [cited 2022 Aug 9];67(788):553–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1924025/>
 46. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼đ¼. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) [Internet]. Neonatal tarama programı genelgesi. 2014 [cited 2022 Aug 12]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html
 47. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 28];8(2):R44–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645189/>
 48. Rodrıguez Sanchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodrıguez Arnao MD. [Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening]. *An Pediatr* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 28];90(4):250.e1-250.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686624/>
 49. Ataş Ali, akmak Alpay, Karazeybek Hikmet. Konjenital Hipotiroidi. *G¼ncel Pediatr* 2007 [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug 12];5(70–6):74–5. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/909037>

50. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 18];9(2):182. Available from: [/pmc/articles/PMC5463294/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410423/)
51. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Ökten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Aug 18];25(2):120–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410423/>
52. Grüters A, Liesenkötter KP, Zapico M, Jenner A, Dütting C, Pfeiffer E, et al. Results of the Screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105:28–31.
53. Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik Değerlendirilmesi K, Anık İlkay Bahar Balaban Berber Tolga Ünüvar Ahmet Anık A, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi A, Bilim Dalı N, İB Balaban Berber T, Sağlığı ve Ç, et al. Özgün Araştırma / Research Article İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg. 2020;10(3):239–83.
54. Aguiar L, Garb J, Reiter E, Visintainer P, Singh R, Allen H, et al. Can One Predict Resolution of Neonatal Hyperthyrotropinemia? *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 19];174:71-77.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189684/>
55. Mahin Hashemipour, Silva Hovsepian, Arman Ansari, Mojtaba Keikha P, Khalighinejad NN. *Sci-Hub* | | 10.1016/j.pedneo.2017.04.006 [Internet]. [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.pedneo.2017.04.006>
56. Kor Y, Kor D. Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Jun 27 [cited 2022 Aug 23];31(6):619–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750648/>
57. Doç Y, Çöl N, Özet A. Uzamış Sarıldı Olan Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi Sıklığı The Frequency Of Congenital Hypothyroidism In The Newborn With Prolonged Jaundice. [cited 2022 Aug 21]; Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542.
58. Şiklar Z, Tezer H, Dallar Y, Tanyer G. Borderline congenital hypothyroidism in the neonatal period. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 19];15(6):817–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12099392/>
59. DARCAN Ş, GÖKŞEN D, BÜYÜKİNAN M, SÖZERİ B, ÇOKER M. Konjenital hipotiroidi'li olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Pediatr Bülteni* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 19];11(2):91–4. Available from: <http://search.yayin/detay/39295>
60. Ordoorkhani1 A, Mirmiran1 P, Moharamzadeh2 M, Azizi1 MH and F. *Sci-Hub* | A High Prevalence of Consanguineous and Severe Congenital Hypothyroidism in an Iranian Population. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17(9) | 10.1515/jpem.2004.17.9.1201 [Internet]. [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://scihub.se/10.1515/jpem.2004.17.9.1201>
61. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, et al. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China.

- Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2022 Aug 21];99(26):e20838. Available from: [/pmc/articles/PMC7328952/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579585/)
62. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased Congenital Hypothyroidism Detection in Preterm Infants with Serial Newborn Screening. *J Pediatr* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 22];207:220–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579585/>
 63. Erlichman I, Mimouni FB, Erlichman M, Schimmel MS. Thyroxine-Based Screening for Congenital Hypothyroidism in Neonates with Down Syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Aug 22];173:165–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995701/>
 64. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 22];104(4):545–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231357/>
 65. Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hochberg Z. Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down’s syndrome aged 6 months to 64 years: A comparative analysis. *Arch Dis Child*. 2012 Jul;97(7):595–8.
 66. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 22];13(4):364–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11717564/>
 67. Mikołajczak A, Borszewska-Kornacka MK, Bokinić R. Sonographic Reference Ranges for the Thyroid Gland in Euthyroid Term Newborns. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 May 29 [cited 2022 Aug 22];32(13):1257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023906/>
 68. McGrath N, Hawkes CP, Ryan S, Mayne P, Murphy N. Infants Diagnosed with Athyreosis on Scintigraphy May Have a Gland Present on Ultrasound and Have Transient Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Aug 22];94(1–2):36–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34044405/>
 69. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1991 Apr [cited 2022 Aug 22];150(6):395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2040346/>
 70. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Aug 22];47(9):757–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308767/>
 71. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Aug 22];199(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22915427/>
 72. Bekhit OEM, Yousef RM. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Fayoum, Egypt: A Descriptive Retrospective Study. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2022 Aug 22];8(6). Available from: [/pmc/articles/PMC3695950/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/243695950/)
 73. Asena M, Demiral M, Unal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek MN. Validity of Six Month LThyroxine Dose for Differentiation of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *J*

- Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 22];12(3):275. Available from: [/pmc/articles/PMC7499143/](#)
74. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 23];28(2):175–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629860/>
 75. Kuşdal Y, Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation.
 76. Med Sci TJ, Nur PELTEK KENDİRCİ H, Aycan Z, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. Turkish Journal of Medical Sciences The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. [cited 2022 Aug 25]; Available from: <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/>
 77. 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* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Aug 25];58(5):442–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412200/>
 78. 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* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Aug 25];7(2):278–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335252/>
 79. Evin F, Gül Balkı H, Ata A, Er E, Vatansever Z, Özen S, et al. Original Article Prediction of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. 2022;
 80. Scavone M, Carboni E, Stefanelli E, Romano G, Vero A, Giancotti L, et al. Prediction of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism from Initial Thyroid Stimulating Hormone Levels. *INDIAN Pediatr*. 2018;1059.
 81. Habib A, Shojazadeh A, Molayemat M, Habib A, Jeddi M, Arabsolghar R, et al. Prevalence and predictive factors of transient and permanent congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 27];21(1). Available from: https://www.researchgate.net/publication/352152635_Prevalence_and_predictive_factors_of_transient_and_permanent_congenital_hypothyroidism_in_Fars_province_Iran
 82. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 27];103(12):4428–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272179/>
 83. Chen SH, Yang BC, Li JY, Xu P, Wang F. Diagnostic re-evaluation and predictors of congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland in Jiangxi, China. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Aug 28];34(9):1139–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171937/>
 84. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and

a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Aug 28];28(8):959–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29968521/>

85. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2015 Sep 22 [cited 2022 Aug 28];84(3):159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160341/>

