

Konjenital Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik Değerlendirilmesi

Ayşe Anık ©
İlkay Bahar Balaban Berber ©
Tolga Ünüvar ©
Ahmet Anık ©

Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases

öz

Amaç: Bu çalışmada, konjenital hipotiroidiye neden olan durumun saptanması (kalıcı veya geçici), kalıcı konjenital hipotiroidi olgularında etiyolojik nedenin saptanması ve kalıcı ile geçici hipotiroidiyi öngörmeye klinik ve laboratuvar verilerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya konjenital hipotiroidi tanısı konarak L-tiroksin tedavisi başlanmış olan ve 3 yaşında tedavisi kesilen olgular alınmıştır. Olguların verileri geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Üç yaşında tedavisi kesilen olguların 4 hafta sonra serum tiroid hormonları ölçülmüş ve TSH değeri >10 mIU/mL olan olgular kalıcı hipotiroidi, 6 ay boyunca TSH değeri normal olan olgular ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 63 olgunun 16'sında (9 kız, 7 erkek) kalıcı konjenital hipotiroidi (%25); 47 olguda (22 kız, 25 erkek) geçici konjenital hipotiroidi (%75) saptandı. Kalıcı ve geçici olan gruplar arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, tanı yaşı, tanı anındaki fizik muayene bulguları, serum sT4, TSH ve başlangıç L-tiroksin dozları açısından fark saptanmadı. Geçici hipotiroidi grubundaki hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi normal iken, kalıcı hipotiroidi grubunda 9 hastada (%56) disgenezi, 1 hastada (%6) dishormonogenezis, 6 hastada (%32) ise tiroid ultrasonografisi normal olarak saptandı. Tedavi kesiminde kalıcı hipotiroidi grubunun almakta olduğu L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün) geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile 2,8±0,9 ve 1,2±0,5, p<0,001). Kalıcı konjenital hipotiroidiyi öngörmeye tedavi kesimindeki L-tiroksin dozunun >2,1 mcg/kg/gün olmasının duyarlılığı %81, özgüllüğü %90 olarak bulundu (p<0,001).

Sonuç: Konjenital hipotiroidinin en sık etiolojik nedeninin geçici hipotiroidiye yol açan durumlar olduğu gösterilmiştir. Tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozunun kalıcı/geçici konjenital hipotiroidi ayırımının yapılmasında en önemli belirleyici olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital hipotiroidi, geçici, kalıcı

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine, (i) the cause of congenital hypothyroidism (permanent or transient), (ii) the etiological cause of persistent congenital hypothyroidism and (iii) to investigate the role of clinical and laboratory data in predicting persistent and transient congenital hypothyroidism.

Method: Patients with congenital hypothyroidism who were started L-thyroxine treatment and discontinued at the age of 3 years were included in the study. The data of the cases were obtained retrospectively from the hospital records. Serum thyroid hormones were measured of the cases 4 weeks after discontinuation of treatment at the age of 3 years. Patients with TSH > 10 mIU/mL were accepted as permanent hypothyroidism and those with normal TSH value for 6 months were accepted as transient hypothyroidism.

Results: A total of 63 patients were included in the study. Permanent congenital hypothyroidism was detected in 16 (25%: 9 females, and 7 males) and transient congenital hypothyroidism in 47 (75%: 22 females, and 25 males) cases. There was no difference between the permanent and transient groups in terms of gender, gestational week, birth weight, age at diagnosis, physical examination findings at the time of diagnosis, serum fT4, TSH levels, and initial L-thyroxine doses. While thyroid ultrasonography was normal in all patients in the transient hypothyroidism group, dysgenesis was detected in 9 (56%), and dishormonogenesis in 1 (6%) patient. The mean thyroxine dose in permanent congenital hypothyroidism group was significantly higher than the transient group at the time of treatment cessation (2.8±0.9 and 1.2±0.5 mcg/kg/day, p<0.001, respectively). L-thyroxine dose of >2.1 mcg/kg/d was 81% sensitive and 90% specific for predicting permanent congenital hypothyroidism (p<0.001).

Conclusion: It has been shown that the most common etiologic cause of congenital hypothyroidism is transient hypothyroidism. Thyroxine dose at the time of treatment cessation was found to be the most important determinant in the differentiation of permanent and transient congenital hypothyroidism.

Keywords: Congenital hypothyroidism, transient, permanent

Received/Geliş: 04.09.2019

Accepted/Kabul: 11.06.2020

Published Online: 22.12.2020

Ahmet Anık

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Aydın - Türkiye

✉ ahmet.anik@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-7729-7872

A. Anık 0000-0002-0673-3403

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı,
Aydın, Türkiye

İ.B. Balaban Berber 0000-0003-4743-0705

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın, Türkiye

T. Ünüvar 0000-0002-5517-5030

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı,
Aydın, Türkiye

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi 3000-4000 canlı doğumdan birinde görülen çocukluk çağıının en sık endokrin hastalıklarından biridir. Erken dönemde tedavi edilmemesi durumunda kalıcı zeka geriliğine neden olmaktadır ⁽¹⁾. Gelişmiş ülkelerde tarama programları sayesinde konjenital hipotiroidili bebekler erken yaşta tanı ve tedavi almaktadır. Buna rağmen, dünya üzerinde tarama programı olmayan ülkelerde konjenital hipotiroidi mental geriliğin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir ⁽²⁾. Altta yatan nedene bağlı olarak konjenital hipotiroidi olguları geçici veya kalıcı olabilmektedir. Tarama programlarının uygulanmadığı dönemlerde veya taramanın ilk dönemlerinde kalıcı olgular (disgenezi ve dishormonogenezis) olguların %90'ından fazlasını oluştururken, tarama programlarının yaygınlaşması ve TSH ölçümlerinin duyarlılığının artmasıyla geçici konjenital hipotiroidi olgularının sıklığı giderek artış göstermiştir. Tarama yapılan bölgelerdeki konjenital hipotiroidi sıklığı 2000-3000 canlı doğumda bir iken, tarama öncesi dönemde bu oranın 6700 canlı doğumda bir olduğu bildirilmiştir ⁽³⁾.

Konjenital hipotiroidi etiyolojisinin saptanması tedavinin süresi açısından önem taşımaktadır ⁽⁴⁾. Kalıcı konjenital hipotiroidi sıklıkla tiroid disgenezi ya da dishormonogenezis nedeniyle oluşur ve bu hastalarda tiroid hormonu tedavisi yaşam boyu devam ettirilmelidir ^(5,6). Geçici konjenital hipotiroidinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Geçici hipotiroidi olgularında tedavinin daha erken sonlandırılabilceği durumlar olsa da, klasik olarak bu hastalarda tedavinin 3 yaşına kadar tedavi ettirilmesi ve 3 yaşında değerlendirme yapılması önerilmektedir ^(5,7,8).

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde konjenital hipotiroidi tanısı almış olgularda geçici ve kalıcı hipotiroidi sıklığının saptanması, kalıcı konjenital hipotiroidi olgularında etyolojinin belirlenmesi ve kalıcı-geçici hipotiroidiyi öngörmede laboratuvar verilerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tanısı konarak L-tiroksin (LT4) tedavisi başlan-

mış olan ve 3 yaşına ulaşmış olan olgular alınmıştır. Olguların güncel yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, anne ve babası arasındaki akrabalık durumu, gebelik haftası, doğum ağırlığı, annede tiroid hastalığının durumu, tanı anındaki bulgular, iyot maruziyeti, tanı şekli (yenidoğan tarama testi ile ya da rastlantısal olarak), tanı anındaki serbest tiroksin (sT4), TSH düzeyleri, LT4 başlangıç dozlarına ait bilgiler ve tiroid ultrasonografisi (USG) sonuçları geriye dönük olarak dosyalarından kaydedilmiştir. Konjenital hipotiroidisi tanısı Avrupa Çocuk Endokrinoloji Derneği Uzlaşısı ile uyumlu olarak konmuş olup, tanı konan hastalara hemen LT4 tedavisi başlanmıştır ⁽⁷⁾. Tanı anında sT4 düşüklüğü olanlarda tedaviye 10-15 mcg/kg/gün olarak başlanmış olup, LT4 dozu serum sT4 ve TSH düzeyine göre ayarlanmıştır.

İzlemde TSH düzeyi sürekli <5 mIU/mL olan ve ultrasonografide ötopik tiroid bezi saptanan hastaların 3 yaşında tedavileri kesilmiştir. Ultrasonografide agenezi veya ektopi saptanan olgular kalıcı konjenital hipotiroidi olarak kabul edilmiş ve LT4 tedavileri hiç kesilmemiştir. Üç yaşında tedavisi kesilen olguların ilaç kesiminden 4 hafta sonra serum tiroid hormonları ölçülmüş ve TSH değeri >10 mIU/L olan olgular kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirilip bu olgulara yine LT4 tedavisi başlanmıştır. İlaç kesiminden itibaren 6 ay süresince sT4 ve TSH değerleri normal sınırlarda kalan olgular ise geçici hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir.

Serbest T4 (ng/dl) ve TSH (mIU/L) düzeyleri radyoimmunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Ultrasonografide rapor edilen ektopi ve hipoplazi disgenezi olarak, volüm artışı ise klinik ve laboratuvar bulgular ile beraber değerlendirilerek dishormonogenezis olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (29.08.2019 tarih, 2019/139 No'lu karar).

İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde IBM SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences; Armonk, NY, ABD) 20.0 paket programı kullanıldı. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi.

Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi, gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Kalıcı ve geçici BDH ayırımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi yöntemi kullanıldı ve bu eşik değer için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik veriler normal dağılmayan parametreler için ortanca (minumum-maksimum), normal dağılan parametreler için ortalama \pm SDS olarak verildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 olgu alındı. Olguların 31'i kız (%49,2), 32'si erkek (%50,8) idi. Ortalama tanı yaşı 20,5 gün olup, tanı anındaki ortanca sT4 düzeyi 0,72 ng/dL, ortanca TSH düzeyi 37,6 mIU/mL idi (Tablo 1). Olguların 16'sında (9 kız,7 erkek) kalıcı konjenital hipotiroidi (%25); 47'sinde (22 kız, 25 erkek) ise geçici konjenital hipotiroidi (%75) saptandı. Kalıcı ve geçici olan gruplar arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, tanı yaşı (gün), annede tiroid hastalığının durumu, tanı anındaki fizik muayene bulguları, serum sT4, TSH ve başlangıç LT4 dozları açısından fark saptanmadı. Üç yaşında tedavi kesimi sırasında kalıcı hipotiroidi grubunun almakta olduğu LT4 dozu (mcg/kg/gün) geçici hipotiroidi grubuna göre anlam-

Tablo 1. Konjenital primer hipotiroidi olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri.

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	n=63 Ortanca (min-max)
Cinsiyet (n, %)	
Kız	31 (49,2)
Erkek	32 (50,8)
Tanı yaşı (gün)	18 (4-50)
Doğum kilosu (g)	3130 (620-4310)
Gebelik haftası	40 (30-41)
Ağırlık SDS	-0,44 (-2,6-1,5)
Boy SDS	0,15 (-1,7-1,8)
Tanı anında sT4 (ng/dL)	0,72 (0,1-1,9)
Tanı anında TSH (mIU/L)	37,6 (10,1-500)
Başlangıç L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	12,5 (5-15)
3 yaşındaki ağırlık SDS	-0,50 (-3-2,6)
3 yaşındaki boy SDS	-0,34 (-2,5-1,7)
3 yaşındaki L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	1,3 (0,4-4,8)

lı olarak yüksek saptandı (sırası ile 2,4 ve 1,0 $p < 0,001$) (Tablo 2).

Olguların yalnızca birinde anne ile baba arasında akrabalık vardı ve bu olguda geçici hipotiroidi saptandı. Yenidoğan döneminde bebeğin göbek bakımında iyotlu solüsyon kullanımı açısından bakıldığında, 5 olguda (%7,9) iyotlu solüsyon kullanımı saptandı. İyotlu solüsyon kullanımı olan olguların 3'ünde geçici, 2'sinde ise kalıcı hipotiroidi saptandı.

Geçici hipotiroidi grubundaki hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi normal iken, kalıcı hipotiroidi grubunda 9 hastada disjenezi (%56), 1 hastada dishormonogenezis (%6), 6 hastada ise tiroid ultrasonografisi normal (%32) olarak saptandı.

Kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun optimal eşik değeri ROC analizi ile $>2,1$ mcg/kg/gün, eğri altında kalan alan ("area under the ROC curve"-AUC) 0,941 olarak belirlendi ve istatistik-

Tablo 2. Geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidi olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Geçici Hipotiroidi (n=47)	Kalıcı Hipotiroidi (n=16)	P
Cinsiyet (n, %)			
Kız	22 (46,8)	9 (56,2)	-
Erkek	25 (53,2)	7 (43,8)	
Tanı yaşı (gün)	18 (7-50)	18 (4-49)	0,65
Doğum kilosu (g)	3279 (620-4310)	3005 (1660-3800)	0,78
Gebelik haftası	40 (30-41)	40 (34-40)	0,31
Ağırlık SDS	-0,62 (-2,60-1,52)	-0,31 (-1,90-1,32)	0,67
Boy SDS	0,49 (-0,6-1,78)	-0,07 (-1,67-1,65)	0,06
Tanı anında sT4 (ng/dL)	0,72 (0,09-1,24)	0,84 (0,30-1,90)	0,61
Tanı anında TSH (mIU/L)	36 (10,1-178)	55,6 (13-500)	0,22
Başlangıç L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	12,5 (6-15)	12,5 (5-15)	0,74
3 yaşındaki ağırlık SDS	-0,500 (-3- 2,55)	-0,505 (-2,19-1,12)	0,81
3 yaşındaki boy SDS	-0,34 (-2,50-1,70)	-0,495 (-2,13-0,90)	0,54
3 yaşındaki L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	1,0 (0,4-3,0)	2,4 (1,5-4,8)	<0,001

Veriler ortanca olarak verilmiştir. Parantez içinde minimum ve maximum (min-max) değerler verilmiştir.

sel anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu eşik değer için tanısal duyarlılık %81, özgüllük ise %90 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada konjenital hipotiroidi tanısı alan bebeklerde geçici nedenlerin kalıcı nedenlere göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 3 yaşına gelindiğinde kullanılan LT4 dozunun 2,1 mcg/kg/gün'den daha yüksek olmasının %81 duyarlılık ve %90 özgüllük ile kalıcı konjenital hipotiroidiyi işaret ettiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, geçici konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta literatür ile uyumlu olacak şekilde erkek olgular daha fazlaydı⁽⁹⁻¹²⁾. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde de kız/erkek oranı (31/32) Türkiye'de yapılan önceki çalışmalara benzer olarak değerlendirildi^(9,12). Literatürden farklı olarak tüm grupta erkeklerin daha fazla olması geçici hipotiroidi olan hasta sayısının daha fazla olması ile ilişkilendirildi. Aguiar ve ark.'nın⁽¹³⁾ geçici konjenital hipotiroidinin erkeklerde 5 kat daha fazla olduğunu bildirdikleri çalışmalarında geçici konjenital hipotiroidi grubunda kalıcı gruba göre anne yaşı, sezaryen sıklığı ve prematüre retinopati sıklığının daha yüksek olduğu ve TSH yüksekliğinin maternal ve perinatal risk faktörleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Çalışmamızda, maternal ve perinatal risk faktörleri değerlendirilmediğinden bu konu ile ilgili yorum yapılamamıştır.

Yenidoğan tarama programları ile konjenital hipotiroidinin tanı yaşı belirgin olarak düşmüştür. Çalışmalarda, ortalama tanı yaşı 11-12 gün; ülkemizde 2010 yılında 15,7 gün olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Çalışmamızda, tanı yaşının ulusal verilerimize göre yaklaşık 4 gün daha geç olmasının temel nedeninin çalışmada yer alan prematüre bebeklerin gecikmiş TSH yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü⁽⁷⁾.

Konjenital hipotiroidi etiyolojisinde klasik olarak kalıcı nedenler daha sık olarak rapor edilse de son yıllarda geçici konjenital hipotiroidinin sıklığındaki artış dikkat çekmektedir. Messina ve ark.⁽¹⁰⁾ geçici konjenital hipotiroidi prevalansını %36,5 olarak rapor ederken, Ghasemi ve ark.⁽¹¹⁾ geçici konjenital hipotiroidinin kalıcı hipotiroididen 3-4 kat daha sık olduğunu

nu bildirmişlerdir. Disgenezi olan çocuklar çalışmaya alınmayıp, ötopik yerleşimli tiroid bezine sahip olan hastalar çalışmaya alındığında geçici hipotiroidi sıklığının %65 olduğu saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Türkiye'de tarama programının sonucu olarak konjenital hipotiroidi sıklığı 1/650 olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda, geçici konjenital hipotiroidi sıklığının %30-52 arasında olduğu rapor edilmiştir^(9,12,18,19). Çalışmamızda, geçici hipotiroidi sıklığı %75 ile literatür verilerinden biraz daha yüksek saptanmıştır. Geçici konjenital hipotiroidi sıklığının çalışmalar arasında farklılık göstermesinin nedenleri arasında çalışmaya alınma kriterleri (term vs preterm), geçici hipotiroidiyi tanımlamada farklı TSH eşik değerlerinin kullanılması ve iyot eksikliği gibi durumların önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. Geçici hipotiroidinin nedenleri arasında iyot eksikliği, iyot yüklenmesi veya anneden TSH reseptörlerini bloke edici antikörlerin fetüse geçişi sayılabilir^(5,6,20). Çalışmamızda, anne ve bebekte TSH reseptörlerini bloke edici antikör düzeyine bakılmadığı için geçici hipotiroidi nedeni olarak annenin otoimmün tiroidit hastalığının sıklığı saptanamamıştır. Ülkemiz iyot durumunu gösteren bir çalışmada, Ege bölgesi iyot düzeyinin normal olduğu bir bölgedir⁽²¹⁾. Bu nedenle olgularımızda geçici hipotiroidinin etiyolojisinde iyot eksikliğinin önemli bir rolü olmadığı düşünüldü. Öte yandan bebeklerin göbek bakımında, annelerde sezaryen sırasında ve normal doğum sonrası bakımda iyotlu solüsyonlar günümüzde hala kullanılmaktadır⁽²²⁾. Çalışmamızda, dikkat çekici olarak göbek bakımında iyotlu solüsyon kullanımına bağlı hipotiroidi geliştiği düşünülen 5 olgunun 2'sinde hipotiroidinin kalıcı olduğu görüldü. Bu da (i) ülkemizde yenidoğan göbek bakımında iyotlu solüsyonların kullanımının hala önemli bir sağlık sorunu olduğunu, (ii) iyotlu solüsyon kullanımına bağlı gelişen hipotiroidilerin her zaman geçici olmayabileceğini, kalıcı hipotiroidi ile de birliktelik gösterebileceğini düşündürmüştür. Ancak, çalışmamızda, bebeklerde tanı anında idrarda iyot düzeyine bakılmadığı için iyot yüklenmesinin kanıtlanması olası olmamıştır.

Kalıcı konjenital hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenezidir (%85). İkinci sıklıkta ise dishormonogenezis (%10-15) yer almaktadır⁽⁶⁾. Dishormono-

geneziste enzim eksikliği otozomal resesif olarak kalıtıldığından bu hastaların öyküsünde anne ve baba arasındaki akraba evliliği önemlidir ⁽²³⁾. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak çalışmamızda da kalıcı hipotiroidi olgularında en sık neden olarak disgenezi saptandı. Çalışmamızda, yalnızca 1 olguda dishormonogenezis saptanmasının çalışma popülasyonunda akraba evliliğinin az olması ile veya dishormonogenezis tanısı için sintigrafi ve moleküler analiz yöntemlerinin kullanılmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Konjenital hipotiroidi olgularında kalıcı ve geçici ayırımının yapılması, gerek geçici olgulara gereksiz yere tedavi verilmesinin önlenmesi, gerekse de kalıcı hipotiroidi olgularının uygun tedavi almasını sağlamak açısından oldukça önemlidir. Tanı anında etiyolojik değerlendirme amaçlı sintigrafi çekilemeyen veya sintigrafide ötopik tiroid bezi olan olgularda geçici ve kalıcı hipotiroidiyi öngörebilmek için çeşitli ölçütler araştırılmıştır. Bu ölçütler arasında en çok araştırılanlar tanı anındaki serum sT4, TSH düzeyleri ve tanı ile izlemdeki LT4 dozudur. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar az sayıda olup, bu çalışmalarda da saptanan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda tanı anındaki sT4'ün, bazı çalışmalarda ise TSH'nin belirleyici olabileceği bildirilmesine karşın, her ikisinin de belirleyici olmadığını belirten çalışmalar da vardır ^(9,12,19,24-28). Çalışmamızda, tanı anındaki sT4 ve TSH düzeyinin kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımında ölçüt olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırıcı tanısı için öngörü ölçütü olarak saptanan tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozu eşik değeri 2,1 mcg/ kg/gün olarak bulundu. Bu eşik değer alındığında, konjenital hipotiroidi olgusunun kalıcı veya geçici olma durumunu öngörme olasılığının duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %90 idi. Ünüvar ve ark. ⁽¹²⁾ ile Rabbiosi ve ark. ⁽²⁹⁾ da çalışmamıza benzer şekilde, ilaç kesimi sırasında kalıcı grubun LT4 dozunun geçici gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde farklı eşik değerler bildirilmiş olmakla birlikte, ülkemizde yapılan bir çalışmada, tedavi kesimi sırasındaki LT4 eşik değeri 1,6 mcg/kg/gün alındığında, bu dozun geçici ve kalıcı hipotiroidiyi öngörmeye duyarlılığının %69,6, özgüllüğünün ise %72 olduğu bildirmiştir ^(9,10,17,30).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları, çalışmanın retrospektif dizayn edilmiş olması ve özellikle kalıcı konjenital hipotiroidi grubunda vaka sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Ayrıca tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek iyot eksikliği veya fazlalığı, maternal tiroid otoantikörlerin transplasental geçişi ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek maternal ilaç kullanımının değerlendirilememiş olması da diğer kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geçici konjenital hipotiroidi sıklığı %75 saptanmış olup, geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidinin ayırıcı tanısında öngörü ölçütleri içinde tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun anlamlı olduğu saptanmıştır.

Etik Kurul Onay: T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2019/139).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma olduğu için alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: T.C. Aydın Adnan Menderes University Rectorate Faculty of Medicine Dean's Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (2019/139).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Not obtained due to the retrospective design of the study.

KAYNAKLAR

1. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(2):104-13. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.160>
2. American Academy of P, Rose SR, Section on E, Committee on Genetics ATA, Brown RS, Public Health Committee LWPEs, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
3. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011;96(4):374-9. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190280>
4. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty 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*. 2018;28(8):959-67.
<https://doi.org/10.1089/thy.2018.0154>
5. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital Hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, editor. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.syf.449-73.
 6. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
 7. Leger 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. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):80-103.
<https://doi.org/10.1159/000358198>
 8. Asena M, Demiral M, Unal E, Ocal M, Demirbilek H, Ozbek MN. Validity of 6(th) month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient-Permanent Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020.
<https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0170>. [Epub ahead of print]
 9. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tutunculer F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars*. 2017;52(2):85-91.
<https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.3989>
 10. 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*. 2015;84(3):159-64.
<https://doi.org/10.1159/000435811>
 11. Ghasemi M, Hashemipour M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. *J Res Med Sci*. 2013;18(8):699-703.
 12. Unuvar T, Demir K, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(3):170-3.
<https://doi.org/10.4274/Jcrpe.931>
 13. Aguiar L, Garb J, Reiter E, Visintainer P, Singh R, Allen H, et al. Can One Predict Resolution of Neonatal Hyperthyrotropinemia? *J Pediatr*. 2016;174:71-7 e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.011>
 14. Dilli D, Czbaz 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*. 2013;5(2):73-9.
<https://doi.org/10.4274/Jcrpe.929>
 15. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):972-6.
<https://doi.org/10.1136/adc.2006.096776>
 16. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):186-91.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7124>
 17. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):115-8.
<https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
 18. Kara C, Gunindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(2):170-9.
<https://doi.org/10.4274/jcrpe.2345>
 19. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Sagsak E, Keskin M, Cetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. *Turk J Med Sci*. 2015;45(4):745-50.
<https://doi.org/10.3906/sag-1404-109>
 20. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2959-67.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175>
 21. Erdogan MF, Agbaht K, Altunsu T, Ozbaz S, Yucesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(7):617-22.
<https://doi.org/10.1007/BF03346519>
 22. Keskin M. İyot yüklenmesi ve etkileri. İçinde: Kurtoğlu S, Bayram F, editör. *Her yönüyle iyot*. Kayseri: M Grup Matbaacılık; 2016.syf.94-7.
 23. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):421-8.
<https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
 24. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2010;47(9):757-60.
<https://doi.org/10.1007/s13312-010-0115-1>
 25. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Turkmen C, Darendeliler F, Bas F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int*. 2009;51(4):464-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02790.x>
 26. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6.
<https://doi.org/10.1258/jms.2009.008090>
 27. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levothyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007;68(3):105-12.
<https://doi.org/10.1159/000100373>
 28. 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*. 2018;103(12):4428-36.
<https://doi.org/10.1210/jc.2018-00362>
 29. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1395-402.
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3174>
 30. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):453.
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1833-8>