



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI İLE  
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALARAK İZLEMDE  
KALICI VE GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ  
TANIMLANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağla Bengü VURAL**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2026**



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

**ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI İLE  
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALARAK İZLEMDE  
KALICI VE GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ  
TANIMLANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağla Bengü VURAL**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN  
Dr. Öğr. Üyesi Yağmur ÜNSAL**

**ANKARA  
2026**

## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, tüm yoğunluğuna rağmen tez sürecimin her safhasında yanımda olmaya çalışan, güler yüzünü ve ilgisini her zaman hissettiren tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN'e,

Tez sürecimde yardımını esirgemeyen, tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren değerli Dr. Öğr. Üyesi Yağmur ÜNSAL'a,

Bilgi birikimi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan, her yönüyle iyi hekim olmayı öğreten tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince gece gündüz omuz omuza beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan, bana inanan, her düştüğümde elimden tutup kaldıran, tezimde en az benim kadar emekleri olan sevgili annem Tekmile VURAL ve sevgili babam Sabahattin VURAL'a

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağla Bengü VURAL

Ankara, 2026

## ÖZET

**VURAL Çağla Bengü, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alarak İzlemde Kalıcı ve Geçici Konjenital Hipotiroidi Tanımlanan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.** Konjenital hipotiroidi (KH), doğuştan tiroid hormonu yetersizliği ile tanımlanan, sık görülen bir endokrinolojik bozukluktur; erken tanı ve tedavi amacıyla yenidoğanlarda taranmaktadır. Tarama programlarındaki eşik değerlerin düşürülmesi, kalıcı KH'nin yanı sıra çok sayıda geçici olguya, 3 yaşında geçici kalıcı ayırımı yapılan dek tiroid hormon tedavisi uygulanmasına yol açmaktadır. Bu durum ülkemiz gibi iyot eksikliği toplumlarında daha yaygındır. Bu çalışmanın amacı yenidoğan taramasıyla KH tanısı alan, üç yaş civarında geçici/kalıcı ayırımı yapılmış hastaları değerlendirerek, geçici KH'nin daha erken öngörülmesini sağlayabilecek belirleyicileri ortaya koymaktır. Çalışmada, Aralık 2006-Aralık 2024 tarihleri arasında ulusal tarama programından yönlendirilen, KH tanısı ile izlenen, 3 yaşında kalıcı/geçici ayırımı yapılan KH olgularının klinik, demografik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Tiroid agenezisi, ektopi gibi kalıcı olduğu kesin olgular çalışma dışında tutulmuş, tiroid bezi yerinde görüntülenen olgular dahil edilmiştir. İncelenen özellikler odds oranı (OR) ile değerlendirilmiş, çoklu lojistik regresyonda anlamlı saptanan özellikler ROC analizi ile incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 244 hastanın (106 kız, %43,4), 179'u (%73,4) geçici, 65'i (%26,6) kalıcı KH idi. Kalıcı KH riskini öngören en güçlü belirteçler iki yaşındaki tedavi dozunun 1,8 µg/kg/gün'ün üzerinde (OR: 174,1; %95 GA: 12,2-2474,9; p<0,001) ve TSH düzeyinin 3,3 mIU/L'den yüksek olmasıydı (OR: 172,2; %95 GA: 11,2-2652,5; p<0,001). Ayrıca ilk tanıda serum TSH düzeyinin 72 mIU/L'den yüksek olması kalıcı KH riskini 7,2 kat (OR: 7,149; %95 GA: 1,019-50,140; p=0,048) arttırmaktaydı. Bir yaşında ilaç dozu ve TSH düzeyi daha düşük OR ile kalıcı KH riskini arttırmaktaydı. USG incelemelerinde tiroid hacmi -2 SDS altındaki olguların tümü kalıcı KH grubunda idi. Sonuç olarak görüntülemeye kalıcı sorun saptanmayan olgularda, izlemde ilaç dozu ve TSH düzeyi kalıcı/geçici KH ayırımını en iyi ortaya koyan belirteçlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalıcı Konjenital Hipotiroidi, Geçici Konjenital Hipotiroidi, Geçici Konjenital Hipotiroidi Ayırıcı Tanısı, Levotiroksin

## ABSTRACT

**VURAL Çağla Bengü, Retrospective Evaluation of Cases Diagnosed with Congenital Hypothyroidism Through the National Newborn Screening Program and Defined as Permanent or Transient Congenital Hypothyroidism During Follow-up. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialization Thesis, Ankara, 2026.** Congenital hypothyroidism (CH) is the most common neonatal endocrine disorder characterized by thyroid hormone deficiency. Newborn screening enables early diagnosis and treatment. Recently, lowering of screening cut-offs has increased the detection of permanent CH, however it also led to a substantial rise in transient cases, resulting in prolonged levothyroxine treatment until three years of age, when transient/permanent differentiation is typically established. This challenge is particularly pronounced in iodine-deficient populations. The present study aimed to identify clinical predictors that enable earlier differentiation between transient and permanent CH in patients diagnosed through newborn screening. We retrospectively analyzed the clinical, demographic, imaging, and laboratory characteristics of patients diagnosed with CH through the national newborn screening program between December 2006 and December 2024, who underwent transient/permanent differentiation at approximately three years of age. Patients with definitive permanent etiologies, such as thyroid agenesis or ectopy, were excluded; only patients with in situ thyroid gland were included. Odds ratios (OR) were calculated for potential predictors, and significant parameters in multiple logistic regression were further evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Among the 244 patients included (106 females, 43.4%), 179 (73.4%) were classified as transient CH and 65 (26.6%) as permanent CH. The most powerful predictors of permanent CH were a levothyroxine dose  $>1.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  (OR: 174.1; 95% CI: 12.2-2474.9;  $p<0.001$ ), and a TSH level  $>3.3 \text{ mIU}/\text{L}$  (OR: 172.2; 95% CI: 11.2-2652.5;  $p<0.001$ ) at two years of age. Initial serum TSH level  $>72 \text{ mIU}/\text{L}$  at diagnosis was also independently associated with permanent CH (OR: 7.15; 95% CI: 1.02-50.14;  $p=0.048$ ). Levothyroxine dose and TSH levels at one year of age were also associated with permanent CH, albeit with lower effect sizes. Notably, all patients with a thyroid volume below -2 SDS on ultrasonography were classified as permanent CH. In conclusion, levothyroxine dose requirements and TSH levels during follow-up emerge as the strongest predictors for distinguishing permanent from transient CH in patients with a eutopic thyroid gland when there are no definitive structural abnormalities on imaging. This could potentially allow for earlier and more individualized treatment decisions to be made.

**Keywords:** Permanent Congenital Hypothyroidism, Transient Congenital Hypothyroidism, Differentiation of Transient Congenital Hypothyroidism, Levothyroxine

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi	4
2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi	5
2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	6
2.1.5. Tiroid Hormon Yapımının Düzenlenmesi	8
2.2. Fetal ve Neonatal Dönemde Tiroid Hormon Regülasyonu	10
2.3. Hipotiroidi Tanımı	11
2.3.1. Konjenital Hipotiroidi	12
2.3.1.1. Tanım ve Sınıflaması	12
2.3.1.2. Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi	13
2.3.1.2.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi	14
2.3.1.2.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi	19
2.3.1.3. Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi	21
2.3.1.4. Klinik Özellikler ve Bulgular	23
2.3.1.5. Konjenital Hipotiroidide Tanı Yöntemleri	25
2.3.1.5.1. Yenidoğan Tarama Programları	25
2.3.1.5.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri	29
2.3.1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	31
2.3.1.5.4. Genetik Testler	34
2.3.1.6. Kalıcı ve Geçici KH Ayırıcı Tanısı	35

2.3.1.7. Tedavi ve İzlem	37
2.3.1.7.1. Tedavinin Temel İlkeleri	37
2.3.1.7.2. Tedavinin Kesilmesi ve Yeniden Değerlendirme	39
2.3.1.7.3. Prognoz	40
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>41</b>
3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	43
<b>4. BULGULAR</b>	<b>45</b>
4.1. Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler	45
4.2. Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Özellikleri	46
4.3. Görüntüleme Bulguları	48
4.4. İlaç Kesim Bilgisi ve İlaç Kesiminden Sonra sT4 ve TSH Düzeyleri	49
4.5. Son Antropometrik Ölçümler, Eşlik Eden Anomaliler ve Nihai Tanı	49
4.6. Geçici ve Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Olgularının Karşılaştırılması	50
4.6.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	50
4.6.2. Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması	52
4.6.3. Başvurudaki Antropometrik Ölçümler, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması	53
4.6.4. Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması	57
4.6.5. İlaç Kesim Bilgileri ve İlaç Kesiminden Sonra Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması	58
4.6.6. Son Antropometrik Ölçümler, Eşlik Eden Anomaliler ve Tekrar İlaç Başlanma İhtiyaçlarının Karşılaştırılması	59
4.7. Kalıcı Konjenital Hipotiroidiyi Öngörecektörlerin Analizi	59
4.8. Kalıcı KH'yi Öngörmek İçin Yapılan ROC Analizleri	63
4.8.1. ROC Analizinde Bulunan Kesim Değerlerine Göre Kalıcı KH Risk Faktörleri	69
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>71</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>91</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>96</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>109</b>
Ek 1. Etik Kurul Onayı	109

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<sup>123</sup> I	: iyot-123
<sup>131</sup> I	: İyot-131
<sup>99m</sup> Tc	: Teknesyum-99m
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>CDC</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
<b>ÇEDD</b>	: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği
<b>D1</b>	: Tip 1 deiyodinaz
<b>D2</b>	: Tip 2 deiyodinaz
<b>D3</b>	: Tip 3 deiyodinaz
<b>DIT</b>	: Diiodotirozin
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DUOX1</b>	: Dual oksidaz 1
<b>DUOX2</b>	: Dual oksidaz 2
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GKH</b>	: Geçici konjenital hipotiroidi
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>hCG</b>	: İnsan koryonik gonadotropini
<b>HHT</b>	: Hipotalamus-hipofiz-tiroid
<b>IgG</b>	: İmmüoglobulin G
<b>IQ</b>	: zekâ katsayısı
<b>İKS</b>	: İlaç kesiminden sonra
<b>KH</b>	: Konjenital hipotiroidi
<b>KKH</b>	: Kalıcı konjenital hipotiroidi
<b>LATs</b>	: L-tipi amino asit taşıyıcıları
<b>LH</b>	: Luteinize edici hormon
<b>MCT10</b>	: Monokarboksilat taşıyıcı 10
<b>MCT8</b>	: Monokarboksilat taşıyıcı 8
<b>MIT</b>	: Monoiodotirozin
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit

<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NaLT4</b>	: Levotiroksin
<b>NGS</b>	: Yeni nesil dizileme (Next-generation sequencing)
<b>NIS</b>	: Sodyum-iyot simporter
<b>OATP1C1</b>	: Organik anyon taşıyıcı polipeptit 1C1
<b>OATPs</b>	: Organik anyon taşıyıcı polipeptitler
<b>OR</b>	: Odds oranı (Odds ratio)
<b>RDS</b>	: Respiratuvar distres sendromu
<b>ROC</b>	: Receiver operating characteristic
<b>rT3</b>	: Reverse T3
<b>SDS</b>	: Standart sapma skoru (Standard deviation score)
<b>SLC17A4</b>	: Sodyum-fosfat taşıyıcı 17A4
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>sT3</b>	: Serbest T3
<b>sT4</b>	: serbest T4
<b>T2</b>	: Diiodotironine
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tetraiyodotironin (tiroksin)
<b>TBG</b>	: Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>Tg</b>	: Tioglobulin
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TRE</b>	: Tiroid yanıt elemanları
<b>TRH</b>	: Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TR<math>\alpha</math></b>	: Tiroid hormon reseptör $\alpha$
<b>TR<math>\beta</math></b>	: Tiroid hormon reseptör $\beta$
<b>TSBA<math>\beta</math></b>	: TSH reseptör blokan antikoru
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>tT4</b>	: Total T4
<b>TTR</b>	: Transtiretin
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>UYTP</b>	: Ulusal Yenidoğan Tarama Programı
<b>VUS</b>	: Klinik anlamı belirsiz varyant (Variant of uncertain significance)

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
<b>Şekil 2.1.</b> T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nda yer alan konjenital hipotiroidi akış şeması	28
<b>Şekil 4.1.</b> Geçici konjenital hipotiroidi tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı	51
<b>Şekil 4.2.</b> Kalıcı konjenital hipotiroidi tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı	51
<b>Şekil 4.3.</b> Geçici ve Kalıcı KH olgularında aile öyküsü değişkenleri	52
<b>Şekil 4.4.</b> Geçici ve Kalıcı KH olgularında NaLT4 dozlarının seyri	57
<b>Şekil 4.5.</b> Kapiller TSH serum eşdeğeri düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	63
<b>Şekil 4.6.</b> İlk tanıdaki serum TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	64
<b>Şekil 4.7.</b> İlk tanıdaki Tg düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	64
<b>Şekil 4.8.</b> Yenidoğan dönemindeki NaLT4 devam dozunun ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	65
<b>Şekil 4.9.</b> Üçüncü aydaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	65
<b>Şekil 4.10.</b> Bir yaş NaLT4 dozunun ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	66
<b>Şekil 4.11.</b> Bir yaştaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	66
<b>Şekil 4.12.</b> İki yaştaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	67
<b>Şekil 4.13.</b> Tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	67
<b>Şekil 4.14.</b> İki yaştaki NaLT4 dozunun ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi	68

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Nedenleri	13
<b>Tablo 2.2.</b> Geçici Konjenital Hipotiroidi Nedenleri	14
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri	45
<b>Tablo 4.2.</b> Doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflamaları	46
<b>Tablo 4.3.</b> Kapiller TSH, ilk tanıdaki laboratuvar bulguları ve ilk tedavi	46
<b>Tablo 4.4.</b> Birinci ve üçüncü ay kontrollerindeki sT4 ve TSH düzeyleri	47
<b>Tablo 4.5.</b> Birinci, ikinci ve üçüncü yaşlarda TSH, sT4 düzeyleri ve ilaç dozları	48
<b>Tablo 4.6.</b> USG ve sintigrafi sonuçları	48
<b>Tablo 4.7.</b> İlaç kesim bilgisi ve ilaç kesiminden sonra sT4 ve TSH düzeyleri	49
<b>Tablo 4.8.</b> Takipten çıkmadan önceki son boy ve vücut ağırlığı SDS'leri, tekrar ilaç başlama ihtiyaçları, hastaların nihai tanıları ve saptanan diğer doğumsal hastalık ve anomalilerin sıklıkları	50
<b>Tablo 4.9.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında yaş, başvuru yaşı, cinsiyet ve aile öyküsü değişkenleri	52
<b>Tablo 4.10.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflamaları	53
<b>Tablo 4.11.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında başvuru antropometrik ölçümleri, tanı sırasındaki laboratuvar bulguları ve ilk tedavi özellikleri	54
<b>Tablo 4.12.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularının birinci ve üçüncü ay kontrollerindeki sT4 ve TSH düzeyleri	54
<b>Tablo 4.13.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında bir yaş TSH, sT4 düzeyleri ile bir yaş ve 18. ayda ilaç dozları	55
<b>Tablo 4.14.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında ikinci yıl TSH, sT4 ve ilaç dozları	56
<b>Tablo 4.15.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında üçüncü yıl TSH, sT4 ve ilaç dozları	56
<b>Tablo 4.16.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında USG ve sintigrafi sonuçları	57
<b>Tablo 4.17.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında ilaç kesim bilgisi ve ilaç kesiminden sonra TSH ve sT4 düzeyleri	58
<b>Tablo 4.18.</b> Geçici ve kalıcı KH olgularında son boy ve vücut ağırlığı SDS'leri, tekrar ilaç başlama ihtiyaçları ile diğer doğumsal hastalık ve anomali sıklıkları	59

<b>Tablo 4.19.</b> Kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi	60
<b>Tablo 4.20.</b> Yenidoğan dönemi ve üçüncü aydaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi	61
<b>Tablo 4.21.</b> Bir yaştaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi	62
<b>Tablo 4.22.</b> İki yaştaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi	62
<b>Tablo 4.23.</b> ROC analizi yapılan değişkenlerin eğri altı alan ve anlamlılık durumları	68
<b>Tablo 4.24.</b> Kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ROC analizlerinin sonuçları	69
<b>Tablo 4.25.</b> ROC analizinde bulunan kesim değerlerine göre kalıcı KH'nin risk faktörleri	70

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH), doğuştan tiroid hormonlarının yetersizliği ile tanımlanan, yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1). Tiroid hormonlarının beyin gelişimi üzerindeki etkisi özellikle yaşamın ilk aylarında kritik öneme sahiptir. Bu hormonların eksikliği kalıcı bilişsel ve motor geriliklere yol açabilmektedir (2).

KH, yenidoğan döneminde klinik olarak genellikle semptomsuz ya da belirgin olmayan bulgularla seyreder. Kabızlık, hipotonik görünüm, dilde büyüme, sarılık süresinin uzaması ve beslenme zorlukları gibi belirtiler, çoğu zaman geç fark edilmekle beraber mevcut olan semptom ve bulguların da KH'ye özgü olmaması tanı konulmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle yenidoğan döneminde uygulanan tarama programları erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Günümüzde pek çok ülkede uygulanmakta olan yenidoğan tarama programları sayesinde KH erken dönemde tanınabilmekte ve tedaviye erken başlanarak nörolojik sekeller engellenebilmektedir (3). Türkiye, 25 Aralık 2006 tarihinde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (UYTP) ile KH taramasını başlatmıştır (4). Bu programla birlikte tüm yenidoğanlarda doğumdan sonra 3-5. günlerde topuk kanı örneği alınarak tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılmakta KH vakalarının erken tespiti hedeflenmektedir. Topuk kanında ölçülen TSH düzeyi ile şüpheli olgular belirlenerek geri çağrılmakta ve serumda hormon ölçümüyle KH tanısı erken dönemde konabilmektedir.

KH tanısı alan ve tedavi başlanan bebeklerden ileri incelemelerde tiroid bezi yerinde saptanmış, tedavi başlangıcından beri TSH düzeyi hep normal aralıkta seyretmiş ve tedavide kullanılan tiroid hormon dozunu arttırmak gerekmemişse, üç yaş civarında tedaviye ara verilerek tiroid fonksiyon testleri tekrarlanmaktadır. Eğer ilaç kesildikten sonra ölçülen tiroid hormon düzeyleri normale tedavi sonlandırılmakta ve bu olgular geçici KH tanısı almaktadır. İlaç kesildikten sonra TSH düzeyinde yükselme ve/veya tiroksin düzeyinde düşüklük saptanırsa tedaviye devam edilmektedir (5).

Son yıllarda yenidoğan tarama testlerinde geri çağırma da kullanılan TSH eşik değeri düşürülerek olgu kaçırılmasının önüne geçilmeye çalışılmış olup bu durum KH sıklığının tüm dünyada artmasına yol açmıştır. Ancak aynı gelişme çok sayıda geçici KH olgusuna yenidoğan döneminde tiroid hormon tedavisi başlanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu durum ülkemizde olduğu gibi iyot eksikliğinin hala devam ettiği toplumlarda daha yaygındır (6-8).

Geçici ve kalıcı hipotiroidi ayırımına yönelik 3 yaştan önce yapılacak bir öngörü, hastaların gereksiz yere uzun süre tedaviye maruz kalmalarının önüne geçecektir. Benzer şekilde kalıcı hipotiroidi olgularında erken dönemde sağlanacak öngörüler tiroid hormonuna devam etmesi gereken hastaların 4-6 hafta süreyle tedavisiz kalmasının önüne geçecektir.

Erken dönemde kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımına yönelik başka ipuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı yenidoğan taramasında KH tanısı olarak kliniğimizde izlenen ve üç yaş civarında geçici ya da kalıcı olarak ayırım yapılabilmış hastaların klinik, demografik, görüntüleme ve laboratuvar özelliklerini değerlendirerek geçici KH olgularının daha erken dönemde öngörülmesini sağlayabilecek belirleyicileri ortaya koymaktır. Bu hastaların özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesinin özellikle geçici KH'nin sık görüldüğü bölgeler için alanyazına önemli katkı sunacağı düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

#### 2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Embriyoda gelişmeye başlayan ilk endokrinolojik organ tiroid bezidir ve gelişimi döllenmeden yaklaşık 24 gün sonra başlamaktadır (9, 10). Bez, endodermal kökenli olup embriyonik ön bağırsağın ventral kısmında, dilin arka kısmında yer alan foramen caecum bölgesinde bir endodermal çıkıntı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Gelişen hücre kütleleri trakea önüne doğru aşağı yönde göç eder. Morfogenez sürecindeki bir hata, agenezi (bez yokluğu) veya ektopi (anormal yerleşim) gibi tiroid anomalileri ile sonuçlanabilir (11). Tiroidin boynun ön tarafına doğru olan göçü, kalbin aşağı yönde yer değiştirmesiyle eş zamanlı olarak gerçekleşir ve bu süreç NKX2-5 gibi ortak transkripsiyon faktörleri aracılığıyla düzenlenir. KH olgularında doğuştan kalp hastalığı görülme sıklığının artmasına yönelik olası açıklamalardan biri olarak ortak embriyolojik gelişimsel mekanizmalar gösterilmektedir (12). Tiroidin aşağı yönde göçü sırasında izlediği yol, daha sonra involüsyona uğrayacak olan tiroglossal kanal adı verilen geçici bir anatomik yapı tarafından belirlenir. Bu kanal, genellikle 6. gebelik haftasında involüsyona uğrar. Bu kanalın düzgün kapanmaması durumunda rezidüel yapılar piramidal lob ya da tiroglossal kist gibi anatomik varyasyonlara neden olabilir (9).

Tiroid bezi 7. gebelik haftası civarında trakeanın önünde nihai pozisyonuna ulaşır ve 8-11. haftalar arasında foliküler yapılar oluşarak hormon sentezi için gerekli histolojik farklılaşmayı gösterir. Gelişimin ilerleyen evrelerinde, tiroid hücreleri tiroid hormonlarının sentezinden sorumlu foliküler hücrelere dönüşür. Aynı zamanda, dördüncü farengial ceplerden gelişen nöral krest kökenli ultimobrankiyal cisimcikler, tiroidin içine göç ederek parafoliküler (C) hücreleri meydana getirir. Bu hücreler kalsitonin üretiminden sorumludur ve tiroidin kalsiyum metabolizmasındaki işlevine katkıda bulunurlar (9). Bu süreç boyunca tiroid bezini oluşturan hücreler, merkezi bir istmus ile birbirine bağlı olan iki lateral loba farklılaşır.

Tiroid bezinin morfolojik gelişimi *NKX2-1*, *FOXE1*, *PAX8* ve *HHEX* gibi genlerin koordineli ifadesi ile düzenlenir. Bu genler, hücre farklılaşması ve organ morfogenezi için gerekli doku gelişim (transkripsiyon) faktörlerini kodlamaktadır. Bahsi geçen genlerin mutasyonu, tiroid disgenezisi gibi doğuştan anomalilere neden olabilir (9, 13).

Tiroid bezinin fonksiyonel olarak olgunlaşması embriyonun 10-12. haftasında gerçekleşir. Bu dönemde tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması başlar; bu da fetus için gerekli olan ilk endojen tiroid hormonu kaynağını oluşturur. Gebeliğin erken döneminde fetüs, maternal tiroid hormonlarına bağımlıdır (9).

### 2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi

Boynun ön kısmında yer alan tiroid bezi, trakeanın iki yanında bulunan sağ ve sol loblar ile bu lobları birbirine bağlayan istmus adı verilen bir bölümden oluşan kelebek şeklinde bir endokrin organdır. Bez genellikle C5-T1 vertebra seviyeleri arasında yer alır ve istmus kısmı çoğunlukla ikinci ve üçüncü trakeal halkalar hizasında bulunur (14). Tiroid bezi, sternohyoid ve sternotiroid kaslarının arkasında, krikoid kıkırdak ve trakea ile komşudur (15).

Bez, Berry ligamenti adı verilen bir bağ dokusu aracılığıyla trakeaya bağlanmaktadır. Bu ligament cerrahi diseksiyon sırasında önem taşır. Tiroid bezinin arka yüzünde, her iki lobun üst bölgesinde bulunan ve cerrahi önem taşıyan bir diğer oluşum Zuckerkandl tüberkülüdür. Bu yapı, özellikle sinir ve damar ilişkileri açısından önemlidir (15).

Tiroid bezi, pretrakeal fasyanın oluşturduğu visseral kompartman içinde yer alır ve bu kompartman aynı zamanda özofagus, farinks ve trakeayı da içerir. Bez; paratiroid bezleri ve rekürren laringeal sinirlerin yanı sıra karotid arter ve juguler ven gibi büyük damarlarla komşuluk halindedir. Bu anatomik yakınlıklar, tiroid cerrahisinde iatrojenik hasar riskini artırmaktadır. Ayrıca bezin morfolojik yapısında bireyler arası farklılıklar yaygındır; piramidal lob, aksesuar tiroid dokusu veya hemiyajenezi gibi varyasyonlar sıkça gözlenebilir (15).

Tiroid bezinin kanlanması ve sinirsel uyarımı hem fizyolojik işlevleri hem de cerrahi yaklaşımlar açısından önemlidir. Tiroid bezi arteriyel olarak arteria karotis externadan çıkan arteria tiroidea superior ve trunkus tiroservikalisten kaynaklanan arteria tiroidea inferior ile beslenir. Bazı olgularda arteria tiroidea ima gibi aksesuar arterler de beslenmeye katkı sağlayabilir (15-17).

Venöz akım ise üç ana ven aracılığıyla gerçekleşir: vena tiroidea superior, media ve inferior. Bu venlerden superior ve media olanlar vena jugularis internaya, inferior olan ise genellikle vena brakiosefalikaya açılır. Drenaj paterninde anatomik varyasyonlar sık görülmektedir, özellikle vena tiroidea inferiora seyir ve birleşme noktaları açısından geniş bireysel farklılıklar gözlenmiştir (17).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça yoğundur ve derin servikal ve paratrakeal lenf nodlarına yöneliktir. Bu durum, başta malign tiroid patolojilerinde olmak üzere, metastaz paterninin anlaşılmasında belirleyicidir. Sempatik sinirsel uyarı trunkus sempatikusun servikal ganglionları aracılığıyla sağlanırken, parasempatik uyarı ise nervus vagus ve onun dallarından nervus laringeus rekürrens ile gerçekleşir. Bu sinirsel yapıların korunması, özellikle tiroid cerrahisi sırasında ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gibi komplikasyonların engellenmesi açısından önceliklidir (17).

### **2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi**

Tiroid bezi, mikroanatomik olarak bir bağ doku kapsülü ile sarılı olup, bu kapsülden uzanan septalar iç yapıda lobüller oluşturur. Her bir lobül, çok sayıda tiroid folikülü barındırır. Foliküller, kolloid içerikli bir ortamı çevreleyen tek katlı kübik epitel hücre tabakası (foliküler hücreler) ile sınırlanır ve bu epitel hücreleri tiroglobulin (Tg) prekürsörü sentezleyip kolloid içinde depo eder (18).

Foliküler hücreler, tiroid hormonlarının sentez, depolama ve salınımından sorumludur. Hücrelerin morfolojisi, bezin fonksiyonel aktivitesine göre değişiklik gösterir. Aktif bezde epitel daha küboidal, inaktif dönemde ise daha yassı görünümündedir (19).

Tiroid bezinde ikinci hücre grubu olan parafoliküler hücreler ise folikül duvarı ile bazal membran arasında yer alır. Bu hücreler, kalsitonin salgılayarak kalsiyum

metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlarlar. Parafoliküler hücreler, embriyolojik olarak ultimobrankiyal cisimciklerden köken aldığından foliküler hücrelerden farklı bir histolojik yapı sergiler (15, 20).

Tiroid bezinin zengin kan damarı ağı, hormonların dolaşıma hızlı geçişini sağlar. Ayrıca lenf damarları ve sinir lifleri de bezin bağ dokusu stromasında bol miktarda bulunur. Bu histolojik özellikler, tiroid bezinin metabolik işlevleri düzenleyen hayati hormonları üretip salma görevini yerine getirmesinde temel yapı taşlarını oluşturur (18).

#### **2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi**

Tiroid bezi, organizmada başta metabolik süreçlerin düzenlenmesi olmak üzere büyüme, gelişme, kardiyovasküler sistem işlevleri ve sinir sistemi maturasyonu gibi çeşitli fizyolojik olaylarda temel bir rol oynar (21).

Hormonlar başlıca tirozin amino asidinin iyotla modifikasyonu sonucu sentezlenir. İyot, bu hormonların yapıtaşıdır. Dolaşımdan alınan iyodür, foliküler hücrelerin bazolateral membranında bulunan sodyum-iyot simporter (NIS) kanalı aracılığıyla tiroid bezine aktarılır. Bu taşıyıcının etkinliği, hormon üretiminin en kritik basamağıdır. NIS yalnızca tiroid dokusunda değil; tükürük bezleri, mide mukozası ve laktasyon dönemindeki meme bezlerinde de aktif iyodür taşımını gerçekleştirir. Özellikle emziren annelerde, anne sütü yoluyla yenidoğanın tiroid hormon üretimi için gerekli iyot temini bu taşıyıcı üzerinden sağlanır (22).

İlk olarak foliküler hücrelerde sentezlenen tiroglobulin, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı aracılığıyla üretildikten sonra ekzositozla hücre dışına aktarılır. Tiroglobulin, tiroid foliküllerinin merkezinde yer alan ve jel kıvamında bir özellik gösteren kolloid adı verilen yapının içine salınır. Kolloid, tiroid hormonlarının sentezlenip depolandığı hücre dışı bir depo alanıdır. Hücre içindeki iyodür, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) varlığında apikal membranda bulunan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi vasıtasıyla iyoda okside olur.  $H_2O_2$ , iyot oksidasyonu ve organifikasyon reaksiyonu için gereklidir.  $H_2O_2$ , iki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz sistemi olan dual oksidaz 1 (DUOX1) ve dual oksidaz 2 (DUOX2) ile üretilir.

DUOX proteinleri, folikül hücrelerinin apikal membranında TPO ile birlikte lokalizedir. Bu proteinlerin endoplazmik retikulumdan golgiye geçişi ve plazma membranına taşınması için DUOXA1 ve DUOXA2 adlı matürasyon faktörleri gereklidir (23). Oluşan iyot molekülleri tiroglobulindeki tirozin moleküllerine bağlanarak monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) yapılarını oluşturur. İki DIT yapısının birleşmesiyle tetraiyodotironin (T4, tiroksin); bir MIT ve bir DIT yapısının birleşmesiyle triiyodotironin (T3) hormonları oluşturulur (22). Hormonlar kolloid içinde depolanır, ihtiyaç duyulduğunda endositozla folikül hücresine geri alınır, lizozomal proteazlar tarafından serbestleştirilerek dolaşıma geçer.

Tiroksin esas olarak salgılanan form olup, özellikle böbrek ve karaciğer gibi periferik dokularda tip 1 ve tip 2 deiyodinaz (D1 ve D2) enzimleri aracılığıyla aktif hormon olan T3'e dönüştürülür. Bu dönüşüm, tiroid hormonlarının %80'inin aktif hale gelmesini sağlar. Tip 3 deiyodinaz (D3) ise hem T4'ü reverse T3 (rT3)'e, hem de T3'ü inaktif formu olan diiodotironine (T2) çevirerek hormon seviyelerinin doku düzeyinde düzenlenmesine katkı sağlar (21).

Tiroid hormonlarının serum aracılığıyla dokulara taşınması ise esas olarak üç ana bağlayıcı protein yardımıyla gerçekleşir. Söz konusu proteinler tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümindir. Başlıca bu üç protein dolaşımdaki T3 ve T4'ün %99'undan fazlasını taşır ve hormonların biyoyararlanımı ile laboratuvar ölçümlerinin yorumlanmasında kritik rol oynar. TBG, serumda en yüksek afiniteye sahip taşıyıcı proteindir ve T4'ün yaklaşık %70-75'ini bağlar. Bu nedenle tiroid hormon taşınımında fizyolojik olarak en önemli proteindir. TTR, daha önce T4-bağlayıcı prealbümin olarak adlandırılmıştır ve retinol bağlayıcı proteinle birlikte A vitamini taşınımında da rol alır. TTR, T4'ün yaklaşık %10'unu bağlar ve özellikle beyin omurilik sıvısında bulunur. Albüminin T4'e afinitesi düşük olsa da dolaşımda yüksek miktarda bulunduğu için önemli taşıyıcılardan biridir ve T4'ün yaklaşık %10'unu taşır. Serbest formda bulunan T4 (%0,03) ve T3 (%0,3) hormonları ise biyolojik olarak aktiftir ve hücre içine girerek fizyolojik etkilerini gösterirler (24, 25). Bu bağlayıcı proteinlerdeki kalıtsal ya da edinsel farklılıklar, tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir; ancak çoğu birey klinik olarak ötiroiddir. Bu nedenle, özellikle total

hormon düzeyleriyle serbest hormon düzeylerinin çeliştiği durumlarda, taşıyıcı protein anomalileri göz önünde bulundurulmalıdır (21, 23, 26)

Tiroid hormonlarının hedef dokularda etkilerini gösterebilmesi için hücre içine alınmaları gerekir. Bu süreç, hücre zarında bulunan özgül taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşir. En iyi bilinen tiroid hormon taşıyıcıları arasında monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), monokarboksilat taşıyıcı 10 (MCT10), organik anyon taşıyıcı polipeptit 1C1 (OATP1C1) ve sodyum-fosfat taşıyıcı ailesi üyesi 17A4 (SLC17A4) yer alır. Hücre içi hormon düzeyleri dokuya özgü enzimlerce sıkı şekilde düzenlenir. Tiroid hormonlarının hücrenel etkileri, öncelikle T3'ün çekirdek içi tiroid hormon reseptörleri olan tiroid hormon reseptör  $\alpha$  (TR $\alpha$ ) ve tiroid hormon reseptör  $\beta$  (TR $\beta$ ) reseptörlerine bağlanması ile başlar. Bu reseptörler, DNA üzerindeki tiroid yanıt elemanlarına (TRE) tutunarak spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenler (27, 28). Bununla birlikte, tiroid hormonlarının henüz tam olarak anlaşılmamış olan genomik olmayan etkileri de mevcuttur (23). Genomik olmayan etkilerin gerçekleştiği yerlere plazma membranı, sitoplazma iskeleti, sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve düz kas hücrelerinin kontraktıl elemanları örnek gösterilebilir (23).

Tiroid hormonları karaciğerde deiodinasyon, glukuronidasyon ve sülfasyon gibi metabolik yollarla inaktive edilir. Bu süreçte, özellikle T4 glukuronik asit ya da sülfat ile bağlanarak suda çözünür hâle getirilir ve safra yoluyla gastrointestinal sisteme atılır. Atılım süreci, hormonların biyolojik yarı ömrünü belirleyen temel faktörlerden biridir. Ayrıca dolaşımda bulunan inaktif hormon türevleri de karaciğer ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılır (21).

### 2.1.5. Tiroid Hormon Yapımının Düzenlenmesi

Tiroid hormon sentezi, merkezi sinir sisteminden başlayan çok basamaklı bir nöroendokrin eksen olan hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenini aracılığıyla hassas bir geribildirim mekanizmasıyla düzenlenir. Bu ekseninde, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinden salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz ön lobunda bulunan tirotrop hücreleri uyarır ve TSH salınımını başlatır (23, 29). TSH,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerinden oluşur. TSH'nin  $\alpha$  alt birimi, folikül stimulan hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropini (hCG) dahil olmak üzere

diğer bazı glikoproteinlerle ortakır; buna karşın  $\beta$  alt birimi TSH'ye özğüdür. TSH, tiroid bezindeki folikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan, G proteinine kenetli bir transmembran reseptörü olan TSH reseptörüne bağlanmak suretiyle hücre büyümesi, farklılaşması ve tiroid hormon üretimini uyarır (23).

TSH reseptörü aktive olduğunda  $G_{\alpha}$  adlı G proteini ile birleşir ve adenilat siklazı aktive eder; bu da hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) düzeylerinin artmasına yol açar. Adenilat siklaz aktivasyonu çeşitli genlerin ifadelenmesini; özellikle NIS, tiroglobulin ve tiroid peroksidaz gibi hormon sentezinde yer alan proteinleri uyarır (23). TSH, folikül hücrelerine iyot alımını; NIS ifadelenmesini arttırarak, NIS'nin yarı ömrünü uzatarak, plazma membranına yerleşim ve kalıcılığını destekleyerek arttırır. İyot, aynı zamanda kendi birikim ve organifikasyonunu da düzenler. Orta ve yüksek doz iyoda maruz kalındığında, NIS mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ifadesi azalır. Ayrıca, iyot NIS aktivitesini azaltabilir ve NIS'nin yıkımını arttırabilir. Hücre içi iyot konsantrasyonu yükseldiğinde, organifikasyon geçici olarak iyot tarafından inhibe edilir ve tiroid hormon sentezi bloke olur. Bu durum, Wolff-Chaikoff etkisi şeklinde adlandırılır (30).

Tiroid hormon üretimi yalnızca merkezi eksenle değil, aynı zamanda hedef dokularda da lokal düzenlemelere tabidir. Örneğin deiodinaz enzimleri T4'ün aktif T3'e veya inaktif rT3'e dönüşümünü sağlayarak hedef doku düzeyinde biyolojik aktivitenin kontrolünü sağlar (23).

Dolaşımdaki T3 ve T4 düzeyi arttığında, bu hormonlar hem hipofiz hem de hipotalamus düzeyinde negatif geri bildirim mekanizmasıyla TRH ve TSH salımını baskılar. Bu durum hormon düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlar (21).

Tiroid hormon üretimi ayrıca çevresel ve fizyolojik faktörlerden etkilenir. Örneğin, soğuga maruz kalma ve stres TRH üretimini arttırarak tiroid aktivitesini tetikler. Öte yandan, glukokortikoidler, somatostatin ve dopamin gibi inhibitörler hipofiz düzeyinde TSH sekresyonunu azaltır (21).

## 2.2. Fetal ve Neonatal Dönemde Tiroid Hormon Regülasyonu

Fetal dönemde tiroid hormonlarının biyolojik etkileri, hem doğrudan fetal tiroid bezinin gelişimi hem de maternal hormonların plasental transferiyle belirlenir. İnsan embriyosunda tiroid bezinin gelişimi gebeliğin 3. haftasında başlamakta olup, bez 7. haftada anatomik olarak tanımlanabilir hale gelir. Bu yapı, ilk trimesterin sonuna doğru, yaklaşık 11-12. haftalarda morfolojik olarak gelişimini tamamlar. Tiroid hormon sentezi ise 16. haftadan itibaren başlamakta ancak anlamlı hormon üretimi 18-20. haftalardan sonra gerçekleşmektedir (11). Bu erken dönemde, fetusun kendi tiroid hormon üretimi yetersiz olduğundan, maternal T4 transplasental yolla geçerek fetusun gelişiminde kritik rol oynar. Maternal T4'ün bu geçişi MCT8, organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATPs) ve L-tipi amino asit taşıyıcıları (LATs) gibi özgül taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşir (31). Özellikle MCT8'in fetal beyindeki ekspresyonu, tiroid hormonlarının nörogelişimsel etkileri için belirleyicidir (32).

Gebeliğin ilk yarısında fetal dolaşımında T3 düzeyi oldukça düşüktür; bunun temel nedeni, plasenta ve fetal dokularda yüksek oranda bulunan D3 enziminin T4'ü biyolojik olarak inaktif rT3'e dönüştürmesidir. Bu mekanizma, aşırı T3 birikimini önleyerek erken gelişim döneminde dokuların aşırı uyarılmasını engeller (33). Buna karşın, fetal beyin gibi yüksek metabolik ihtiyaçları olan organlarda, lokal D2 aktivitesiyle T4'ten T3 dönüşümü sağlanarak hedef dokularda yeterli T3 düzeyi temin edilir (32).

Fetal tiroid hormon regülasyonunda maternal katkı, fetal tiroid fonksiyonunun tam olarak geliştiği 20. haftadan sonra da önem taşır. Bu dönemde fetus, HHT eksenini üzerinden bağımsız olarak hormon sentezlemeye başlasa da plasental T4 transferi doğum anına kadar devam eder (33). Bu geçiş, özellikle prematür bebeklerde endojen T4 düzeylerinin yetersiz olması sebebiyle özel bir önem taşımaktadır. Özetle, fetal tiroid hormon üretimi kompleks bir gelişimsel süreç olup maternal katkı, hormon taşıyıcı sistemler, deiyodinaz enzimleri ve HHT ekseninin olgunlaşması gibi pek çok faktörün etkileşimi ile regüle edilir. Bu fizyolojik düzenlemelerin bozulması, KH gibi klinik tabloların temelini oluşturabilir.

Doğumla birlikte fetus, maternal tiroid hormon desteğinden tamamen bağımsız hale gelir ve endojen tiroid hormon üretimi, homeostazın sağlanması için kritik bir rol oynamaya başlar. Doğumdan hemen sonra, özellikle ilk 30 dakikalık sürede, serumda TSH düzeyinde belirgin ve fizyolojik bir artış görülür. Bu TSH yükselişi; soğuk ortam, doğum stresine bağlı kortizol salınımı ve plasental hormonların ani kesilmesiyle tetiklenir (34). Bu artış, preterm bebeklerde term bebekler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür ve genellikle prematürelilik derecesiyle orantılıdır (35). TSH genellikle doğumu izleyen ilk saat içerisinde tepe değere ulaşır ve bu artış, tiroid bezinde T3 ve T4 üretimini hızla uyarır. İzleyen 24-48 saat içinde serbest T4 (sT4) ve özellikle T3 düzeyleri belirgin şekilde yükselir (36). T3 artışı, özellikle periferik deiyodinaz aktivitesinin artmasıyla açıklanır ve bu durum, yenidoğanın metabolik adaptasyonu için önemlidir. Serbest hormon düzeyleri, birkaç gün içinde fizyolojik sınırlar içinde dengelenir.

Doğumu takiben çevresel stres, enfeksiyonlar veya preterm doğum gibi durumlar tiroid hormon düzeyini etkileyebilir. Özellikle prematüre bebeklerde, HHT ekseninin immatür olmasına bağlı olarak geçici hipotiroidi tablosu görülebilir. Bu durum sıklıkla T4 düşüklüğü ve normal ya da düşük TSH düzeyi ile karakterizedir. Prematüre hipotiroksinemisi olarak da tanımlanan bu tablo sağlıklı prematüre bebeklerde serum T4 düzeylerinin giderek yükselmesiyle düzelir ve 37. gebelik haftasında term bebeklerde görülen düzeylere ulaşır (37, 38).

Erken neonatal dönemde tiroid hormon düzeyinin yeterli olması özellikle beyin gelişimi için kritik bir etkiye sahiptir. Miyelinizasyon, sinaptogenez, nöron göçü ve hücre çoğalması gibi süreçler tiroid hormonlarına bağımlı şekilde ilerler. Bu nedenle KH gibi hormon eksikliklerinde, özellikle doğumdan sonra ilk haftalarda tedaviye başlanması nörolojik prognoz açısından belirleyicidir (39).

### **2.3. Hipotiroidi Tanımı**

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur. Hipotiroidi, fizyopatolojik temeli esas alınarak iki ana başlık altında sınıflandırılır:

- Primer hipotiroidi, tiroid bezinin kendisinden kaynaklanan fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir ve hipotiroidi vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur.
- Santral hipotiroidi, hipofiz bezinden TSH salınımının yetersiz olması veya hipotalamus kaynaklı bir patoloji sebebiyle tiroid bezinin uyarılamamasına bağlı olarak gelişir (40).

Bu sınıflamaya ek olarak periferik hipotiroidi olarak tanımlanan başka bir durum ise hücre zarında tiroid hormon taşınımı, metabolizması ya da nükleer düzeydeki etkilerine ilişkin nadir görülen bozuklukları ifade eder (41).

Hipotiroidi yaşamın başlangıcında mevcutsa KH olarak tanımlanır. Doğumdan sonra geliştiği takdirde ise edinsel hipotiroidi olarak adlandırılır. Bu ayırım gerek tanısal süreçler gerekse tedavi yaklaşımları bakımından büyük önem arz eder. (40).

### **2.3.1. Konjenital Hipotiroidi**

#### **2.3.1.1. Tanım ve Sınıflaması**

KH, doğumda mevcut olan tiroid hormon eksikliği durumudur ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrin bozukluktur (42). KH, farklı sınıflandırma kriterlerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. En temel sınıflama kriteri, hastalığın süresi temel alınarak yapılan kalıcı ve geçici KH ayırımıdır. Kalıcı konjenital hipotiroidi (KKH), yaşam boyu süren tiroid hormon eksikliğini tanımlar. Bu formda tiroid bezi gelişim veya fonksiyonu kalıcı olarak bozuktur ve sürekli hormon replasman tedavisi gerektirir. Geçici konjenital hipotiroidi (GKH) ise doğumdan sonraki dönemde düzelebilen, çoğunlukla iyot eksikliği, aşırı iyoda maruziyet ya da anneden tiroid hormonlarını bloke eden antikorların geçişi gibi sebeplerden kaynaklanan ve çoğu zaman tedavi kesildikten sonra hormon düzeyleri normal olarak seyretmeye devam eden formdur (43).

Bununla birlikte, sınıflama yalnızca süreye göre değil; etiyolojik, biyokimyasal ve morfolojik temellere göre de yapılabilir. Etiyolojik sınıflamada, tiroid bezinin embriyolojik gelişiminde ortaya çıkan yapısal bozukluklar olan agenezi, ektopik yerleşim, hipoplazi gibi disgeneziler ile hormon biyosentezinin farklı basamaklarında

rol oynayan moleküler mekanizmalardaki bozukluklara bağlı gelişen dishormonogenezi yer alır (41, 44). Biyokimyasal sınıflamada, hipotiroidinin hipofizer veya hipotalamik kökenli olup olmadığına göre hormon düzeyleri esas alınarak primer, sekonder ve nadiren tersiyer formlar ayırt edilir (42). Morfolojik sınıflama ise görüntüleme yöntemleriyle bezin konumu, boyutu ve yapısal bütünlüğüne ilişkin elde edilen bulgulara dayalıdır. KH, klinik şiddetine göre de ağır, orta, hafif ve subklinik form olarak 4 başlıkta sınıflandırılabilir. Bu sınıflamaya göre ağır form sT4 düzeyinin 5 pmol/L'nin altında olduğu; orta form 5-10 pmol/L aralığında bulunduğu; hafif form ise 10-15 pmol/L arasında seyrettiği durumları ifade etmektedir. Subklinik formda, TSH düzeyi yüksek bulunmasına rağmen sT4 düzeyi normal aralıktadır (41). Her bir sınıflama yaklaşımı etiyolojik tanının netleştirilmesi, uygun tedavi planlamasının yapılması ve gereksiz tedavi uygulamalarının önlenmesi açısından klinik olarak büyük önem taşır.

### 2.3.1.2. Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi

**Tablo 2.1.** Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Nedenleri

<b>Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Nedenleri</b>	<b>Alt Nedenler</b>
Tiroid Disgenezi	Agenezi (Atirozis) Hemiagenezi Hipoplazi Ektopi
Dishormonogenezis	İyot Taşınım Defekti ( <i>NIS/SLC5A5</i> ) Tiroid Peroksidaz Defekti ( <i>TPO</i> ) Hidrojen Peroksit Oluşum Bozukluğu ( <i>DUOX2, DUOXA2</i> ) Pendrin Defekti ( <i>SLC26A4</i> ) Tiroglobulin Sentez Defekti ( <i>TG</i> ) Deiyodinyasyon Defekti ( <i>IYD/DEHALI</i> )
TSH Direnci	TSH Reseptör Defekti ( <i>TSHR</i> ) G-protein Defekti ( <i>GNAS</i> )
Santral Hipotiroidi	İzole TSH Eksikliği ( <i>TSH<math>\beta</math>, TRH-R, IGSF1, TBLIX, IRS4</i> ) TRH Eksikliği TRH Direnci Çoklu Hipofizer Hormon Eksiklikleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>POU1F1</i> Mutasyonu</li> <li>• <i>PROPI</i> Mutasyonu</li> <li>• <i>HESX1</i> Mutasyonu</li> <li>• Diğer gen mutasyonları: <i>OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR</i></li> </ul>
Diğer Genetik/Sendromik Bozukluklar	Bamforth-Lazarus Sendromu Pendred Sendromu Ektodermal Displazi Koreateto, Benign Korea-Hipotiroidi/Beyin-Tiroid-Akciğer Sendromu CHARGE sendromu

**Tablo 2.2.** Geçici Konjenital Hipotiroidi Nedenleri

<b>Geçici Konjenital Hipotiroidi Nedenleri</b>	<b>Alt Nedenler</b>
Anneden Geçişle İlişkili Nedenler	Antitiroid İlaç Kullanımı (Propiltiyourasil, Metimazol) Maternal TSH Reseptör Blokan Antikorları (TSBAb) Annede İyot Eksikliği
İyot Dengesine Bağlı Nedenler	Aşırı İyot Yüklenmesi (Wolff-Chaikoff Etkisi) İyot Eksikliği
Dishormonogenezis	<i>DUOX2</i> veya <i>THOX2</i> Heterozigot Mutasyonları
Diğer Durumlar	Doğumsal Hepatik Hemanjioma Prematüriteye Bağlı Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Ekseninin İmmatüritesi Perinatal Hastalıklar (RDS, Sepsis vb.) İzole Yüksek TSH (Hipertirotropinemi) İlaçlar (Dopamin, Steroid)

### 2.3.1.2.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

#### Tiroid Disgenezi

KKH'nin en yaygın nedeni tiroid disgenezi olup, tiroid bezinin embriyogenez sırasında yetersiz gelişmesi ya da anormal yerleşimi ile karakterizedir. Bu bozukluklar, tiroid bezinin hiç oluşmaması (agenezi/atirozis), tek lobun geliştiği durumlar (hemiagenezi), bezin boyut olarak yetersiz kalması (hipoplazi) veya olağan anatomik yerleşimin dışında bulunması (ektopi) şeklinde sınıflandırılmaktadır (43).

Tiroid agenezi, genellikle tam hormon eksikliği ile seyreder ve sintigrafide tiroid dokusuna ait hiçbir izlenim saptanmaz. Bu durumda serum TSH düzeyi en yüksek seviyededir, serum sT4 ve Tg düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür.

Hipoplazi durumunda, bez mevcut olsa da yeterli fonksiyonel dokuya sahip değildir ve çoğu zaman ultrasonografik inceleme ile küçük boyutlu bir tiroid bezi gösterilebilir (41). Şiddetli hipoplazi, sintigrafide ageneziyi taklit edebilir; ancak ölçülebilir serum Tg düzeyi ve ultrasonografide (USG) saptanabilen tiroid dokusu, bu iki durumun ayırt edilmesine olanak tanır (41).

Tiroid ektopisi ise tiroid dokusunun lingual, sublingual veya başka olağan dışı bölgelerde bulunması ile tanımlanır. En sık biçimi olan sublingual ektopik bez, tiroid

disgenezisine bağlı KH olgularının üçte ikisini oluşturur ve kız cinsiyette erkeklere oranla iki kat daha yaygın görülür (45, 46). Tiroid ektopisi olan hastalarda genellikle tiroglossal kanalın normal yolu boyunca bir tiroid kalıntısı bulunur (47). Hormon üretimi genellikle yetersizdir. Ektopik doku çoğu zaman sintigrafik görüntüleme veya doppler ultrasonografide saptanabilir (43).

Disgenezilerin çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıksa da artan kanıtlar bu bozukluğun patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. *PAX8*, *NKX2-1(TTF-1)*, *NKX2-5*, *FOXE1(TTF-2)* ve *TSHR* mutasyonları tiroid gelişiminde bozukluklara neden olabilir (41). Monogenetik disgenezi formları sendromik ve sendromik olmayan biçiminde ikiye ayrılabilir. *PAX8*, *NKX2-5* ve *TSHR* mutasyonları sendromik olmayan disgenezilere neden olurken; *FOXE1* ve *NKX2-1* mutasyonları sırasıyla Bamforth-Lazarus Sendromu ve Beyin-Akciğer-Tiroid Sendromuna yol açar (48-52).

### **Dishormonogenezis**

Tiroid dishormonogenezi, KKH'nin tiroid disgenezisinden sonra ikinci en yaygın nedeni olup tiroid hormon biyosentezinde görevli enzim/taşıyıcı basamaklarındaki genetik bozukluklardan kaynaklanır. KH olgularının %15-20'sinden sorumludur (53). En sık karşılaşılan dishormonogenezi formları arasında tiroid peroksidaz eksikliği, iyot transport defekti, tiroglobulin sentez bozukluğu, hidrojen peroksit üretim bozukluğu, pendrin defekti, deiyodinasyon defekti ile tiroglobulin proteolizi ve hormon salınım basamaklarındaki nadir genetik bozukluklar yer alır (41).

İyot transport defekti, *SLC5A5* geninde yer alan NIS mutasyonlarına bağlı olarak gelişir ve iyodun tiroid folikül hücresine alınmasını engeller. Etkilenen hastalarda hipotiroidi ve guatr görülür. Hipotiroidinin şiddet ve başlangıç zamanı, mutasyona uğramış NIS'nin fonksiyonuyla ilişkili olup, doğumda tanı konulan ağır doğuştan hipotiroididen çocukluk döneminde tanı alan hafif formlara kadar değişkenlik gösterebilir (22).

Tiroglobulin sentez bozukluğu, *TG* genindeki bialelik mutasyonlar, yüksek iyodür tutulumu, normal iyodür organifikasyonu ve çok düşük veya saptanamayan serum Tg düzeyleri ile seyreden genellikle ağır KH'ye yol açar (54).

Tiroid peroksidaz eksikliği ise iyodun oksidasyon, organifikasyon ve tiroglobulin ile eşleşmesi basamaklarında kritik rol oynayan TPO enziminin mutasyonlarıyla ortaya çıkar. *TPO* genindeki bialelik inaktive edici mutasyonlar, KKH'ye yol açan dishormonogenezisin en sık nedenidir (55). Bu bozukluklarda ağır KH, normal iyodür tutulumu, normal Tg ekspresyonu ve iyodür organifikasyon kusuru ile birlikte (41, 55).

TPO'nun çalışabilmesi için gerekli olan  $H_2O_2$  üretimi, folikül hücresinin apikal membranında yer alan dual oksidaz enzimleri (*DUOX2* ve onun aktivatörü *DUOXA2*) tarafından sağlanır. Bu genlerdeki mutasyonlar  $H_2O_2$  üretimini yetersiz hale getirerek hormon sentezini sekteye uğratar. *DUOX2*'de total iyot organifikasyon kusuru nadiren bildirilmiştir. Parsiyel iyot organifikasyon kusuru ile kalıcı veya geçici KH'ye yol açabilir (56).

*SLC26A4* mutasyonlarına bağlı olarak gelişen pendrin defekti, iyodun folikül lümenine taşınmasını engeller ve Pendred sendromu ile ilişkilidir (57).

Deiyodinasyon defekti ise tiroglobulin içinde iyotlu tirozinlerin geri dönüşümünü sağlayan iyodotirozin deiyodinaz enzimlerindeki genetik bozukluklar (*IYD*, *DEHALI*) sonucu oluşur. Bu durum iyot kullanım verimliliğini azaltarak hipotiroidiye neden olabilir (41, 43).

Ayrıca, tiroglobulin proteolizi ve hormonun folikül hücresinden salınım basamaklarında görev alan nadir genetik defektler de dishormonogenezisin daha seyrek görülen nedenleri arasında yer alır.

### **TSH Direnci**

TSH direnci, tiroid sentez basamaklarının sağlam olmasına rağmen, hipofizden salgılanan TSH'ye karşı yanıtın bozulması ile karakterizedir. Bu durum genellikle *TSHR* genindeki inaktive edici mutasyonlar veya reseptör sonrası sinyal

iletim süreçlerinde görev alan G protein  $\alpha$ -alt ünitesini kodlayan *GNAS* gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkar (58). TSH duyarsızlığının derecesi, *TSHR* mutasyon tipi, lokalizasyonu ve hastanın homozigot ya da heterozigot olmasına bağlıdır. Daha şiddetli inaktive edici mutasyonlar agenezi/hipoplazi ile birlikte KKH olarak bulgu verirken, hafif ya da heterozigot mutasyonlar çocukluk veya erişkinlikte serum TSH düzeylerinde hafif artış şeklinde ortaya çıkabilir (41).

### **Santral Hipotiroidi**

Santral hipotiroidi, tiroid bezi yapısal olarak normal olmasına rağmen hipotalamus veya hipofiz düzeyindeki bozukluklar nedeniyle tiroid hormon üretiminin yetersiz olduğu bir KH formudur. Biyokimyasal olarak sT4 düzeyinde düşüklüğe normal/düşük ya da hafif yüksek (<20 mIU/ml) TSH düzeyinin eşlik etmesiyle tanınır. Etyoloji izole TSH eksikliği, hipotalamik TRH üretiminde yetersizlik veya TRH direnci gibi izole hormon eksiklikleri olabileceği gibi, çoklu hipofizer hormon eksikliklerinin bileşenlerinden biri şeklinde de görülebilir. Günümüzde izole TSH eksikliği beş farklı gendeki inaktive edici mutasyonlarla ilişkilendirilse de en bilineni TSH  $\beta$ -alt ünitesini kodlayan *TSH $\beta$*  genindeki mutasyondur. Diğer inaktive edici mutasyonların saptandığı genler: *TRH-R*, *IGSF1*, *TBLIX* ve *IRS4* genleridir (59, 60). Ayrıca *POU1F1*, *PROP1*, *HESX1*, *OTX2*, *SOX3*, *LHX3*, *LHX4*, *FGF8*, *FGFR1* ve *GLI2* gibi transkripsiyon faktörlerinde veya gelişimsel yollarda yer alan genlerdeki mutasyonlar da santral hipotiroidiye neden olabilir (59).

Klinik bulgular, tiroid hormon eksikliğinin yanı sıra eşlik eden diğer hormon eksiklikleri ile ilişkili olarak farklılık gösterebilir. Yenidoğanlarda hipoglisemi, uzamış sarılık, mikropenis, orta hat defektleri veya büyüme geriliği gibi bulgular santral hipotiroidinin ilk ipuçları olabilir (41).

### **Diğer Genetik/Sendromik Bozukluklar**

KH bazı olgularda tiroid bezinin gelişimsel anomalilerinin ötesinde, çoklu organ sistemlerini etkileyen sendromik tabloların bir ögesi olarak ortaya çıkar. Bu sendromlar genellikle özgül genetik mutasyonlara bağlıdır ve hipotiroidi dışında ek klinik özelliklerle tanınır.

Sendromik KH ile ilişkili çeşitli yeni genler ortaya konmuştur. Bunlar arasında *TBX1* (DiGeorge Sendromu), *SALL1* (Townes-Brocks Sendromu), *URBI* (Johanson-Blizzard Sendromu), *ELN* ve *BAZ1B* (Williams-Beuren Sendromu), *KMT2D* ve *KDM6A* (Kabuki Sendromu), *KAT6B* (Ohdo Sendromu), *CDHI* ve *CTNND1* (Blefaro-Keilo-Dontik Sendrom) ve *CDC42* (Takenouchi-Kosaki Sendromu) bulunmaktadır. Ek olarak sık görülen Down sendromu ve hipotiroidi ilişkisi iyi bilinen bir genetik birlikteliktir. Bu sendromik formların tanınması, sadece hipotiroidi tedavisi açısından değil; eşlik eden sistemik bulguların yönetimi, genetik danışmanlık ve aile taraması açısından da önemlidir (47, 61).

### ***Bamforth-Lazarus Sendromu***

*FOXE1* (*TTF-2*) gen mutasyonlarına bağlıdır. Tiroid disgenezisi ile birlikte yarı damak, koanal atrezi, bifid epiglot, saç anomalileri ve bazen gözlerde koloboma eşlik eder (51, 52).

### ***Pendred Sendromu***

*SLC26A4* geni, tiroid hücrelerinin apikal membranında, iç kulakta ve böbreklerde ifade edilen pendrin adlı çok işlevli anyon değiştirici proteini kodlar. Bu genin mutasyonunda sensörinöral işitme kaybı ile iyot organifikasyon defekti bir arada görülür. Tiroid tutulumu genellikle guatr ile seyreder, fakat hipotiroidi doğumda belirgin olmayabilir. Hastalar çoğunlukla doğuştan ileri derecede işitme kaybı nedeniyle tanı alır (57).

### ***Ektodermal Displazi***

Nadir bir sendrom grubu olup deri, saç, tırnak ve diş gibi ektodermal türevlerde gelişim bozukluğu ile karakterizedir. Bazı alt tiplerde tiroid disgenezisi veya hormon sentez defekti eşlik edebilir (62).

### ***Koreatetoz, Benign Korea-Hipotiroidi/Beyin-Tiroid-Akciğer Sendromu***

Hipotiroidiye bağlı gelişen hareket bozukluklarıdır. Koreatetoz genellikle santral sinir sistemi üzerindeki tiroid hormon eksikliğinin etkilerinden kaynaklanırken, benign korea-hipotiroidi sendromu özellikle çocukluk çağında başlayan ve erişkinlikte

genellikle düzelme eğilimi gösteren nadir bir bozukluktur. İlişkili gen olan *NKX2-1* (önceden adlandırıldığı haliyle *TTF-1*), üç ekzon içermekle beraber bazal gangliyonlar, tiroid ve akciğerlerin organogenezinde kritik rol oynar. Hastalığın ilk tanımlanmasından bu yana fenotip kore, hipotiroidi ve akciğer hastalığı kombinasyonu şeklinde genişletilmiş olup Beyin-Tiroid-Akciğer Sendromu olarak adlandırılmıştır. Tiroid disgenezisine ek olarak koreatetoz ve neonatal dönemden itibaren görülebilen interstisyel akciğer hastalığı ile karakterizedir (50, 63).

### ***CHARGE Sendromu***

CHARGE sendromu, *CHD7* gen mutasyonuna bağlı olarak gelişir. İris kolobomu, koanal atrezi, kalp defektleri, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi ile kulak anomalileri ile tanımlanır. Bu hastalarda daha nadir olarak santral hipotiroidi görülebilir (64).

### **2.3.1.2.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi**

GKH, doğumda veya yaşamın erken döneminde saptanan tiroid hormon eksikliğinin, altta yatan nedenin ortadan kalkması sonucu düzelmesiyle karakterizedir. Bu düzelme bazı olgularda doğumdan sonraki haftalar içinde gerçekleşebilirken, çoğu vakada kesin tanı tiroid hormon replasman tedavisinin genellikle üç yaş civarında kesilmesinden sonra yapılan biyokimyasal yeniden değerlendirme ile konur (44).

GKH'nin tanısal yaklaşımında, altta yatan geçici nedenin saptanması ve klinik-biyokimyasal seyirle uyumlu olduğunun gösterilmesi önemlidir. Bu grup, erken dönemde kalıcı hipotiroididen ayırt edilemeyebilir; bu nedenle tedavinin kesilme zamanı ve sonrasında yapılacak değerlendirmeler, tanının doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir.

### **Annenen Geçiş ile İlgili Nedenler**

Maternal hipertiroidi tedavisinde kullanılan antitiroid ilaç kullanımı (özellikle propiltiourasil ve metimazol), fetal tiroid hormon sentezini doğrudan baskılayarak geçici hipotiroidiye yol açabilir. Bu durum antitiroid ilaçların transplasental geçişi ile ilişkilendirilmiştir (65).

Benzer şekilde, annedeki TSH reseptör blokan antikorların (TSBAb) plasenta yoluyla fetüse geçmesi, tiroid hücrelerinde TSH sinyal iletimini engelleyerek geçici hipotiroidi oluşturabilir. Antikor titresinin doğumdan sonra immünooglobulin G (IgG) yapısındaki antikorların yarı ömrüne uygun şekilde azalmasıyla yaklaşık 3-6 ay içerisinde tiroid fonksiyonları normale döner (43, 66).

### **İyot Dengesine Bağlı Nedenler**

Tiroid hormonları iyodoprotein yapısında olduğundan iyot, tiroid hormonu yapımında elzem olan bir hammadde olmasının yanı sıra organizmaya dışarıdan alınan esansiyel bir eser elementtir. Gebelik sırasında iyot eksikliği, fetüste tiroid hormon sentezi için yeterli hammadde bulunmamasına yol açar. İyot eksikliğinin hafif formları geçici hipotiroidi ile seyrederken, ağır eksiklikte tablo daha ciddi olabilir ve kalıcı formlardan ayırt edilmesi güçleşebilir (43).

Öte yandan aşırı iyot maruziyeti (iyot içeren antiseptik solüsyon, kontrast maddelere maruziyet veya annede diyetle yüksek iyot alımı), Wolff-Chaikoff etkisi yoluyla fetal tiroid hormon sentezini geçici olarak baskılar. Bu etki, özellikle prematürel veya tiroid iyot otonomisinin henüz gelişmediği bebeklerde daha belirgindir (67).

### **Dishormonogenezis**

*DUOX2* ve daha nadiren *DUOXA2* veya *THOX2* genlerindeki heterozigot mutasyonlar, tiroid hormon biyosentezinde gerekli olan hidrojen peroksit üretimini kısmen bozarak geçici hipotiroidiye yol açabilir. Bu vakalarda tiroid fonksiyonları yaşamın ilk yıllarında normale dönebilir (56).

### **Diğer Klinik Durumlar**

Prematüre bebeklerde HHT ekseninin immatüritesi, özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, TSH ve tiroid hormon düzeylerinde geçici anormalliklere yol açar. Benzer şekilde perinatal dönemde görülen respiratuvar distres sendromu (RDS), sepsis gibi ciddi sistemik hastalıklar ile özellikle prematüre bebeklerde kullanılan dopamin, steroid gibi ilaçların etkisiyle geçici hipotiroidi tablosu oluşabilir (41, 68).

Doğumsal hepatik hemanjiyoma, yüksek düzeyde tip 3 deiyodinaz aktivitesi göstererek dolaşımdaki T4 ve T3'ü inaktive edebilir; bu durum nadiren geçici hipotiroidi nedeni olabilir (41, 69).

İzole yüksek TSH (hipertirotropinemi) durumunda sT4 düzeyi normal kalmasına rağmen TSH hafif yüksek seyretmektedir. Bu duruma sahip yenidoğanların levotiroksin tedavisinden fayda görüp görmediği tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı klinisyenler bu tabloyu GKH olarak değerlendirmekte ve tedavi başlanmaktayken bir diğer yaklaşım da bu yenidoğanlara tedavi vermeksizin yakın hormon takibi yapılmasıdır (68, 70, 71).

İzole hipotiroidinemi ise TSH düzeyinin normal, ancak sT4 düzeyinin düşük olduğu ve TRH ile yapılan uyarı testinde TSH yanıtının normal olduğu durum olarak adlandırılır. Bu tablo, prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oldukça yaygındır. Prematüre bebeklerde bu durumun tedavi edilip edilmemesi gerektiği konusunda veriler çelişkilidir.

Total T4 (tT4) düzeyinin düşük, ancak sT4 ve TSH düzeylerinin nispeten normal olduğu durumlar, TBG eksikliğinde görülebilir; bu eksiklik prematürite, yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle geçici olabilir (68, 72).

### **2.3.1.3. Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi**

KH insidansı coğrafi bölge, etnik yapı, iyot durumu ve yenidoğan tarama programlarının kapsamına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tarama programları başlamadan önce, klinik belirtilerin ortaya çıkmasına dayanılarak konulan KH tanısının insidansı yaklaşık 1/7.000 ile 1/10.000 arasında değişmekteydi (73, 74). Günümüzde tarama programlarının da yaygınlaşmasıyla KH görülme sıklığı 1/2.000-1/4.000 canlı doğum olarak raporlanmaktadır (74). Bazı gelişmiş bölgelerde bu oran 1/1.600-1/2.600 civarına düşmektedir (75, 76). 1969-2020 yıllarını kapsayan bir meta-analiz, KH prevalansını her 10.000 yenidoğanda 4,25 olgu olarak bildirmiştir. En yüksek prevalans Doğu Akdeniz Bölgesi'nde saptanmış olup 10.000 doğumda 7,91 olarak rapor edilmiştir. Bu oran Avrupa'daki prevalansın 2,48 katıdır. Ulusal gelir

düzeyine göre en yüksek prevalans ise üst ve orta gelirli ülkelerde tespit edilmiş olup yüksek gelirli ülkelere kıyasla 1,91 kat fazla bulunmuştur. Bölge, ulusal gelir düzeyi ve tarama stratejisi gibi faktörler dikkate alındığında, 2011-2020 yılları arasındaki küresel KH prevalansı, 1969-1980 dönemi ile karşılaştırıldığında %52 artış göstermiştir (77).

Yenidoğan tarama programlarının yaygınlığı günümüzde giderek artmakta olsa da 2014 verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %29,6'sı KH taraması kapsamındadır ve yaklaşık %70,4'ü hâlâ taranamamaktadır (74). Avrupa Ülkeleri, Kuzey Amerika, Çin, Japonya ve İsrail, KH için yenidoğan tarama programlarının yüksek kapsama oranına ulaştığı ve etkin bir şekilde uygulandığı bölgelerdendir. Son yıllarda Orta ve Batı Asya'da yer alan bazı ülkeler, bu hastalığa yönelik ulusal yenidoğan tarama programlarını hayata geçirmiş olup Asya kıtasının farklı bölgelerinde de kapsama oranlarında artış kaydedilmiştir. Benzer şekilde Güney Amerika'da tarama kapsamının genişletilmesine yönelik önemli ilerlemeler yaşanmaktadır. Buna karşılık Afrika kıtasındaki ülkelerin büyük çoğunluğunda ulusal düzeyde yaygın tarama programları bulunmamakta, yalnızca sınırlı sayıda pilot uygulama ve yerel girişimler ile faaliyet yürütülmektedir (78).

İyot yetersizliği hem kalıcı hem de geçici KH insidansını artıran önemli bir halk sağlığı problemidir (79). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %89'unun iyot içeren tuz tükettiği tahmin edilmektedir ancak 21 ülkede hala ciddi veya orta derecede iyot eksikliği sorunu devam etmektedir (80). Yeterli iyot alımına sahip ülke sayısı, 2000'li yılların başından bu yana yaklaşık iki kat artarak 2003 yılında 67 iken 2020 yılında 118'e yükselmiştir (81, 82). 2023 yılı itibarıyla 193 ülkenin 149'unda yeterli iyot düzeyi sağlanmıştır (78).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından sürdürülen Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında, 25 Aralık 2006'dan itibaren KH taraması uygulanmaya başlanmıştır (83). UYTP öncesinde Türkiye'de KH prevalansına yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 1991-1992 yılları arasında 30.097 yenidoğanda yapılan taramada KH insidansı 1/2.736 olarak bildirilmiştir (84). Benzer şekilde 2000-2007 yılları arasında aynı bölgede yürütülen farklı bir çalışmada da insidans 1/2.525 olarak raporlanmıştır (85). 2000-2002 yılları arasında Batı

Karadeniz bölgesinde ise insidans 1/2.326 olarak bildirilmiştir (4, 86). UYTP verilerine göre, olası KH vakalarının insidansı 2008 yılında 1/888 düzeyindeyken, 2009'da 1/592'ye ve 2010'da ise 1/469'a yükselmiştir (4). Tüm yıllara ait verilerin birlikte değerlendirilmesi, bölgesel farklılıkların belirgin olduğunu göstermektedir. Nitekim 2010 yılında en yüksek insidans oranı 1/250 ile Akdeniz Bölgesi'nde bildirilmiştir (4). Aynı tarama yöntemiyle yürütülen çalışmalarda ülkenin farklı bölgelerinde gözlenen insidans oranlarındaki geniş değişkenliklerin temel nedeni bölgeler arası farklı düzeylerde iyot yetersizlikleri veya prematürite oranlarının değişkenliği gibi nedenler olarak düşünülmektedir.

Çeşitli yenidoğan tarama programlarının verilerine göre, KKH olgularında kız cinsiyet belirgin olarak baskın olup, kız/erkek oranı genellikle yaklaşık 2:1 olarak bildirilmektedir (43).

#### **2.3.1.4. Klinik Özellikler ve Bulgular**

KH, yenidoğan tarama programlarının henüz yaygın olmadığı dönemde, çoğunlukla ileri dönemde belirgin klinik bulgularla tanınan bir hastalık olarak bilinmektedir. Türkiye'de tarama öncesi dönemde yürütülen ve 1.000 KH olgusunu içeren retrospektif bir çalışmada tanı konma yaşının ortalama 49 ay olduğu raporlanmıştır. Çalışmada, olguların yalnızca %3,1'ine yaşamın ilk ayında tanı konulabilirken, %55,4'ünün iki yaşından sonra tanı aldığı bildirilmiştir (87). Günümüzde olguların büyük çoğunluğu tarama yoluyla tanı almaktadır.

Tanı sırasında klinik bulgular çoğu yenidoğanda minimal veya yoktur. Danimarka'da 1970 ile 1975 yılları arasında doğan bebekler üzerinde yürütülen bir çalışmada etkilenen bebeklerin yalnızca %10'unun yaşamın ilk ayında bulgu verdiği vurgulanmıştır (72, 88). Bu sessiz klinik tablo, transplasental T4 geçişi ve doğumda mevcut olan sınırlı tiroid hormon rezervleri ile açıklanmaktadır. Öte yandan, bazı bebeklerde doğumu izleyen ilk günlerde uzamış sarılık, hipotoni, beslenme güçlüğü, zayıf veya kısık sesle ağlama, kabızlık, letarji, makroglossi, ön fontanel genişliği ve soğuk ekstremiteler gibi spesifik olmayan bulgular gözlenebilir (89, 90). Üç haftadan uzun süren neonatal hiperbilirubinemi yaygındır ve bu durum hepatik glukuronil transferaz enzimidaki immatürite ile birlikte karaciğere bilirubin alımının

bozulması ve bağırsak motilitesinin yavaşlamasına bağlıdır (91). Tiroid hormonu, kemik oluşumu ve maturasyonu için de önemlidir. Arka fontanelin kapanmaması, geniş ön fontanel ve geniş sagittal sütür, kemik maturasyonundaki gecikmeyi yansıtır; bu durum ayrıca diz radyografisi ile belgelenebilir. Bir veya her iki diz epifizinin yokluğu; tanı sırasındaki T4 konsantrasyonu ve zekâ katsayısı (IQ) ile bağlantılı bulunmuş olup, intrauterin hipotiroidinin güvenilir bir göstergesidir (44). Radyografilerde, olguların %54'üne kadar femur epifizlerinin olmadığı gösterilebilir (43). Bazı bebeklerde guatr bulunabilir ve genellikle tiroid dishormonogenezisinde görülür. Bulguların özgüllüğünün düşük olması, klinik değerlendirme ile erken tanı konmasını güçleştirir. Bu nedenle, tarama testlerindeki anormallikler çoğu zaman tanı için ilk ipucudur. KH düşündürecek bulguların varlığında tarama testi sonucundan bağımsız olarak sT4 ve TSH seviyelerinin değerlendirilmesi gereklidir.

KH vakalarında klinik ipucu olarak risk faktörleri de detaylıca sorgulanmalıdır. Sorgulanması gereken risk faktörleri arasında kız cinsiyet, prematürite, düşük doğum ağırlığı, çoğul gebelik, maternal iyot eksikliği veya fazlalığı, otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, gebelikte antitiroid ilaç kullanımı ve ailede KH öyküsü yer alır (42).

Tedavi edilemeyen olgularda zamanla büyüme geriliği, bradikardi, hipotermi, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, saç ve kaşlarda incelme, basık burun köprüsü ile birlikte kaba yüz görünümü, ödemli göz kapakları, abdominal distansiyon, anemi gibi tipik hipotiroidi belirtileri gelişir. Havayolu miksödemine bağlı olarak gelişebilecek solunum sıkıntısı ise gürültülü solunum, burun tıkanıklığı ve aralıklı perioral siyanoz ile kendini gösterir. Nörolojik muayenede hipotonisite ve reflekslerde gecikme görülür. Bu dönemde nörogelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik, işitme kaybı ve motor koordinasyon bozuklukları kalıcı hale gelebilir. Tedavinin doğumdan sonraki ilk iki haftalık dönemde başlanması, bilişsel ve motor fonksiyonlar açısından prognozu anlamlı ölçüde iyileştirir. Buna karşılık, tanı ve tedavideki her bir aylık gecikme, özellikle ciddi hipotiroidisi olan olgularda daha ileri yaşlarda ölçülebilir düzeyde IQ kaybı ile ilişkilidir (43).

KH'nin, doğuştan malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir. En yaygın bildirilen anomaliler kardiyak defektler olup özellikle septal defekt ve konotrunkal

malformasyonlar yaygındır. Bunun yanı sıra genitoüriner sistem anomalileri, kraniyofasiyal dismorfiler ve iskelet sistemi defektleri de tanımlanmıştır (92-94).

### **2.3.1.5. Konjenital Hipotiroidide Tanı Yöntemleri**

KH tanısı, pek çok ülkede hastalığın erken tanınması ve nörogelişimsel sekellerin önlenmesi amacıyla tarama programları ile başlar. Tarama testleri çoğunlukla doğumu takip eden ilk günlerde topuk kanı örneği ile gerçekleştirilir. Tarama sonucu eşik değerlerin dışında saptanan olgular geri çağırılarak topuk kanı tekrarı ya da tanının doğrulanması için serumda sT4 ve TSH ölçümü yapılır.

KH için yenidoğan tarama programlarının temel amacı elde edilen pozitif veya şüpheli sonuçların hızla doğrulanarak tedaviye başlanmasıdır. Gerektiğinde ek tetkikler ile etiyoloji araştırılır. Ancak bu ileri incelemeler tedaviyi geciktirmemelidir.

Prematüre veya ciddi hastalığı olan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması daha dikkatli yapılmalıdır; zira bu durumlarda geçici hormonal değişiklikler yanlış pozitif veya negatif tarama sonuçlarına yol açabilir.

#### **2.3.1.5.1. Yenidoğan Tarama Programları**

1970'lerin ortalarında yenidoğan tarama programlarına TSH ve T4'ün eklenmesi, KH'li yenidoğanların erken tanı ve tedavisini mümkün kılmış, hipotiroidiye bağlı nörogelişimsel bozuklukların büyük ölçüde ortadan kalkmasını sağlamıştır (95).

KH için yenidoğan tarama programlarında başlıca üç farklı yaklaşım kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan yaklaşım, primer TSH ölçümüdür. TSH yüksekliği primer hipotiroidiyi saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir. TSH ölçümü, yüksek özgüllüğü nedeniyle yanlış pozitif oranlarını azaltır; ancak TSH'nin yükselmediği santral hipotiroidi olgularının tanınmasında yetersiz kalabilmektedir (96). Bir diğer yaklaşım, TSH destekli T4 ölçümüdür. İlk basamakta topuk kanından elde edilen kuru kan örneğinde T4 düzeyi ölçülür. T4 düzeyi düşük saptanırsa, aynı örnekten TSH düzeyi ölçülerek sonuç doğrulanır. Bu strateji gerek primer gerekse

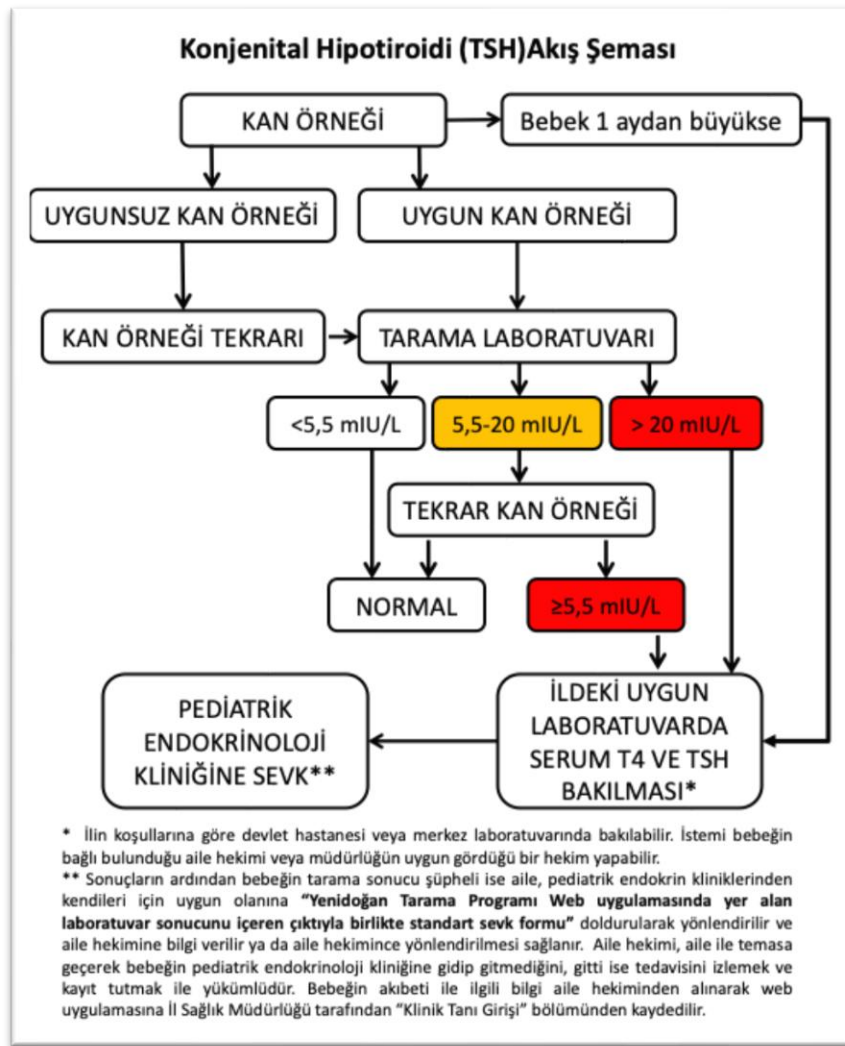
santral hipotiroidiyi tespit etme avantajına sahiptir; fakat fizyolojik ve geçici T4 düşüklüklerinde yanlış pozitiflik oranı artabilir ve bu durum ek doğrulama testlerini gerektirebilir (97). Her iki test yaklaşımı da tiroid hormonunun taşınma, metabolizma veya etkisindeki bozukluklara sahip bebekleri tespit edemez. Bu bozuklukların tümünü, daha kapsamlı bir yöntem olan TSH ve TBG destekli T4 ölçümü ile saptamak mümkündür. Bu programların duyarlılıkları daha yüksektir ancak maliyet ve laboratuvar altyapısı açısından daha fazla kaynak gerektirmektedir (71).

Yenidoğan tarama testlerinde kullanılan örnek, topuktan alınan kanın özel filtre kâğıdı kartlarına damlatılması ile elde edilir. Filtre kâğıdı TSH ölçümleri, serum ya da tam kan eşdeğeri şeklinde raporlanabilir. Yenidoğanlarda ortalama hematokritin %55 olduğu varsayılarak, kapiller tam kan TSH sonucunun serum eşdeğeri yaklaşık 2,2 çarpanı ile hesaplanabilmektedir. Bazı tarama protokollerinde ise tarama amacıyla kordon kanı örnekleri de kullanılabilir. Tarama testlerinin güvenilirliği açısından kan örneğinin alınma zamanı büyük önem arz eder. Yaşamın ilk 24 saatinde TSH düzeylerinde fizyolojik olarak belirgin bir yükselme meydana gelir. Bu erken dönemde yapılan ölçümler, geçici olarak yüksek bulunan TSH düzeyi nedeniyle yanlış pozitif sonuçları arttırabilir. Bu nedenle, örneklerin ideal olarak doğumdan sonraki 48-72 saat arasında alınması önerilmektedir. Ancak yenidoğanların erken taburcu edilmeleri nedeniyle bazı durumlarda örnek daha erken alınmakta ve bu olgularda, özellikle yüksek risk gruplarında (prematüre, düşük doğum ağırlıklı veya ciddi hastalığı olan bebekler) ikinci bir tarama testi yapılması gerekebilir.

TSH eşik değerleri; kullanılan yöntem, laboratuvar kitleri, popülasyonun iyot durumu ve bölgesel referans aralıklarına göre değişkenlik gösterebilir. Yüksek eşik değerleri yanlış pozitiflik oranını azaltırken, düşük eşik değerleri duyarlılığı artırarak hafif formların yakalanmasını kolaylaştırır. Ancak eşik değerinin çok düşük belirlenmesi, özellikle geçici TSH yüksekliği görülen olgularda gereksiz ileri incelemelere yol açabilir. TSH eşik değeri 20-25 mU/L aralığından 6-10 mU/L'ye indirildiğinde, çoğu programda KH insidansının yaklaşık iki katına çıktığı bildirilmiştir. Bazı programlar tek bir TSH eşik değeri kullanırken, diğerleri yaşa göre değişen eşik değerleri benimsemektedir. Örneğin, yaşamın ilk 24 saatinde alınan örneklerde TSH eşik değeri >60 mU/L iken, 72 saatten sonra alınan örneklerde bu

değer >15 mIU/L olarak kullanılabilir (74). Bu nedenle birçok ulusal tarama programında eşik değerleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmekte ve epidemiyolojik veriler ışığında güncellenmektedir. Tarama programları 30 yılı aşkın süredir uygulanıyor olsa da en uygun test stratejisi hâlen değerlendirme aşamasındadır (96).

Türkiye’de UYTP kapsamında, doğumdan sonraki 48-72 saat içinde topuktan alınan tam kan örneklerinde TSH ölçümü yapılmakta; belirlenen eşik değer üzerinde sonuç alınan olgular ikinci örnek için çağrılmakta ve doğrulama amacıyla venöz kanda TSH ve sT4/T4 düzeyleri değerlendirilmektedir (98). Programın ilk yıllarında serum TSH için eşik değer 20 mIU/L olarak belirlenmişken, bir dönem 15 mIU/L’ye düşürülmüştür. Takip eden dönemlerde, epidemiyolojik veriler ve yalancı pozitiflik oranlarının analizi doğrultusunda, bu eşik değerinde revizyonlar yapılmıştır. Güncel uygulamada, topuktan alınan kuru kan örneklerinde kapiller tam kan TSH için eşik değer 5,5 mIU/L (ortalama hematokritin %55 olduğu varsayıldığında serumda 12 mIU/L’ye eşdeğer) olarak kullanılmaktadır. Eğer sonuç bu değerden düşük ise normal kabul edilir. 5,5-20 mIU/L aralığındaki sonuçlarda ikinci bir topuk kanı örneği alınır. Tekrarlanan örnekte TSH düzeyi 5,5 mIU/L’den yüksekse veya ilk örnekte sonuç 20 mIU/L’den büyükse olgular, kayıt formunda yer alan iletişim bilgilerinden yararlanılarak serum sT4 ve TSH ölçümleri için yetkilendirilmiş merkezlere yönlendirilir (98). Türkiye’de UYTP kapsama oranı yıllar içinde artmış olup, günümüzde %95’in üzerinde olduğu bildirilmektedir. Prematüre bebekler, düşük doğum ağırlığına sahip olanlar ve yoğun bakımda izlenen yenidoğanlarda ise ilk topuk kanı örneği 48 saat içerisinde alınmışsa TSH çalışılmamakta ve bu hastalar ikinci tarama testi protokolüne dahil edilmektedir.



**Şekil 2.1.** T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nda yer alan konjenital hipotiroidi akış şeması (98)

Programın başarısını etkileyen unsurlar arasında; tarama laboratuvarlarının merkezi olarak organize edilmesi, sağlık personelinin düzenli eğitimi, aile bilgilendirme sürecinin güçlendirilmesi, örnek işlenmesi ve sonuçların girilmesiyle ilgili otomatize ya da bilgisayar tabanlı sistemlerden yararlanılması ve sonuçların hızlı geri bildirim sistemleri ile takip edilmesi yer almaktadır. Bununla birlikte, taşra bölgelerinde yaşayan ve doğumu hastanede yapılmayan bebeklere ulaşım gücü, nadiren de olsa tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Bu nedenle sahada koordineli çalışılması programın sürdürülebilir başarısı için kritik önem taşımaktadır (99).

### 2.3.1.5.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

KH tanısında biyokimyasal değerlendirme, yenidoğan tarama programlarında pozitif veya şüpheli sonuç elde edilen olgularda tanının doğrulanması ve etiyolojinin araştırılması açısından temel öneme sahiptir. Bu doğrultuda en yaygın kullanılan parametreler serum TSH, sT4 ve sT4'ün ölçülemediği durumlarda tT4 düzeyleridir.

TSH ölçümü, primer hipotiroidi olgularında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlasa da tek başına kullanılmamaktadır. Serum sT4 düzeyinin TSH ile eş zamanlı değerlendirilmesi, hipotiroidinin derecesini belirlemek ve sekonder hipotiroidi olgularını saptamak açısından kritik öneme sahiptir. Primer KH'de tipik olarak sT4 düzeyinde azalma ve TSH düzeyinde belirgin artış gözlenir. TSH yüksekliği ile beraber sT4 veya tT4 düzeyinin normal olduğu durumda ise hipertirotropinemi veya subklinik primer hipotiroididen söz edilir (43, 100).

Santral hipotiroidide sT4 veya tT4 düşük, TSH ise düşük, normal veya hafif yüksek bulunur. Bu nedenle tek başına TSH değerlendirmesi bu olgularda tanısal değildir. Santral hipotiroidisi olan bebeklerde TSH eksikliği tek başına görülebileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle birlikte de seyredebilir. Santral hipotiroidi şüphesi bulunan tüm yenidoğanlarda, tiroid hormon replasman tedavisine başlanmadan önce adrenal yetmezliğin dışlanması gerekmektedir. Bunun nedeni tiroid hormonunun kortizol metabolizmasını hızlandırması ve tedavinin, mevcut fakat henüz klinik olarak belirti vermemiş bir adrenal yetmezliği açığa çıkarabilmesidir. Dolayısıyla tedavi öncesi dönemde adrenal fonksiyonlar değerlendirilmeksizin tiroid hormonu başlanması, tedavi sonrasında akut adrenal kriz gelişimi açısından risk oluşturabilir. Adrenal yetmezliğin dışlanması için düşük doz (1 µg) adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi önerilmektedir. Test sonucunda adrenal yetmezlik dışlanamayan olgularda, öncelikle glukokortikoid replase edilmeli, ardından tiroid hormon tedavisi başlanmalıdır (101). Büyüme hormonu (GH) eksikliği ise santral hipotiroidi ile birlikte görülebilmekle beraber her zaman yenidoğan döneminde bulgu vermez. Genellikle zaman içerisinde geliştiğinden ilk değerlendirme esnasında ertelenebilir. Erkek bebeklerde mikropenis ve inmemiş testis gibi gonadotropin (LH, FSH) eksikliğini düşündüren bulgular mevcutsa, bu hormon eksiklikleri açısından da değerlendirme yapılmalıdır (43, 102).

Prematüre olguların HHT ekseninin immatür olması yaşamın ilk günlerinde TSH yanıtının gecikmesine ve sT4 düzeylerinin daha uzun süre düşük seyretmesine yol açabilir. Bu durum, özellikle tarama programlarında ilk örnekte normal değerler elde edilmesine rağmen sonraki haftalarda hipotiroidinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir. Total T4 ölçümü, özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde bağlayıcı protein düzeylerinin farklı olması nedeniyle sT4 ölçümüne ek bilgi sağlayabilir (103). Serum sonuçlarının yaşa özgü referans aralıklarıyla karşılaştırılması önemlidir.

Tiroglobulin düzeyi, genellikle TSH yüksekliğinde olduğu gibi, bezde tiroid hormon döngüsü hızlandığında yükselir; tiroid bezinin varlığı ve fonksiyonel kapasitesi hakkında dolaylı bilgi sunar. Ek olarak vücutta inflamasyon varlığında da daha fazla Tg dolaşıma karışır. Bir çalışmada, yenidoğanlarda serum Tg düzeylerinin; tiroid agenezisi olan yenidoğanlarda en düşük (ortalama 12 ng/mL, aralık 2-54 ng/mL), ektopik tiroid bezinde orta düzeyde (ortalama 92 ng/mL, aralık 11-231 ng/mL) ve büyük bezle ilişkili olgularda en yüksek (ortalama 226 ng/mL, aralık 3-425 ng/mL) olduğu gösterilmiştir (43, 104). Bu gruplar ortalama değerlerle ayrılabilir de ölçüm aralıklarının örtüşmesi nedeniyle KH'li olgularda etiyolojik ayırimda tek başına güvenilir değildir. Tiroid agenezisinde doğumdan sonraki birkaç hafta içinde ölçüldüğünde serum Tg düzeyleri tespit edilemez; buna karşın dishormonogenezilerde Tg düzeyi normal veya yüksek bulunabilir.

TBG biyokimyasal değerlendirmede ayırıcı tanı açısından önemli bir ölçümdür. TBG eksikliği, serum tT4 düzeylerinde belirgin düşüklüğe yol açarken sT4 ve TSH düzeyleri normaldir. Bu nedenle yalnızca tT4 ölçümlerine dayanan değerlendirmelerde yanlış hipotiroidi tanısı konulabilir. TBG eksikliği, X'e bağlı kalıtım gösterir ve çoğu olgu asemptomatiktir. TBG eksikliği olan bebekler ötiroiddir ve tedavi gerektirmez (105).

İdrarda iyot ölçümü, özellikle etiyolojide iyot eksikliği veya iyot fazlalığı şüphesi olan olgularda tanıda yardımcıdır. Günlük iyot alımını yansıtan bu ölçüm, toplum düzeyinde iyot yetersizliğinin saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilir ancak akut klinik tanının konulmasında tek başına yeterli değildir. Yenidoğanlarda normal aralık yaklaşık 50-100 µg/dl olarak kabul edilmektedir. Bu

değerlerin altında ölçülmesi iyot eksikliğini, üzerinde bulunması ise aşırı iyot alımını düşündürür (106).

Aşırı iyot maruziyeti, özellikle iyotlu kontrast maddeler veya antiseptik solüsyonlarla temas sonrası geçici tiroid hormon sentez blokajı oluşması (Wolff-Chaikoff etkisi), primer hipotiroidiye benzer şekilde yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyleri ile karakterizedir. Öykü ve risk faktörlerinin belirlenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Biyokimyasal incelemeleri değerlendirirken anneye ait faktörler önemlidir. Antitiroid ilaçların (propiltiyourasil, metimazol) plasentadan geçerek fetal tiroid hormon sentezini baskılaması ve benzer şekilde, maternal TSBAb'nin fetusta geçici hipotiroidiye neden olması; bu olgularda TSH yüksekliği ve sT4 düşüklüğüne sebep olur. Bu değişiklikler genellikle doğumu izleyen haftalarda kendiliğinden düzelir ancak biyokimyasal izlem ve gerekirse kısa süreli tedavi gereklidir. TSBAb varlığına bağlı KH, nadir bir neden olmakla birlikte, kardeşlerde tekrarlayan doğuştan hipotiroidi öyküsü varsa, annede TSBAb açısından değerlendirme gerektiren bir durumdur. Annenin TSBAb düzeyi yüksek olduğu sürece sonraki gebelikler risk altında olacaktır (66).

Ciddi sistemik hastalık, sepsis, RDS gibi durumlarda ise serbest T3 (sT3) ve sT4 düzeyleri düşük, TSH normal veya hafif düşük olabilir. Bu tablolar genellikle geçici olup, primer tiroid yetmezliği ile karıştırılmamalıdır. Bu nedenle ağır hastalığı olan bebeklerin biyokimyasal incelemeleri klinik özelliklerinden bağımsız değerlendirilmemelidir.

### **2.3.1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri**

KH olgularında görüntüleme yöntemleri, tanı sürecinde tiroid bezinin varlık, yerleşim, morfoloji ve fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Görüntüleme, etiyolojik sınıflamanın yapılmasında kritik rol oynar ve özellikle tiroid disgenезisi ile dishormonogenezis ayrımında önemlidir (107).

## Ultrasonografi

USG, KH olgularında tiroid bezinin varlık, lokalizasyon, boyut ve parankim yapısının değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak yapılan inceleme, iyonizan radyasyon içermemesi ve kolay erişilebilirliği nedeniyle yenidoğan döneminde güvenle uygulanır. Ancak fonksiyonel kapasiteyi değerlendirememesi, tek başına tanısal yeterliliğini sınırlamaktadır.

Normal tiroid dokusu, USG’de homojen ekojeniteye sahip, tipik olarak boynun her iki yanında yerleşmiş loblar ve istmustan oluşan bir yapı olarak izlenir. Doppler teknolojisi ile tiroid içindeki kan akımı değerlendirilebilir. Tiroid hacmi; ön-arka, enine ve dikey çapların ölçülmesiyle, yükseklik  $\times$  genişlik  $\times$  uzunluk  $\times$  0,529 formülü kullanılarak hesaplanır (108). Tiroid boyutu; ırk ve iyot alımı başta olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Agenezi olgularında tiroid dokusu yoktur, hipoplazide normal yerleşimli ancak küçük boyutlu bir bez görülür. Ektopide ise tiroid dokusunun normal yerleşim bölgesinin dışında, boyun orta hattında, lingual bölgede veya sublingual pozisyonda bulunduğu görülebilir. Ancak ektopik bezin tespiti her zaman kolay değildir; lingual yerleşim gibi durumlarda dokunun küçük boyutu ve artefaktlar nedeniyle USG’nin duyarlılığı düşer. Bu nedenle çoğu durumda USG bulguları sintigrafi sonuçlarıyla birlikte değerlendirilir (109).

Dishormonogenezilerde USG, normal ya da normalden büyük boyutta, parankim ekojenitesi artmış, heterojen veya kistik alanlar içerebilen tiroid bezini gösterebilir. Displastik parankim varlığında ise hacmi küçülmüş ve heterojen yapıda bir bez izlenir (107). Normal yerleşimli bir tiroid bezinin düşük serum Tg düzeyi, yüksek TSH ile birlikte görülmesi, Tg sentezinde bozukluğu veya TSH reseptör sinyal yollarında bir defekti düşündürmektedir (42, 110).

## Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, KH etiyojisinin belirlenmesinde fonksiyonel bilgi sağlayan temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Bu inceleme, tiroid dokusunun iyot tutma kapasitesini ve fonksiyonel aktivitesini değerlendirmek amacıyla

radyoizotoplarla yapılır. Yenidoğan ve süt çocuklarında genellikle teknesyum-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) perteknetat veya iyot-123 ( $^{123}\text{I}$ ) kullanılır. İyot-131 ( $^{131}\text{I}$ ) tiroid ve tüm vücut için çok daha yüksek doz radyasyon içerdiğinden kullanılmamaktadır (42, 107, 111).

$^{99m}\text{Tc}$  perteknetat, tiroid hücre membranındaki NIS aracılığıyla folikül hücrelerine alınır ancak organifikasyona uğramaz. Bu nedenle hızlı görüntüleme imkânı sağlar ve radyasyon dozu düşüktür.  $^{123}\text{I}$  ise hem tutulum hem de organifikasyon basamağını yansıtır ve organifikasyon defektlerinin değerlendirilmesinde daha yüksek tanısal değer taşır ancak maliyet ve erişilebilirlik açısından sınırlıdır (44, 111, 112).

Sintigrafide tiroid agenezisi olan olgularda boyun bölgesinde izotop tutulumu görülmez. Ektopi durumunda tutulum normal anatomik lokalizasyon dışında, sıklıkla dil kökü veya sublingual bölgede izlenir. Dishormonogenezilerde ise normal yerleşimli tiroid dokusunda radyoizotop tutulumu artmış olabilir (hiperplazik bez); bu durum TSH'nin kronik uyarısına bağlıdır. İyot transport defektinde de sintigrafide hiç tutulum izlenmez. Serumda ölçülebilir düzeyde sT4 varsa ayırıcı tanıda önem taşır. Tutulumun olmaması ayrıca *TSH $\beta$*  ve TSH reseptör inaktive edici mutasyonları ile maternal TSBAAb varlığında da görülebilir. Bu durumlarda, tiroid USG ile serum Tg veya TSBAAb düzeylerinin ölçülmesi gibi ek incelemeler, bu etiyojilerin tiroid agenezisinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Ayrıca USG ile bezin yerinde olduğu gösterilebilir. TSH düzeyinin 30 mIU/L'nin altında olması veya tedavi başladıktan sonra 1 haftayı aşan bir sürenin sonunda sintigrafi yapılması yanıltıcı sonuç verir. Bu gibi durumlarda tiroid bezi USG ile görüntülenmelidir (42, 112, 113).

Perklorat deşarj testi, özellikle organifikasyon defektlerinin doğrulanmasında sintigrafiye ek olarak uygulanabilir. Eğer iyodun oksidasyon ve organifikasyon basamaklarında bir kusur varsa, iyot Tg'deki tirozine bağlanamaz ve yüksek doz perklorat verildiğinde tiroid bezinden hızla atılır. Bu testte radyoaktif iyot tutulumu sağlandıktan sonra perklorat verilerek iyodun tiroidden serbest bırakılıp bırakılmadığı değerlendirilir. Belirgin iyot kaybı organifikasyon defektini düşündürür (71, 112).

Sintigrafinin sınırlılıkları arasında, radyoizotop erişimindeki kısıtlılıklar, sedasyon gerektirebilecek hareket artefaktları ve anne sütüyle minimal de olsa radyoaktivite geçişi sayılabilir. Bu nedenle, görüntümeden önce uygun hasta

hazırlığı yapılmalı ve radyasyon güvenliği protokollerine titizlikle uyulmalıdır (111). Ülkemizde olduğu gibi geçici hipotiroidinin sık görüldüğü bölgelerde yenidoğanları gereksiz yere radyasyona maruz bırakmamak için görüntüleme yöntemi olarak USG tercih edilebilir, ancak USG'nin yenidoğana uygun prob ile yapıldığında doğru sonuç verdiği unutulmamalıdır.

### **Diğer Görüntüleme Yöntemleri**

KH tanısında, USG ve sintigrafi temel araçlar olmakla birlikte bazı olgularda ek görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulabilir.

Doğumda şiddetli KH olgularının çoğunda kemik maturasyonu gecikmiş olup, bu durum hastalığın şiddetini gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Femur ve tibia epifizlerinin varlığı veya yokluğunu değerlendirmek için diz grafisi çekilerek bu durum ortaya konulabilmektedir. Hastalık şiddeti tanıdaki sT4 ve TSH düzeyleri ile anlaşılabilir de intrauterin hipotiroidi şiddetini yansıtan ek bir parametre olarak diz grafisi de kullanılabilir (71). Ancak radyografi kullanılacaksa gonadlara koruma uygulanmalıdır.

#### **2.3.1.5.4. Genetik Testler**

KH olgularında genetik testler, özellikle nedeni açıklanamayan vakalar ve ailevi geçiş şüphesi bulunan durumlarda tanısal sürecin önemli bir parçasını oluşturur. Yapısal tiroid anomalileri veya hormon biyosentez bozukluklarının düşünüldüğü, kardeşlerde benzer klinik tabloların gözleendiği ya da tiroid dışı malformasyonlarla birlikte seyreden sendromik olguların varlığında genetik inceleme endikasyonu doğmaktadır. Özellikle işitme kaybı, nörolojik belirtiler (hipotoni, koreoatetoz, zekâ geriliği), akciğer bozuklukları (süfaktan yetersizliği, interstisyel akciğer hastalığı), doğuştan kalp hastalığı, yarı damak, böbrek malformasyonları ve Albright Herediter Osteodistrofisi'ne işaret eden klinik bulgular varsa genetik inceleme akılda tutulmalıdır. Ayrıca geçici ve kalıcı KH ayrımının klinik olarak güç olduğu olgularda da genetik inceleme yol gösterici olabilmektedir (44).

Günümüzde genetik analizler çoğunlukla Sanger veya yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS) teknikleri ile gerçekleştirilmektedir. Özellikle

çoklu gen panellerinin kullanımı, fenotipik olarak heterojen KH olgularında tanısal verimi arttırmaktadır. Tiroid disgenezisi ile ilişkili olarak *PAX8*, *NKX2-1*, *NKX2-5* ve *FOXE1* gibi tiroid gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörü genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. Dishormonogenezilerde ise *SLC5A5* (NIS), *SLC26A4* (Pendrin), *TG*, *TPO*, *DUOX2*, *DUOX2A2* ve *IYD* (*DEHAL1*) gibi hormon sentez basamaklarında görevi olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar tiroid hormon biyosentezinin farklı aşamalarında fonksiyon kaybına yol açmaktadır (44, 114).

Genetik testler yalnızca etiyolojinin belirlenmesine katkı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda kalıcı ve geçici KH ayrımının yapılması, prognozun öngörülmesi ve aile danışmanlığı açısından da yararlıdır. Özellikle otozomal resesif geçişli dishormonogenezilerde, taşıyıcı taraması ve prenatal tanı seçeneklerinin sunulabilmesi için moleküler tanı önem taşır. Ancak her olguda patojenik varyant tespit edilememesi, klinik anlamı belirsiz varyantların (variant of uncertain significance, VUS) yorumlanmasındaki güçlükler, test maliyetleri ve erişim sınırlılıkları genetik incelemelerin başlıca kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca genetik bulgular ile klinik fenotipin her zaman birebir örtüşmemesi, tanısal sürecin multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmesini gerektirir (44).

### 2.3.1.6. Kalıcı ve Geçici KH Ayırıcı Tanısı

KH olgularının önemli bir kısmı yaşam boyu tedavi gerektirirken, bir bölümü ise geçici nitelikte olup erken çocukluk döneminde normale dönebilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanı, gereksiz tedavilerin önlenmesi ve kalıcı olguların tedavisinin aksamaması açısından önemlidir.

Biyokimyasal açıdan kalıcı ve geçici olgular başlangıçta benzer görünebilir. Özellikle tarama programlarında saptanan hafif TSH yüksekliği veya izole TSH yükseklikleri bazı yenidoğanlarda geçici olabilir. Levotiroksin tedavisi kesildiğinde tiroid fonksiyon testleri kalıcı olgularda bozulurken, geçici olgularda normal sınırlar içerisinde seyreder.

Ayırıcı tanıda kullanılacak bazı klinik ve biyokimyasal belirteçler tanımlanmıştır. Erken gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, başlangıçta hafif TSH yüksekliği, normal yerleşimli tiroid bezi ve tedavi süresince düşük levotiroksin gereksinimi GKH lehine ipuçları olarak değerlendirilmektedir (71).

Radyolojik değerlendirme ayırıcı tanıda önemli katkı sağlar. Tiroid bezinin USG veya sintigrafi ile agenezi, ektopi ya da belirgin hipoplazi şeklinde gösterilmesi KKH lehine güçlü bir bulgudur. Buna karşılık bezin normal morfolojide ve yerinde bulunması GKH olasılığını gündeme getirir.

Genetik analizler, özellikle KKH'nin tanısında ayırıcı tanıya katkıda bulunur. *TSHR*, *PAX8*, *FOXE1* veya *TG*, *TPO*, *DUOX2* gibi genlerdeki mutasyonların saptanması kalıcı olasılığını destekler. Bununla birlikte, bazı heterozigot *DUOX2* mutasyonlarının geçici fenotipe yol açabileceği de bildirilmiştir.

Klinik öykü de ayırıcı tanıda belirleyicidir. Maternal antitiroid ilaç kullanımı, TSH reseptör blokan antikorların varlığı, aşırı iyot maruziyeti ya da prematürte gibi faktörler genellikle GKH ile ilişkilidir. Buna karşılık ailede benzer öykülerin bulunması veya sendromik özelliklerin eşlik etmesi KKH olasılığını güçlendirir.

Kalıcı ve geçici KH ayırımında en kritik noktalardan biri tedavinin ne kadar süreyle devam edeceğidir. Tüm olgularda tanı sırasında levotiroksin tedavisine gecikmeksizin başlanması esastır. Ancak olguların bir kısmında, özellikle etiyolojik olarak geçici nedenler düşünülenlerde, tedaviye gereksiz yere uzun süre devam edilmesi söz konusu olabilir. Bu sebeple güncel kılavuzlar çocukların nörogelişimsel açıdan kritik dönemi tamamladıktan sonra, genellikle üç yaş civarında, tedavinin dikkatle kesilerek yeniden değerlendirilmesini önermektedir. Bu süreçte serum tiroid hormon düzeylerinin normal seyretmesi ve klinik bulguların olmaması GKH tanısını desteklerken, izlemde tiroid hormonlarında bozulma saptanması ve ilaç dozunda değişikliğe gereksinim duyulması kalıcı olguları işaret eder. Böylece tedavi, gereksiz yere sürdürülmeden veya erken sonlandırılmadan bireyselleştirilmiş biçimde yönetilebilir.

Kesin tanı için levotiroksin tedavisi ya 4-6 haftada kademeli olarak kesilmeli ya da doğrudan sonlandırılmalı; tedavinin kesilmesinden yaklaşık 4 hafta sonra sT4 ve TSH ölçümleri yapılarak yeniden değerlendirme yapılmalıdır. TSH referans sınırın üzerinde ancak  $<10$  mU/L ise veya sT4 alt sınırın hemen üzerinde ise tedavisiz dönem sürdürülmeli, 3-4 hafta içinde tekrar test edilmelidir. Eğer primer hipotiroidi doğrulanırsa (TSH  $\geq 10$  mU/L), tiroid görüntüleme yöntemleri ve mümkünse genetik testler yapılmalıdır. Santral KH olasılığında (sT4'ün düşük olması ve TSH'nin düşük, normal veya hafif yüksek bulunması), diğer ön hipofiz fonksiyonlarının ve genetik incelemelerin değerlendirilmesi önerilmektedir (71).

### **2.3.1.7. Tedavi ve İzlem**

#### **2.3.1.7.1. Tedavinin Temel İlkeleri**

KH, uygun tedaviye erken dönemde başlanması halinde önlenabilir zekâ geriliğinin en yaygın nedenlerinden biri olduğundan tedavinin temel ilkesi tanı konulduktan sonra zaman kaybetmeden levotiroksin başlanmasıdır. Özellikle tedavinin yaşamın ilk iki haftasında başlanması nörogelişimsel prognozun normal sınırlarda seyretmesi için önemlidir. Tedavide birincil hedef serum sT4 düzeyinin yaşa uygun referans aralığının üst yarısında tutulmasıdır. TSH düzeyi de normal sınırlara indirilmeli ancak sT4 hedefleri öncelikli kabul edilmelidir. Böylece hem beyin gelişiminin kritik döneminde yeterli hormon desteği sağlanmakta hem de kalıcı nörolojik sekellerin önüne geçilmektedir. Erken dönemde başlanan uygun tedaviyle çocukların büyüme ve gelişmeleri normal popülasyona benzer seyretmektedir. Bununla birlikte, tedaviye geç başlanması veya yetersiz doz kullanılması, geri dönüşsüz nörobilişsel kayıplara yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavi süreci yalnızca farmakolojik bir uygulama değil, aynı zamanda zamanlama ve titiz izlem gerektiren bir nörogelişimsel koruma stratejisidir (115, 116).

KH tedavisinde seçilecek ilaç levotiroksindir. Ağır olgularda başlangıç dozu 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  arasında önerilmektedir. Türkiye'de hafif olguların ya da yalnızca uzun süreli TSH yüksekliği nedeniyle tedaviye başlanan vakaların görece sık olduğu dikkate alındığında genellikle kullanılmakta olan levotiroksin dozları hafif

olgularda 5-8 µg/kg/gün, orta şiddetteki olgularda 8-10 µg/kg/gün olarak düzenlenmektedir (3, 71, 115).

İlk haftalarda tedaviye yanıtın hızlı değerlendirilmesi gerekir. Bu nedenle sT4 düzeyinin mümkünse ilk 2 hafta içinde üst normal sınırlara ulaşması, TSH seviyesinin ise birkaç hafta içinde normale dönmesi beklenir. İzlem sırasında hormon düzeyleri hedefe ulaşmadığında doz düzenlemesi yapılır.

İlk kontrol, tedavi başlangıcından sonra en geç 2 hafta içinde yapılmalıdır. Son kılavuzlar tarafından başlangıç tedavisi 50 µg/gün veya daha yüksekse en geç 1 hafta içinde kontrol önerilmektedir. Ardından TSH referans aralığa gelene kadar 2 haftada bir izlem planlanmalıdır. Genel olarak ilk bir yaş içerisinde 1-3 ayda bir, bunu takiben çocukluk çağı boyunca 2-4 ayda bir kontrol önerilmektedir. Tedaviye uyum şüphesi varlığında veya tetkik sonuçları anormal ise kontrol sıklığı arttırılmalıdır (71).

Levotiroksin tedavisi ağızdan tek doz halinde uygulanır. Tablet formu tercih edilmeli, sıvı veya kapsül formlarının biyoyararlanım farklılıkları nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Ayrıca tiroid ekstresi içeren granüller gibi doğal ürünlerde tiroid hormon dozu değişkenlik göstereceğinden beyin gelişiminin hızlı ilerlediği ilk 3 yaşta bu formülasyonlar önerilmez. Tabletler ezilip az miktarda su veya anne sütü ile verilerek kolay yutma sağlanabilir. Formül sütlerle veya soya içerikli mamalarla birlikte verilmemelidir; çünkü bu durum emilimi azaltabilir (117). Büyük çocuklarda önerilen levotiroksin alım şekli yemekten 30-60 dakika öncesidir. Levotiroksin esas olarak proksimal ince bağırsaktan emildiğinden çölyak hastalığı veya kısa bağırsak sendromlu çocuklarda emilim azalmaktadır. Ek olarak büyük hemanjiomlarda tip 3 deiyodinaz aktivitesi arttığından, levotiroksinin metabolik atılımı artarak daha yüksek doz gerektirmektedir (69). Levotiroksinin biyoyararlanımı diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı ile de azalabildiğinden bu etkileşimler doz düzenlemesi yapılırken dikkate alınmalıdır.

Klinikte tedavi başlanırken üzerinde durulması gereken bir diğer nokta ise santral KH tanısı alan yenidoğanlarda levotiroksin tedavisine, adrenal fonksiyonun sağlam olduğu gösterildikten sonra başlanmasıdır. Eğer eşlik eden adrenal yetmezlik

dışlanamıyorsa olası adrenal kriz riskini önlemek amacıyla levotiroksin tedavisinden önce glukokortikoid verilmelidir.

Klinik izlemde büyüme hızı, baş çevresi ölçümü, psikomotor gelişim ve davranışsal parametrelerin düzenli takibi önemlidir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında dil gelişimi, ince ve kaba motor beceriler ile sosyal etkileşimler yakından izlenmelidir. Biyokimyasal düzensizliklere ek olarak gelişimsel gerilik bulguları, tedaviye uyumsuzluk veya doz yetersizliğini düşündürmelidir (116).

İlaç dozunun azaltılması ise tek bir yüksek sT4 sonucu ile yapılmamalıdır. TSH baskılanması veya huzursuzluk, taşikardi gibi aşırı tedavi bulguları varsa doz azaltılmalıdır. Doz değişimlerinden sonra önerilen kontrol süresi süt çocukluğu döneminde 2 hafta iken daha büyük çocuklarda 4-6 haftadır (71).

#### **2.3.1.7.2. Tedavinin Kesilmesi ve Yeniden Değerlendirme**

Güncel kılavuzlara göre, nörogelişimsel sürecin en hassas dönemi tamamlandıktan sonra, genellikle 2,5-3 yaş civarında levotiroksin tedavisi kesilerek yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir (71).

Yeniden değerlendirme sırasında, tedavi kesildikten sonraki 4 hafta içinde serum sT4 ve TSH düzeyleri ölçülür. Eğer bu testler normal sınırlar içinde kalırsa ve klinik bulgu yoksa olgu GKH kabul edilir. Ancak TSH yüksekliği veya sT4 düşüklüğü saptanırsa, hipotiroidinin kalıcı olduğu düşünülür ve tedaviye devam edilir. TSH üst sınır ile 10 mU/L arasında veya sT4 alt sınıra yakınsa, tedavi başlanmamalı ve 3-4 hafta içinde testler tekrar edilmelidir (44, 71).

Bazı klinik özellikler tedavi kesilmeden önce de kalıcı hipotiroidi ihtimalini düşündürülebilir. Örneğin tiroid agenezisi, ektopi veya ciddi disgenezisi olan olgularda kalıcılık beklenir. Buna karşın iyot eksikliği, prematürite veya maternal nedenlerle gelişen geçici olgularda tedavinin kesilmesi ile tiroid fonksiyonlarının normale döneceği öngörülmektedir.

### 2.3.1.7.3. Prognoz

KH, erken dönemde tanı ve uygun tedavi sayesinde prognozu büyük ölçüde değiştirilebilen nadir endokrin bozukluklardan biridir. Yenidoğan tarama programları sayesinde hastalığın ilk günlerde saptanabilmesi ve levotiroksin tedavisinin gecikmeden başlanması, kalıcı nörogelişimsel sekellerin önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Özellikle yaşamın ilk iki haftasında tedavi edilen olgularda zekâ gelişimi ve motor fonksiyonların normal popülasyonla büyük ölçüde uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavinin gecikme süresi prognoz üzerinde doğrudan belirleyicidir. Tedaviye üçüncü haftadan sonra başlanan olgularda, erken dönemdeki hormonal eksikliğin kalıcı bilişsel kayıplara yol açabileceği bildirilmiştir. Bu kayıplar arasında öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve ince motor becerilerde gerilik sayılabilir (118).

Büyüme ve pubertal gelişim açısından prognoz genellikle iyidir. Uygun tedavi ile boy uzaması normal popülasyona yaklaşır ve puberte zamanında gerçekleşir. Ancak tedaviye geç başlanması boy kısalığı riskini artırabilir (118, 119).

Tiroid hormonları iskelet büyümesi ve kemik mineral dengesinde önemli bir role sahiptir. KH'li olguların büyük çoğunluğunda doğum sırasında iskelet matürasyonunun geciktiği bildirilmektedir ancak yaşamın ilk haftalarında başlanan levotiroksin tedavisi ile bu durum hızlı bir şekilde normale dönmektedir (120, 121).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, tedaviye uyum ve izlem sıklığının uzun dönem prognozda belirleyici olduğunu vurgulamaktadır. Biyokimyasal takipleri aksayan, doz ayarlamaları optimal yapılamayan veya tedaviye uyumsuzluk gösteren olgularda prognoz olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle aile eğitimi ve hastanın etkin izlemi, prognozun olumlu seyretmesinde tedavi kadar önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir (71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif kohort tipinde planlanmıştır. Çalışmanın amacı KH tanısı almış olgularda tedavinin üç yaş civarında kesilmesini beklemeksizin kalıcı ve geçici KH ayırımının öngörülebilirliğini değerlendirmektir.

Çalışmada 26 Aralık 2006 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında UYTP kapsamında taranmış, topuk kanı TSH değeri eşik değerin üzerinde olduğu için ileri değerlendirme amacıyla yönlendirilmiş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda kontrol serum örnekleri değerlendirilerek KH tanısı almış ve ilaç kesim süresine kadar izlenmiş hastalarda kalıcı ve geçici KH vakalarının klinik, demografik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı 04.02.2025 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Karar Sayısı: 2025/04-36)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde KH tanısı doğrulanmış olan hastalarda klinik uygulamada ilaç kesilme denemesi üç yaş civarında yapıldığı ve ilaç kesiminden sonra nihai tanı için yaklaşık bir yıllık takip gerektiğinden, çalışmaya toplam izlem süresi 42-48 ayı karşılayacak şekilde 3,5-4 yaşına kadar takip edilmiş hastalar dahil edilmiştir.

Veriler arşiv dosyaları ve elektronik hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak geriye dönük olarak elde edilmiştir. Dosya bilgilerinde eksiklik bulunan, düzenli takibe gelmeyen, üç yaş sınırını doldurmadan kontrolden çıkan veya tanı sırasında tiroid fonksiyon testleri ve başlanan levotiroksin (NaLT4) dozu bilinmeyen olgular dışlanmıştır. Ayrıca tiroid agenezisi veya ektopi gibi kalıcı olduğu kesin kabul edilen olgular da çalışma dışında tutulmuştur. Böylece analiz yalnızca tiroid bezi yerinde olan hastalarda yapılmıştır.

Hastalar merkezimizde uygulanan izlem protokolü gereği üç ile altı aylık aralıklarla kontrole çağrılmış, her kontrolde fizik muayene, boy ve ağırlık ölçümleri ile tiroid fonksiyon testleri kaydedilmiştir. Boy ve vücut ağırlığı için standart sapma skorları (Standard Deviation Score, SDS) Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından yayımlanan büyüme eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır (122). Tedavide hap formunda NaLT4 tercih edilmiş, dozlar her vizitte güncel vücut ağırlığına göre  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  üzerinden yeniden hesaplanmıştır. Üç yıllık düzenli takip sonunda tedaviye ara verildiğinde tiroid fonksiyon testleri normal seyreden ve yeniden ilaç başlanmasına gerek duyulmayan olgular GKH, tedaviye devam edilmesi gerekenler ise KKH olarak sınıflandırılmıştır.

Laboratuvar incelemelerinde tanı sırası ve izlemde serum sT4, TSH ve gerekli durumlarda Tg ölçülmüştür. Kapiller topuk kanı TSH değerinde, kayıtlarda hem birinci hem ikinci örnek mevcutsa yüksek olan değer esas alınmıştır. UYTP kapsamında raporlanma sistemine göre TSH değerlerinin başlangıçta serum eşdeğeri olarak raporlandığı ve Şubat 2013 tarihinden itibaren kapiller tam kanda ölçülen TSH değerinin raporlanmasına geçildiği bilindiğinden; bu tarihten itibaren olan ölçümler ortalama hematokritin %55 olduğu varsayılarak 2,2 katsayısı ile çarpılarak kaydedilmiştir. Bu sayede tüm topuk kanı kapiller TSH değerleri serum eşdeğeri olarak değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri olarak tiroid ultrasonografisi ve sintigrafi kullanılmıştır. Ultrasonografik görüntülemeler hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış, sağ ve sol lob boyutları ölçülerek tiroid hacmi elipsoit formül ( $\text{yükseklik} \times \text{genişlik} \times \text{uzunluk} \times 0,529$ ) ile hesaplanmıştır. Tiroid hacmi için SDS değerleri, Mutlu ve arkadaşları (2012) tarafından bildirilen yenidoğan dönemi verileri ile Aydın ve arkadaşları (2015) tarafından yayımlanan 1 ay-18 yaş arası normatif verilere dayandırılarak hesaplanmış olup; bu hesaplamalarda Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (ÇEDD) tarafından geliştirilen hesaplama aracı kullanılmıştır. (123-125). Tiroid sintigrafisi ise Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  kullanılarak gerçekleştirilmiş; tiroid dokusunun varlık, lokalizasyon ve fonksiyonu değerlendirilmiştir.

Çalışmada incelenen değişkenler arasında yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, doğum haftası ve doğum ağırlığı gibi demografik veriler yer almıştır. Matürite sınıflaması erken veya orta prematürite, geç prematürite, erken term, term ve post-term olmak üzere beş grupta değerlendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre gebelik süresi 28 haftadan küçük doğumlar erken prematürite, 28 hafta ile 31 hafta 6 gün arası orta prematürite, 32 hafta ile 36 hafta 6 gün arası geç prematürite, 37 hafta ile 38 hafta 6 gün arası erken term, 39 hafta ile 40 hafta 6 gün arası term ve 41 haftadan sonra doğanlar post-term olarak tanımlanmıştır. Erken ve orta prematürite olguları analizlerde birlikte değerlendirilmiştir. Ayrıca aile öyküsü kapsamında anne ve baba arasında akrabalık varlığı, ailede tiroid hastalığı öyküsü ile anne veya kardeşte tiroid hastalığı bulunup bulunmadığı kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümler arasında başvuruda boy ve vücut ağırlığı değerleri ile izlem süresince elde edilen son SDS değerleri yer almaktadır. Laboratuvar bulguları tanı sırasındaki serum sT4, TSH ve Tg düzeyleri, düzenli kontrollerde ölçülen sT4 ve TSH değerleri, ilaç kesildikten sonra saptanan sT4 ve TSH düzeyleri ile izlem boyunca elde edilen TSH ölçümleri arasından yıllık ortanca değerler hesaplanarak 1., 2. ve 3. yıl için ayrı ayrı kaydedilen yıllık ortanca TSH düzeylerini kapsamıştır. Tedaviye ilişkin değişkenler arasında NaLT4 başlangıç ve devam dozları ile hormon hedef değerlerine ulaşma süreleri yer almıştır. Hedef düzeye ulaşma süresi, NaLT4 tedavisine başlandıktan sonra serum sT4 ve TSH düzeylerinin normal sınırlara gelmesine kadar geçen süreyi tanımlamak için kullanılmıştır. Görüntüleme bulguları USG ile ölçülen sağ ve sol lob hacimleri, toplam tiroid hacmi ve bu değerlerden hesaplanan SDS'lere ek olarak tiroid sintigrafisi sonuçlarını içermiştir. Ayrıca doğuştan kalp hastalığı, ürogenital anomaliler ve sendrom varlığı da kaydedilmiştir. İlaç kesim denemesi yapılan hastalarda, kesim sırasındaki NaLT4 dozu ile kesim sonrası 1., 3., 6. aylar ve 1. yılda ölçülen TSH ve sT4 değerleri değerlendirilmiştir.

### **3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri**

Tüm veriler elektronik ortama aktarıldıktan sonra istatistiksel olarak analiz edilmiş, IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 31.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) veya ortanca (%25-75 çeyreklik)

kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiş, verilerin normal dağılıma uygunlukları değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farkların değerlendirilmesinde Ki-Kare testi veya gerekli durumlarda Fisher'in kesin testi uygulanmıştır.

Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Geçici ve kalıcı KH gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. Yaş, başvuru yaşı, antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı ve boy), kapiller TSH, ilk tanı serum sT4, TSH ve tiroglobulin düzeyleri ile NaLT4 başlama dozları gibi sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Cinsiyet, akrabalık öyküsü, ailede tiroid hastalığı öyküsü, anne ve kardeşte tiroid hastalığı varlığı gibi nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Tedavi süreci boyunca birinci, ikinci ve üçüncü yıl sT4 ve TSH düzeyleri ile NaLT4 dozlarının zamana göre değişimi incelenmiş; geçici ve kalıcı KH grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Kalıcı KH gelişimini öngörmeye etkili olabilecek faktörleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Bu analizlerde Odds oranı (Odds ratio, OR), %95 güven aralığı ve p değerleri hesaplanarak sunulmuştur. Ayrıca, kalıcı KH'yi öngörmeye kullanılabilecek değişkenlerin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmıştır. ROC analizinde, her bir değişken için kesim değerleri, duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) ve sensitivite + spesifite toplamının en yüksek olduğu noktalar belirlenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar tablolar hâlinde sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 106'sı (%43,4) kız ve 138'i (%56,6) erkek olmak üzere toplam 244 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama (SS) yaşının 11,1 (4,1) yıl olduğu, ortalama başvuru yaşının 23,8 (14,6) gün olduğu saptandı. Başvurudaki antropometrik ölçümler ve tanı yaşı incelendiğinde ortalama vücut ağırlığının 3978,7 (953) g, boyun 52,3 (3,7) cm, ilk tanı yaşının 31 (31,8) gün olduğu belirlendi. Hastaların 44'ünde (%18,6) akrabalık öyküsü, 140'ında (%59,6) ailede tiroid hastalığı ve 60'ında (%24,8) annede tiroid hastalığı olduğu görüldü. Kardeşlerde tiroid hastalığı öyküsü ise hastaların 20'sinde (%8,3) mevcuttu. Sonuçlar Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

		<i>Ortalama ± Standart Sapma</i>	
Yaş (yıl)		11,1±4,1	
Başvuru Yaşı (gün)		23,8±14,6	
Başvuru Vücut Ağırlığı (g)		3978,7±953,5	
Başvuru Boy (cm)		52,3±3,7	
İlk Tanı Yaşı (gün)		31±31,8	
		n	%
Cinsiyet	Kız	106	43,4
	Erkek	138	56,6
Akrabalık Öyküsü	Yok	193	81,4
	Var	44	18,6
Ailede Tiroid Hastalığı	Yok	95	40,4
	Var	140	59,6
Annede Tiroid Hastalığı	Yok	182	75,2
	Var	60	24,8
Kardeşte Tiroid Hastalığı	Yok	222	91,7
	Var	20	8,3

Doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflamasına bakıldığında hastaların ortalama doğum ağırlığı 3094,3 (601) g, gebelik haftasının 37,9 (2,3) hafta olduğu; 9'unun (%3,8) erken/orta prematüre, 26'sının (%11,1) geç prematüre, 86'sının

(%36,6) erken term ve 113'ünün (%48,1) term olduğu görüldü. Sonuçlar Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflamaları

		<i>Ortalama ± SS n (%)</i>
Doğum Ağırlığı (g)		3094,3±601
Gebelik Haftası (hafta)		37,9±2,3
Matürite Sınıflaması	Erken / Orta Prematürite	9 (3,8)
	Geç Prematürite	26 (11,1)
	Erken Term	86 (36,6)
	Term	113 (48,1)
	Post Term	1 (0,4)

#### 4.2. Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Özellikleri

UYTP kapsamında alınan kapiller TSH, ilk tanıdaki laboratuvar bulguları ve ilk tedavi özellikleri incelendiğinde kapiller TSH serum eşdeğerinin ortalama 57,3 (52,2) mIU/L, ilk tanı ortanca (%25-75 çeyreklik) TSH'nin 32,7 (13,1-75,4) mIU/L; ortalama ilk tanı serum sT4 düzeyi 9,6 (4,3) pmol/L, tiroglobulin düzeyi 779,3(997,9) ng/mL, NaLT4 başlama dozunun 6,1 (2,7) µg/kg/g olduğu görüldü. Ayrıca sT4'ün hedef düzeye gelme süresinin ortalama 12,5 (9,6) gün, TSH'nin hedef düzeye gelme süresinin ise 20,4 (19,3) gün olduğu saptandı. Sonuçlar Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Kapiller TSH, ilk tanıdaki laboratuvar bulguları ve ilk tedavi

Parametre (birim) (n)	<i>Ortalama ± SS Ortanca (%25-75 çeyreklik)</i>
Kapiller TSH Serum Eşdeğeri (mIU/L) (95)	57,3±52,2
İlk Tanıda sT4 (pmol/L) (242)	9,6±4,3
İlk Tanı TSH (mIU/L) (244)	32,7 (13,1-75,4)
İlk Tanı Tiroglobulin Tg (ng/mL) (149)	779,3±997,9
NaLT4 Başlama Dozu (µg/kg/g) (239)	6,1±2,7
sT4'ün Hedef Düzeye Gelme Süresi (gün) (242)	12,5±9,6
TSH'nin Hedef Düzeye Gelme Süresi (gün) (240)	20,4±19,3
NaLT4 Devam Dozu (µg/kg/g) (240)	4,8±2

Tedavi başladıktan sonra birinci ve üçüncü ay kontrolündeki sT4 ve TSH düzeylerine bakıldığında birinci ay kontrol sT4 düzeyinin ortalaması 17,7 (4,7) pmol/L, üçüncü ay sT4 düzeyinin ortalaması 16,7 (3,5) pmol/L, birinci ay TSH'nin ortalaması 3,5 (7,9) mIU/L ve üçüncü ay ortanca TSH düzeyinin 1,5 (0,5-3,1) mIU/L olduğu saptandı. Sonuçlar Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.4.** Birinci ve üçüncü ay kontrollerindeki sT4 ve TSH düzeyleri

	<i>Ortalama ± SS Ortanca (%25-75 çeyreklik)</i>
1. Ay Kontrol sT4 (pmol/L)	17,7±4,7
1. Ay Kontrol TSH (mIU/L)	3,5±7,9
3. Ay Kontrol sT4 (pmol/L)	16,7±3,5
3. Ay Kontrol TSH (mIU/L)	1,5 (0,5-3,1)

Hastaların ilk yıldaki TSH, sT4 düzeyleri ve ilaç dozları değerlendirildiğinde; birinci yaşta ortalama NaLT4 dozunun 2,1 (0,8) µg/kg/g, sT4'ün 15,3 (3,4) pmol/L, TSH düzeyinin ortanca 2,3 (1,3-3,5) mIU/L ve ilk yıl ortanca TSH düzeyi ortalamasının 2,6 (2,9) mIU/L olduğu saptandı. On sekizinci ayda NaLT4 dozu ortalama 1,9 (0,8) µg/kg/g idi.

İki yaş değerlendirmesinde; ortalama NaLT4 dozunun 1,8 (0,8) µg/kg/g, sT4 düzeyinin 15,1 (3,1) pmol/L, TSH düzeyinin 3,6 (3,2) mIU/L ve ikinci yıl ortanca TSH düzeyinin ortalama 3,3 (2,9) mIU/L olduğu belirlendi.

Tedavinin üçüncü yılı incelendiğinde; üçüncü yaşta ortalama NaLT4 dozunun 1,7 (0,8) µg/kg/g, sT4 düzeyinin 14,5 (2,8) pmol/L, TSH düzeyinin 3,8 (3,3) mIU/L ve üçüncü yıl ortanca TSH düzeyinin ortalama 3,5 (2,5) mIU/L olduğu saptandı. Sonuçlar Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Birinci, ikinci ve üçüncü yaşlarda TSH, sT4 düzeyleri ve ilaç dozları

	<i>Ortalama ± SS</i> <i>Ortanca (%25-75 çeyreklik)</i>		
	<b>1. Yaş</b>	<b>2. Yaş</b>	<b>3. Yaş</b>
Vücut Ağırlığı (kg)	10±1,5	12,6±1,8	14,9±2,4
NaLT4 Dozu (µg/g)	20,3±7,4	22,5±9,7	24,3±11,2
NaLT4 Dozu (µg/kg/g)	2,1±0,8	1,8±0,8	1,7±0,8
sT4 (pmol/L)	15,3±3,4	15,1±3,1	14,5±2,8
TSH (mIU/L)	2,3(1,3-3,5)	3,6±3,2	3,8±3,3
Yıllık Ortanca TSH Düzeyi (mIU/L)	2,6±2,9	3,3±2,9	3,5±2,5

### 4.3. Görüntüleme Bulguları

Hastaların tiroid USG ve sintigrafi bulguları incelendiğinde ortalama USG yaşının 2,7 (2,2) yıl, tiroid sağ lob hacminin 0,9 (1,1) ml, sol lob hacminin 0,8 (1,3) ml ve total tiroid hacminin 1,6 (2,4) ml olduğu saptandı. Tiroid hacmi SDS değerinin ortalama 0,3 (2,5) olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre USG’de hastaların 171’inin (%85,9) normal, 7’sinin (%3,5) -2 SDS’den küçük ve 21’inin (%10,6) 2 SDS’den büyük olduğu saptandı. Seksen bir (%33,2) hastaya sintigrafi çekilmişti ve sonuçları normaldi. Sonuçlar Tablo 4.6’da özetlenmiştir.

**Tablo 4.6.** USG ve sintigrafi sonuçları

		<i>Ortalama ± SS</i> <i>n (%)</i>
USG Yaşı (yıl)		2,7±2,2
USG Sağ Lob Hacim (ml)		0,9±1,1
USG Sol Lob Hacim(ml)		0,8±1,3
USG Total Hacim (ml)		1,6±2,4
USG Tiroid Hacmi SDS		0,3±2,5
USG Son Tanı	Normal	171(85,9)
	-2 SDS ve Altında	7(3,5)
	+2 SDS ve Üstünde	21(10,6)
Sintigrafi Çekilme Durumu	Çekilmemiş	163(66,8)
	Çekilmiş	81(33,2)

#### 4.4. İlaç Kesim Bilgisi ve İlaç Kesiminden Sonra sT4 ve TSH Düzeyleri

İlaç kesimi değerlendirmesinde 212 (%86,9) hastada ilaç kesimi yapıldığı, 32 (%13,1) hastada ise ilaç kesiminin denenmediği saptandı. İlaç kesildiğinde hastaların kullanmakta olduğu NaLT4 dozu ortalama 1,4 (0,6) µg/kg/g idi. Tedavileri kesilen hastaların ilaç kesiminden sonraki (İKS) kontrollerinde sT4 düzeyleri; birinci ayda 13,1 (2,7) pmol/L, üçüncü ayda 13 (2,3) pmol/L, altıncı ayda 13,1 (2,5) pmol/L ve birinci yılda 13 (2,1) pmol/L olarak saptandı. TSH düzeyleri ise birinci ayda 6,8 (8,2) mIU/L, üçüncü ayda 5,2 (3,1) mIU/L, altıncı ayda 4,7 (2,5) mIU/L, birinci yılda 4,2 (2,1) mIU/L idi. Sonuçlar Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.7.** İlaç kesim bilgisi ve ilaç kesiminden sonra sT4 ve TSH düzeyleri

		<i>n (%)</i> <i>Ortalama ± SS</i>
İlaç Kesimi	Yok (Denenmemiş)	32(13,1)
	Var	212(86,9)
İlaç Kesildiğinde NaLT4 Dozu (µg/kg/g)		1,4±0,6
İKS 1. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13,1±2,7
İKS 1. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		6,8±8,2
İKS 3. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13±2,3
İKS 3. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		5,2±3,1
İKS 6. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13,1±2,5
İKS 6. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		4,7±2,5
İKS 1. Yıl Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13±2,1
İKS1. Yıl Kontrol TSH Düzeyi (mIU/ml)		4,2±2,1

#### 4.5. Son Antropometrik Ölçümler, Eşlik Eden Anomaliler ve Nihai Tanı

Takipten çıkmadan önce yapılan değerlendirmelerde hastaların son boy SDS’leri ortalama 0,1 (1,2), son ağırlık SDS’leri 0,3 (1,3) olarak saptandı. Doğumsal kalp hastalığı 30 (%12,3) ve ürogenital anomali 14 (%5,7) hastada mevcuttu. Tekrar ilaç başlama ihtiyacı 66 (%27) hastada saptandı fakat son değerlendirmede 65 (%26,6) hastada kalıcı KH tanısı konulmuştu. Sonuçlar Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

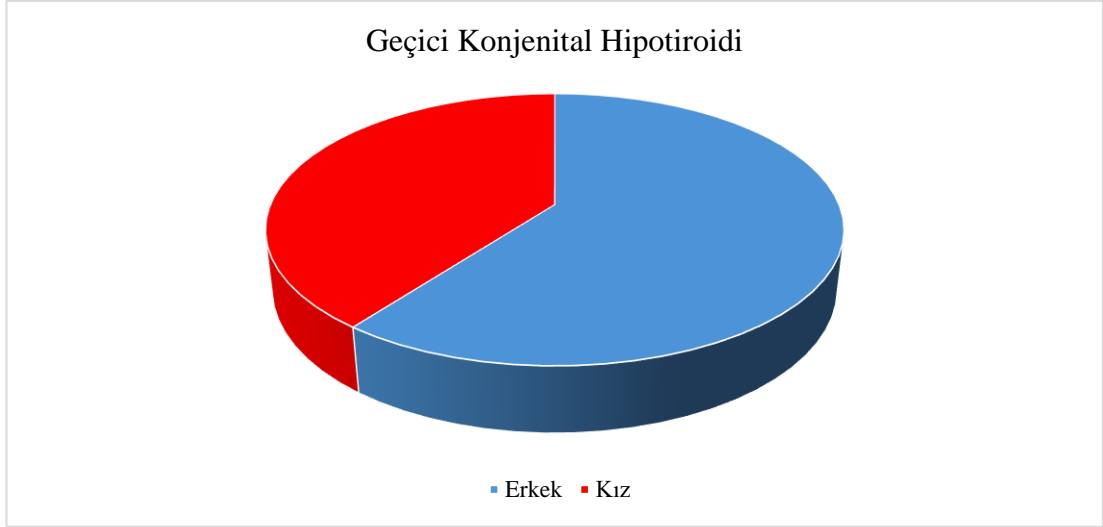
**Tablo 4.8.** Takipten çıkmadan önceki son boy ve vücut ağırlığı SDS'leri, tekrar ilaç başlama ihtiyaçları, hastaların nihai tanıları ve saptanan diğer doğumsal hastalık ve anomalilerin sıklıkları

		<i>Ortalama ± SS n (%)</i>
Son Boy SDS		0,1±1,2
Son Vücut Ağırlığı SDS		0,3±1,3
Tekrar İlaç Başlama İhtiyacı	Yok	178(73)
	Var	66(27)
Son Tanı	Geçici KH	179(73,4)
	Kalıcı KH	65(26,6)
Doğumsal Kalp Hastalığı Varlığı	Yok	214(87,7)
	Var	30(12,3)
Ürogenital Anomali Varlığı	Yok	230(94,3)
	Var	14(5,7)
Sendrom Varlığı	Yok	239(98)
	Var	5(2)

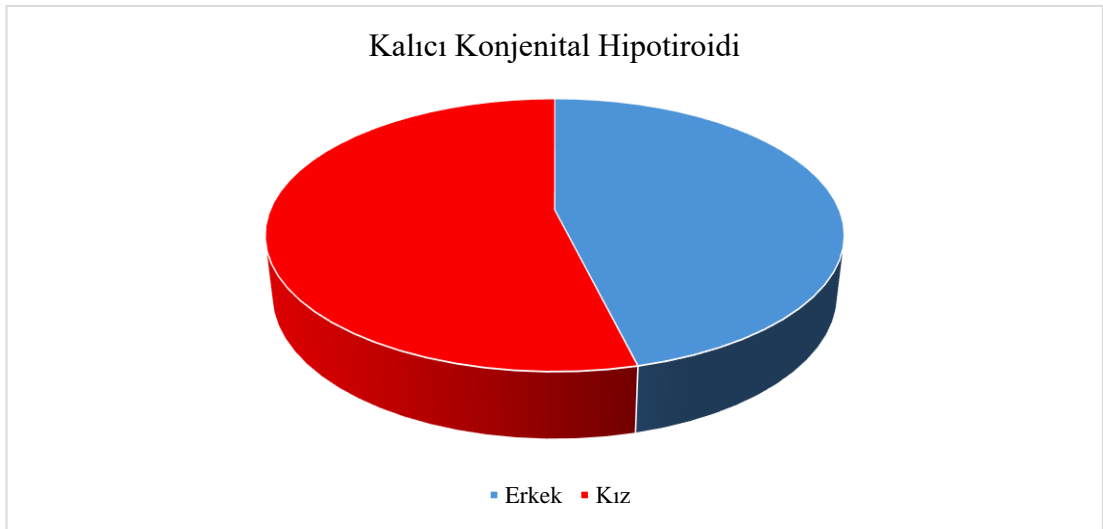
#### 4.6. Geçici ve Kalıcı Konjenital Hipotiroidi Olgularının Karşılaştırılması

##### 4.6.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Geçici ve kalıcı KH olguları karşılaştırıldığında iki grubun ortalama yaş ve başvuru yaşları farklı değildi. Cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bir fark saptanmış olup geçici KH grubunda erkekler (%60,3) daha yüksek orandayken kalıcı KH grubunda kızların oranı (%53,8) daha yüksekti ( $p=0,048$ ). Sonuçlar Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

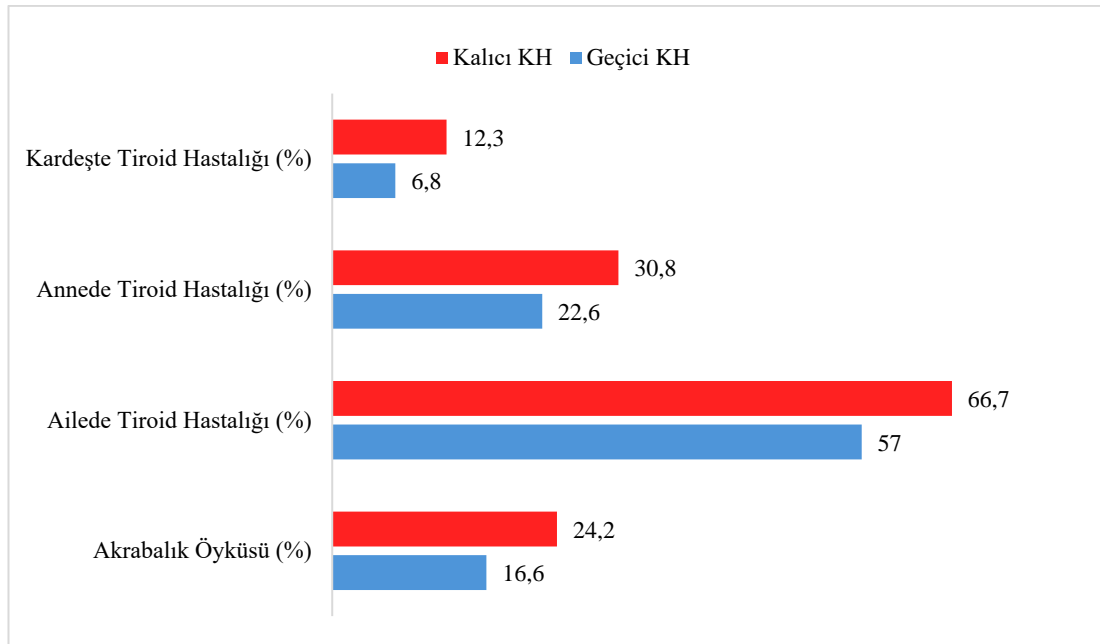


**Şekil 4.1.** Geçici konjenital hipotiroidi tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı



**Şekil 4.2.** Kalıcı konjenital hipotiroidi tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı

Akrabalık öyküsü, ailede tiroid hastalığı, anne ve kardeşte tiroid hastalığı sıklıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar Şekil 4.3 ve Tablo 4.9’da özetlenmiştir.



**Şekil 4.3.** Geçici ve Kalıcı KH olgularında aile öyküsü değişkenleri

**Tablo 4.9.** Geçici ve kalıcı KH olgularında yaş, başvuru yaşı, cinsiyet ve aile öyküsü değişkenleri

		Ortalama $\pm$ SS n (%)		
		Geçici KH	Kalıcı KH	p
Yaş (yıl)		11 $\pm$ 4,1	11,4 $\pm$ 4,1	0,515
Başvuru Yaşı (gün)		24,1 $\pm$ 14,4	22,9 $\pm$ 15,3	0,597
Cinsiyet	Kız	71(39,7)	35(53,8)	<b>0,048</b>
	Erkek	108(60,3)	30(46,2)	
Akrabalık Öyküsü	Yok	146(83,4)	47(75,8)	0,185
	Var	29(16,6)	15(24,2)	
Ailede Tiroid Hastalığı	Yok	74(43)	21(33,3)	0,180
	Var	98(57)	42(66,7)	
Annede Tiroid Hastalığı	Yok	137(77,4)	45(69,2)	0,256
	Var	40(22,6)	20(30,8)	
Kardeşte Tiroid Hastalığı	Yok	165(93,2)	57(87,7)	0,262
	Var	12(6,8)	8(12,3)	

#### 4.6.2. Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması

Geçici ve kalıcı KH olgularının doğum ağırlık ve gebelik haftaları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde matürite sınıflamalarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı. Bununla birlikte erken/orta prematüritesi olan tüm bebekler geçici KH grubundaydı. Sonuçlar Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.10.** Geçici ve kalıcı KH olgularında doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflamaları

		Ortalama ± SS n (%)		p
		Geçici KH	Kalıcı KH	
Doğum Ağırlığı (g)		3079,3±621	3136,1±543,4	0,518
Gebelik Haftası (hafta)		37,8±2,6	38,3±1,6	0,200
Matürite Sınıflaması	Erken / Orta Prematürite	9(5,2)	0(0)	0,153
	Geç Prematürite	18(10,5)	8(12,7)	
	Erken Term	65(37,8)	21(33,3)	
	Term	80(46,5)	33(52,4)	
	Post Term	0(0)	1(1,6)	

#### 4.6.3. Başvurudaki Antropometrik Ölçümler, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Başvuruda vücut ağırlığı ve boy, ilk tanı yaşı, ilk tanıdaki sT4, TSH ve tiroglobulin düzeyleri, NaLT4 başlama dozu ile sT4'ün hedef düzeye gelme süresi geçici ve kalıcı KH olguları arasında farklı değildi. İlk tanıda serum TSH düzeyinin 75. persentili olan 75,2 mIU/L'den yüksek hasta sayısı GKH grubunda 36 (%20,1) iken KKH grubunda 25 (%38,5) idi.

Kapiller TSH serum eşdeğeri geçici grupta ortalama 49,2 (48,1) mIU/L iken kalıcı grupta 80,1 (57,5) mIU/L olarak görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,040). Kapiller TSH serum eşdeğeri verilerine ulaşılabilen ve GKH tanısı alan 70 hastanın 28'inde (%40) TSH düzeyi 40 mIU/L'nin üzerindeyken, bu değer KKH tanısı alan ve verilerine ulaşılabilen 25 hastanın 17'sinde (%68) 40 mIU/L'nin üzerindeydi.

TSH'nin hedef düzeye gelme süresi kalıcı KH olgularında daha uzundu. Bu süre geçici grupta 18,6 (18,1) gün iken kalıcı grupta 25,7 (21,5) gün olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). NaLT4 devam dozu kalıcı KH grubunda daha yüksekti. Bu doz geçici grupta 4,5 (1,9) µg/kg/g, kalıcı

grupta 5,4 (2,3)  $\mu\text{g/kg/g}$  idi ve aradaki fark anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Sonuçlar Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.11.** Geçici ve kalıcı KH olgularında başvuru antropometrik ölçümleri, tanı sırasındaki laboratuvar bulguları ve ilk tedavi özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (%25-75 çeyreklik)		p
	Geçici KH	Kalıcı KH	
Başvuru Vücut Ağırlığı (g)	4026,4 $\pm$ 958,1	3843 $\pm$ 934,6	0,197
Başvuru Boy (cm)	52,5 $\pm$ 3,6	51,6 $\pm$ 3,9	0,214
Kapiller TSH Serum Eşdeğeri (mIU/L)	49,2 $\pm$ 48,1	80,1 $\pm$ 57,5	<b>0,040</b>
İlk Tanı Yaş (gün)	29,7 $\pm$ 28	34,4 $\pm$ 40,4	0,314
İlk Tanıda sT4 (pmol/L)	9,8 $\pm$ 4,2	9,2 $\pm$ 4,5	0,348
İlk Tanı TSH (mIU/L)	31,4 (13,4-60,5)	48,1 (11,9-100)	0,121
İlk Tanı Tg (ng/mL)	865,6 $\pm$ 996,9	536 $\pm$ 972,4	0,076
NaLT4 Başlama Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	6 $\pm$ 2,5	6,5 $\pm$ 3,1	0,326
sT4’ün Hedef Düzeye Gelme Süresi (gün)	12,3 $\pm$ 9,5	12,8 $\pm$ 9,7	0,732
TSH’nin Hedef Düzeye Gelme Süresi (gün)	18,6 $\pm$ 18,1	25,7 $\pm$ 21,5	<b>0,022</b>
NaLT4 Devam Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	4,5 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 2,3	<b>0,001</b>

Tedavi başlanmasından sonra birinci ve üçüncü ay kontrollerinde sT4 ve TSH düzeyleri incelendiğinde, birinci aydaki TSH düzeyi kalıcı KH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı bu düzey geçici grupta ortalama 2,7 (6,8) mIU/L iken kalıcı grupta 5,6 (10,2) mIU/L idi ( $p=0,015$ ). Üçüncü ay TSH düzeylerinde ise anlamlılık sınırında bir fark mevcuttu ( $p=0,05$ ). Üçüncü ay TSH düzeyinin 75. persentili olan 3,06 mIU/L’nin üzerinde olan hasta sayısı GKH grubunda 37 (%20,9) iken KKH grubunda 23 (%37,1) idi. Birinci ve üçüncü ay sT4 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu. Sonuçlar Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.12.** Geçici ve kalıcı KH olgularının birinci ve üçüncü ay kontrollerindeki sT4 ve TSH düzeyleri

	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (%25-75 çeyreklik)		p
	Geçici KH	Kalıcı KH	
1. Ay Kontrol sT4 (pmol/L)	17,5 $\pm$ 4,3	18,4 $\pm$ 5,6	0,179
1. Ay Kontrol TSH (mIU/L)	2,7 $\pm$ 6,8	5,6 $\pm$ 10,2	<b>0,015</b>
3. Ay Kontrol sT4 (pmol/L)	16,5 $\pm$ 3,6	17 $\pm$ 3,3	0,348
3. Ay Kontrol TSH (mIU/L)	1,4(0,6-2,6)	2,4(0,5-4,7)	0,050

Geçici ve kalıcı KH olgularının bir yaş değerlendirmeleri karşılaştırıldığında TSH düzeyleri ve NaLT4 doz gereksinimleri açısından belirgin farklılıklar olduğu saptandı. Tedavinin ilk yılındaki ortalama TSH düzeyi geçici grupta ortalama 1,9 (1,3) mIU/L iken kalıcı grupta 4,5 (4,7) mIU/L idi ( $p<0,001$ ). Birinci yaşta ölçülen TSH düzeyi de benzer şekilde geçici grupta 2,1(1,2-3,1) mIU/L, kalıcı grupta 3,5(2,1-5,4) mIU/L olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Birinci yaş ve 18. ay NaLT4 dozları da kalıcı KH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (her iki değişken için  $p<0,001$ ). Bir yaşında sT4 düzeyi ve vücut ağırlığı ise iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi. Sonuçlar Tablo 4.13'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.13.** Geçici ve kalıcı KH olgularında bir yaş TSH, sT4 düzeyleri ile bir yaş ve 18. ayda ilaç dozları

	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (%25-75 çeyreklik)		p
	Geçici KH	Kalıcı KH	
İlk Yılda Ortanca TSH Düzeyi (mIU/L)	1,9 $\pm$ 1,3	4,5 $\pm$ 4,7	<b>&lt;0,001</b>
1. Yaş Vücut Ağırlığı (kg)	10 $\pm$ 1,4	10 $\pm$ 1,7	0,985
1. Yaş NaLT4 Dozu ( $\mu$ g/g)	18,8 $\pm$ 6,6	24,3 $\pm$ 8	<b>&lt;0,001</b>
1. Yaş NaLT4 Dozu ( $\mu$ g/kg/g)	1,9 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,8	<b>&lt;0,001</b>
1. Yaş sT4 (pmol/L)	15,4 $\pm$ 3,4	15 $\pm$ 3,3	0,385
1. Yaş TSH (mIU/L)	2,1(1,2-3,1)	3,5(2,1-5,4)	<b>&lt;0,001</b>
18. Ay NaLT4 Dozu ( $\mu$ g/kg/g)	1,8 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,9	<b>&lt;0,001</b>

İkinci yaştaki TSH, sT4 düzeyleri ve ilaç dozları karşılaştırıldığında tedavinin ikinci yılındaki ortalama TSH düzeyi, ikinci yaş NaLT4 dozu ve TSH düzeyi kalıcı KH olgularında anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavinin ikinci yılındaki ortalama TSH düzeyi geçici KH grubunda ortalama 2,6 (1,3) mIU/L iken, kalıcı KH grubunda 5,1 (4,9) mIU/L idi ( $p<0,001$ ). İkinci yaş TSH düzeyi de geçici grupta ortalama 2,9 (1,5) mIU/L iken, kalıcı grupta 5,7 (5,4) mIU/L olarak saptandı ( $p<0,001$ ). NaLT4 dozları değerlendirildiğinde hem  $\mu$ g/g hem  $\mu$ g/kg/g cinsinden hesaplanan ikinci yaş NaLT4 dozlarının kalıcı KH grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (her iki değişken için  $p<0,001$ ). İkinci yaş sT4 ve vücut ağırlığı ise istatistiksel olarak farklı değildi. Sonuçlar Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

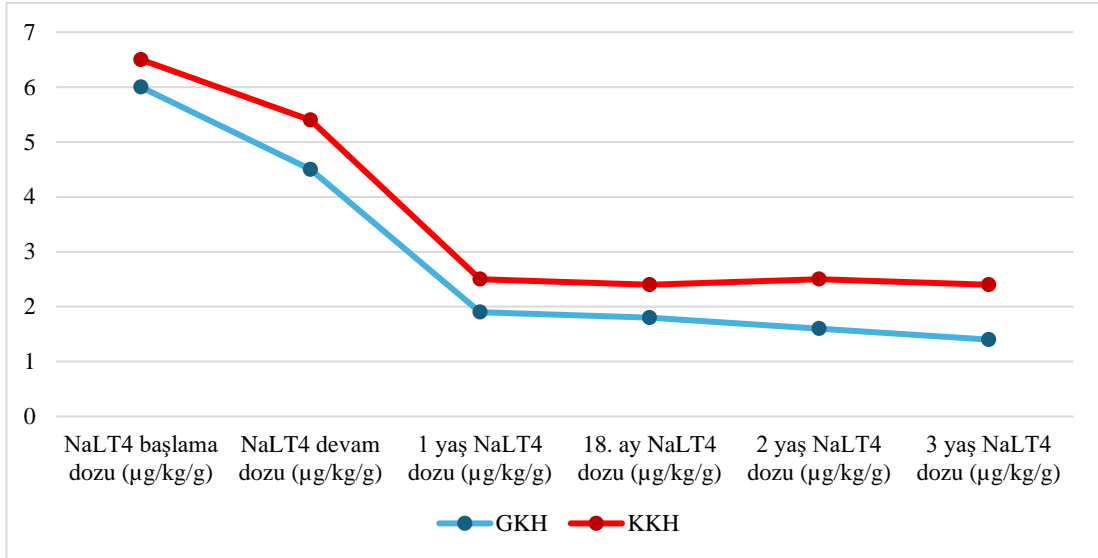
**Tablo 4.14.** Geçici ve kalıcı KH olgularında ikinci yıl TSH, sT4 ve ilaç dozları

	<i>Ortalama ± SS</i> <i>Ortanca (%25-75 çeyreklik)</i>		<b>p</b>
	<b>Geçici KH</b>	<b>Kalıcı KH</b>	
Tedavinin 2. Yılında Ortanca TSH Düzeyi (mIU/L)	2,6±1,3	5,1±4,9	<b>&lt;0,001</b>
2. Yaş Vücut Ağırlığı (kg)	12,7±1,9	12,5±1,8	0,465
2. Yaş NaLT4 Dozu (µg/g)	19,8±7,3	30,2±11,5	<b>&lt;0,001</b>
2. Yaş NaLT4 Dozu (µg/kg/g)	1,6±0,6	2,5±0,9	<b>&lt;0,001</b>
2. Yaş sT4 (pmol/L)	15,1±3,1	15,2±3,2	0,846
2. Yaş TSH (mIU/L)	2,9±1,5	5,7±5,4	<b>&lt;0,001</b>

Üçüncü yaştaki TSH, sT4 düzeyleri ve ilaç dozları karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü yılındaki ortanca TSH düzeyi, üçüncü yaş NaLT4 dozu ve TSH düzeyi istatistiksel olarak kalıcı KH grubunda daha yüksekti. Tedavinin üçüncü yılındaki ortanca TSH düzeyi geçici KH grubunda ortalama 3 (1,5) mIU/L iken, kalıcı KH grubunda 5,1 (3,8) mIU/L idi ( $p<0,001$ ). Üçüncü yaş TSH düzeyi de geçici grupta ortalama 3,2 (2) mIU/L iken, kalıcı grupta 5,3 (5,1) mIU/L olarak saptandı ( $p<0,001$ ). NaLT4 dozları değerlendirildiğinde hem µg/g hem µg/kg/g cinsinden hesaplanan üçüncü yaş NaLT4 dozlarının kalıcı KH grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (her iki değişken için  $p<0,001$ ). Üçüncü yaş sT4 ve vücut ağırlığı istatistiksel olarak farklı değildi. Sonuçlar Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.15.** Geçici ve kalıcı KH olgularında üçüncü yıl TSH, sT4 ve ilaç dozları

	<i>Ortalama ± SS</i>		<b>p</b>
	<b>Geçici KH</b>	<b>Kalıcı KH</b>	
Tedavinin 3. Yılında Ortanca TSH (mIU/L)	3±1,5	5,1±3,8	<b>&lt;0,001</b>
3. Yaş Vücut Ağırlığı (kg)	15±2,5	14,7±2,3	0,346
3. Yaş NaLT4 Dozu (µg/g)	20,7±7,7	34,2±13,1	<b>&lt;0,001</b>
3. Yaş NaLT4 Dozu (µg/kg/g)	1,4±0,6	2,4±0,9	<b>&lt;0,001</b>
3. Yaş sT4 (pmol/L)	14,3±2,7	15,1±3	0,052
3. Yaş TSH (mIU/L)	3,2±2	5,3±5,1	<b>&lt;0,001</b>



Şekil 4.4. Geçici ve Kalıcı KH olgularında NaLT4 dozlarının seyri

#### 4.6.4. Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

Geçici ve kalıcı KH olgularının USG yapıma yaşları, USG’de ölçülen sağ lob, sol lob ve total tiroid hacimleri ile total tiroid hacim SDS’leri istatistiksel olarak farklı değildi. USG son tanıları incelendiğinde geçici KH vakalarının 128’i (%91,4), kalıcı KH vakalarının 43’ü (%72,9) normaldi. Geçici olanlarda -2 SDS ve altında tiroid hacmine sahip hasta yok iken, kalıcı olanların 7’sinde (%11,9) hacim -2SDS’den küçüktü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,004$ ). Sonuçlar Tablo 4.16’da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Geçici ve kalıcı KH olgularında USG ve sintigrafi sonuçları

	<i>n (%)</i> <i>Ortalama ± SS</i>		<i>p</i>	
	Geçici KH	Kalıcı KH		
USG Yaşı (yıl)	2,5±1,9	3,1±2,8	0,086	
USG Sağ Lob Hacmi (ml)	0,8±0,5	1±1,8	0,261	
USG Sol Lob Hacmi (ml)	0,7±0,4	0,9±2,1	0,228	
USG Total Hacmi (ml)	1,5±0,8	2±4	0,227	
USG Tiroid Hacmi SDS	0,2±1,4	0,4±4	0,525	
USG Son Tanı	Normal	128(91,4)	43(72,9)	<b>0,004</b>
	-2 SDS ve Altı	0(0)	7(11,9)	
	+2 SDS ve Üstü	12(8,6)	9(15,3)	
Sintigrafi Çekilme Durumu	Çekilmemiş	120(67)	43(66,2)	1,000
	Çekilmiş	59(33)	22(33,8)	

#### 4.6.5. İlaç Kesim Bilgileri ve İlaç Kesiminden Sonra Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kalıcı KH grubunda hastaların %49,2'sinde ilaç kesiminin denenemediği, geçici KH grubunda ise tüm hastalarda (%100) tedavinin kesildiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). İlaç kesildiği sırada hastaların kullanmakta olduğu NaTL4 dozları, kalıcı KH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ).

İlaç kesildikten sonra birinci ayda yapılan kontrolde hem sT4 hem de TSH düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Kalıcı KH grubunda sT4 daha düşük, TSH ise belirgin şekilde daha yüksekti (her ikisi için  $p<0,001$ ). Benzer şekilde ilaç kesildikten sonra 3, 6 ve 12. aylarda TSH düzeyleri istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,004$  ve  $p=0,002$ ). Buna karşın 3, 6 ve 12. ay sT4 düzeyleri iki grupta benzer bulundu. Sonuçlar Tablo 4.17'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.17.** Geçici ve kalıcı KH olgularında ilaç kesim bilgisi ve ilaç kesiminden sonra TSH ve sT4 düzeyleri

		<i>n (%)</i> <i>Ortalama ± SS</i>		<b>p</b>
		<b>Geçici KH</b>	<b>Kalıcı KH</b>	
İlaç kesimi	Yok (Denenmemiş)	0(0)	32(49,2)	<b>&lt;0,001</b>
	Var	179(100)	33(50,8)	
İlaç Kesildiğinde NaLT4 Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )		1,3±0,5	1,8±0,5	<b>&lt;0,001</b>
İKS 1. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13,4±2,5	11,5±3	<b>&lt;0,001</b>
İKS 1. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		4,9±2,7	16,2±16,6	<b>&lt;0,001</b>
İKS 3. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13±2,3	12,9±2,5	0,839
İKS 3. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		4,6±2,2	10,4±5	<b>&lt;0,001</b>
İKS 6. Ay Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13,1±2,5	12,4±2,4	0,335
İKS 6. Ay Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		4,3±1,8	8,9±4,6	<b>0,004</b>
İKS 1. Yıl Kontrol sT4 Düzeyi (pmol/L)		13,1±2,1	12,8±2,7	0,771
İKS 1. Yıl Kontrol TSH Düzeyi (mIU/L)		4±1,9	9,3±2,4	<b>0,002</b>

#### 4.6.6. Son Antropometrik Ölçümler, Eşlik Eden Anomaliler ve Tekrar İlaç Başlanma İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

Takipten çıkmadan önceki son boy SDS'si geçici grupta ortalama 0,2 (1,1) iken kalıcı grupta -0,3 (1,2) olarak bulundu ve fark anlamlıydı ( $p=0,005$ ). Takipten çıkmadan önce son vücut ağırlığı SDS'si de geçici grupta ortalama 0,4 (1,2) iken kalıcı grupta 0,0 (1,4) olarak bulundu ve fark anlamlıydı ( $p=0,041$ ).

Tedavi kesildikten sonra tekrar ilaç başlama ihtiyacı geçici grupta 1 (%0,6) hastada görülürken, kalıcı KH olan tüm hastalarda (%100) yeniden tedavi gereksinimi mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Geçici grupta 1 (%0,6), kalıcı grupta 4 (%6,2) hastada sendrom mevcuttu ve fark anlamlıydı ( $p=0,019$ ). Doğumsal kalp hastalığı ve ürogenital anomali açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar Tablo 4.18'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.18.** Geçici ve kalıcı KH olgularında son boy ve vücut ağırlığı SDS'leri, tekrar ilaç başlama ihtiyaçları ile diğer doğumsal hastalık ve anomali sıklıkları

		Ortalama $\pm$ SS		p
		n (%)		
		Geçici KH	Kalıcı KH	
Son Boy SDS		0,2 $\pm$ 1,1	-0,3 $\pm$ 1,2	<b>0,005</b>
Son Vücut Ağırlığı SDS		0,4 $\pm$ 1,2	0,0 $\pm$ 1,4	<b>0,041</b>
Tekrar İlaç Başlama İhtiyacı	Yok	178(99,4)	0(0)	<b>&lt;0,001</b>
	Var	1(0,6)	65(100)	
Doğumsal Kalp Hastalığı	Yok	156(87,2)	58(89,2)	0,828
	Var	23(12,8)	7(10,8)	
Ürogenital Anomali	Yok	172(96,1)	58(89,2)	0,059
	Var	7(3,9)	7(10,8)	
Sendrom Varlığı	Yok	178(99,4)	61(93,8)	<b>0,019</b>
	Var	1(0,6)	4(6,2)	

#### 4.7. Kalıcı Konjenital Hipotiroidiyi Öngörecektör Faktörlerin Analizi

Kalıcı KH'yi öngörmek için uygulanan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; kapiller TSH serum eşdeğerinin 40 mIU/L üzerinde olması (OR: 3,187; %95 GA: 1,212-8,392;  $p=0,019$ ), ilk tanı TSH düzeyinin 75. persentili olan 75,2 mIU/L'den yüksek olması (OR: 3,187; %95 GA: 1,212-8,382;  $p=0,019$ ), ilk tanı

tiroglobulin düzeyinin 70 ng/mL'den yüksek olması (OR: 2,483; %95 GA: 1,337-4,611; p=0,004), üçüncü aydaki TSH değerinin 75. persentili olan 3,06 mIU/L'nin üzerinde olması (OR: 2,383; %95 GA: 1,303-4,358; p=0,005), birinci yaş NaLT4 dozunun 2,5 µg/kg/g'nin üzerinde olması (OR: 3,041; %95 GA: 1,685-5,491; p<0,001), bir yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 3,387; %95 GA: 1,825-6,289; p<0,002), tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyinin 3,9 mIU/L'den yüksek olması (OR: 6,907; %95 GA: 2,973-16,042; p<0,001), iki yaş NaLT4 dozunun 2 µg/kg/g'nin üzerinde olması (OR: 6,296; %95 GA: 3,322-11,934; p<0,003) ve iki yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 5,178; %95 GA: 2,796-9,589; p<0,004) kalıcı KH için risk faktörüydü.

Çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında ilk tanıdaki serum TSH düzeyinin 75. persentilin üzerinde olması (OR: 0,100; %95 GA: 0,010-0,989; p=0,049), iki yaş NaLT4 dozunun 2 µg/kg/g'nin üzerinde olması (OR: 9,131; %95 GA: 1,929-43,225; p=0,005) ve iki yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 13,021; %95 GA: 2,169-78,165; p=0,005) kalıcı KH için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Sonuçlar Tablo 4.19'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.19.** Kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

	<i>Tek Değişkenli</i>			<i>Çok Değişkenli</i>		
	OR	95% Güven Aralığı	p	OR	95% Güven Aralığı	p
Kapiller TSH Serum Eşdeğeri (40 mIU/L)	3,187	1,212-8,392	<b>0,019</b>			
İlk tanı serum TSH (75p)	3,187	1,212-8,382	<b>0,019</b>	<b>0,100</b>	0,010-0,989	<b>0,049</b>
İlk tanı tiroglobulin Tg (70 ng/mL)	2,483	1,337-4,611	<b>0,004</b>			
NaLT4 Devam dozu (4 µg/kg/g)	0,613	0,225-1,669	0,338			
Üçüncü ay kontrol TSH (75p)	2,383	1,303-4,358	<b>0,005</b>			
Birinci yaş NaLT4 dozu (2,5 µg/kg/g)	3,041	1,685-5,491	<b>&lt;0,001</b>			
Bir yaşında TSH (5 mIU/L)	3,387	1,825-6,289	<b>&lt;0,002</b>			
Tedavinin 2. yılında ortanca TSH düzeyi (3,9 mIU/L)	6,907	2,973-16,042	<b>&lt;0,001</b>			
İki yaşında NaLT4 dozu (2 µg/kg/g)	6,296	3,322-11,934	<b>&lt;0,003</b>	<b>9,131</b>	1,929-43,225	<b>0,005</b>
İki yaşında TSH (5 mIU/L)	5,178	2,796-9,589	<b>&lt;0,004</b>	<b>13,021</b>	2,169-78,165	<b>0,005</b>

Yenidoğan dönemi ve üçüncü aydaki değişkenler kullanılarak yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; kapiller TSH serum eşdeğerinin 40 mIU/L'nin üzerinde olması (OR: 3,187; %95 GA: 1,212-8,392; p=0,019), ilk serum TSH değerinin vakaların 75. percentili olan 75,2 mIU/L'den yüksek olması (OR: 3,187; %95 GA: 1,212-8,382; p=0,019), tiroglobulin düzeyinin 70 ng/mL'nin üzerinde olması (OR: 2,483; %95 GA: 1,337-4,611; p=0,004) ve üçüncü aydaki TSH değerinin 75. percentil olan 3,06 mIU/L'nin üzerinde olması (OR: 2,383; %95 GA: 1,303-4,358; p=0,005) kalıcı KH için risk faktörü olarak belirlendi.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise kalıcı KH gelişme riskinin kapiller TSH serum eşdeğerinin 40 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda 3,959 kat (OR: 3,959; %95 GA: 1,050-14,933; p=0,042) ve ilk serum TSH değerinin 75,2 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda da 5,756 kat (OR: 5,756; %95 GA: 1,379-24,028; p=0,016) arttığı saptandı. Sonuçlar Tablo 4.20'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.20.** Yenidoğan dönemi ve üçüncü aydaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

	<i>Tek Değişkenli</i>			<i>Çok Değişkenli</i>		
	OR	95% Güven Aralığı	p	OR	95% Güven Aralığı	p
Kapiller TSH serum eşdeğeri (40 mIU/L)	3,187	1,212-8,392	<b>0,019</b>	<b>3,959</b>	1,050-14,933	<b>0,042</b>
İlk tanıda serum TSH (75p)	3,187	1,212-8,382	<b>0,019</b>	<b>5,756</b>	1,379-24,028	<b>0,016</b>
İlk tanıda serum tiroglobulin Tg (70 ng/mL)	2,483	1,337-4,611	<b>0,004</b>			
NaLT4 Devam dozu (4 µg/kg/g)	0,613	0,225-1,669	0,338			
Üçüncü ay kontrol TSH (75p)	2,383	1,303-4,358	<b>0,005</b>			

Birinci yaştaki değişkenler kullanılarak kalıcı KH'yi öngörmek amacıyla yapılan tek değişkenli analizde; bir yaştaki NaLT4 dozunun 2,5 µg/kg/g'nin üzerinde olmasının (OR: 3,041; %95 GA: 1,685-5,491; p<0,001) ve bir yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olmasının (OR: 3,387; %95 GA: 1,825-6,289; p<0,002) kalıcı KH için anlamlı risk faktörleri olduğu saptandı. Bu iki değişken kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bir yaştaki NaLT4 dozunun 2,5 µg/kg/g'nin üzerinde olmasının kalıcı KH riskini 2,175 kat (OR: 2,175; %95 GA: 1,402-5,257;

$p=0,003$ ) ve bir yaştaki TSH düzeyinin 5 mIU/L'nin üzerinde olmasının ise riski 5,948 kat (OR: 5,948; %95 GA: 2,503-14,135;  $p<0,001$ ) artırdığı saptandı. Sonuçlar Tablo 4.21'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.21.** Bir yaştaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

	<i>Tek Değişkenli</i>			<i>Çok Değişkenli</i>		
	OR	95% Güven Aralığı	p	OR	95% Güven Aralığı	p
Bir yaşında NaLT4 dozu (2,5 µg/kg/g)	3,041	1,685-5,491	<0,001	2,175	1,402-5,257	0,003
1. Yaş TSH (5 mIU/L)	3,387	1,825-6,289	<0,002	5,948	2,503-14,135	<0,001

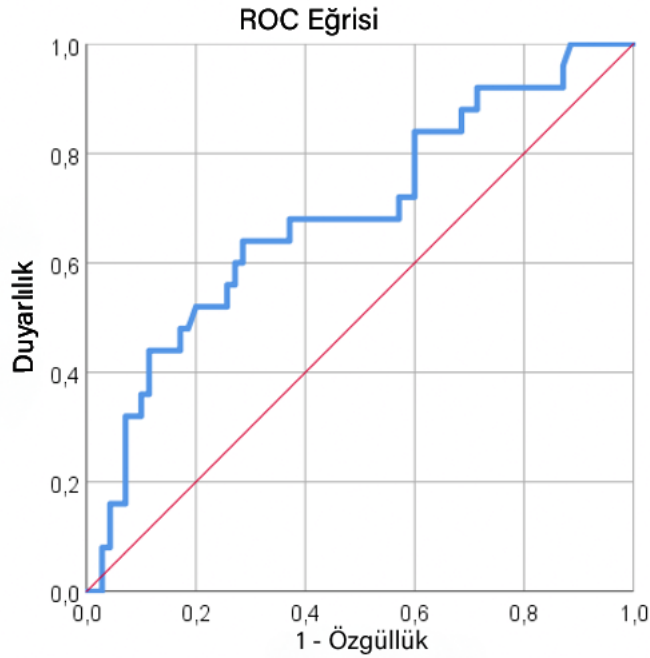
İkinci yaştaki değişkenler kullanarak yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; tedavinin ikinci yılındaki ortalama TSH düzeyinin 3,9 mIU/L'nin üzerinde olması (OR: 6,907; %95 GA: 2,973-16,042;  $p<0,001$ ), iki yaştaki NaLT4 dozunun 2 µg/kg/g'den fazla olması (OR: 6,296; %95 GA: 3,322-11,934;  $p<0,003$ ) ve iki yaşta TSH düzeyinin 5 mIU/L'nin üzerinde bulunması (OR: 5,178; %95 GA: 2,796-9,589;  $p<0,004$ ) kalıcı KH için risk faktörleri olarak belirlendi. Bu değişkenlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ikinci yıl ortalama TSH düzeyinin 3,9 mIU/L'nin üzerinde olmasının kalıcı KH riskini 5,554 kat (OR: 5,554; %95 GA: 2,573-11,987;  $p<0,001$ ); iki yaştaki NaLT4 dozunun 2 µg/kg/g'den yüksek olmasının riski 5,151 kat (OR: 5,151; %95 GA: 2,530-10,485;  $p<0,001$ ); iki yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'nin üzerinde olmasının ise riski 2,984 kat (OR: 2,984; %95 GA: 1,223-7,281;  $p=0,016$ ) artırdığı saptandı. Sonuçlar Tablo 4.22'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.22.** İki yaştaki değişkenler ile kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

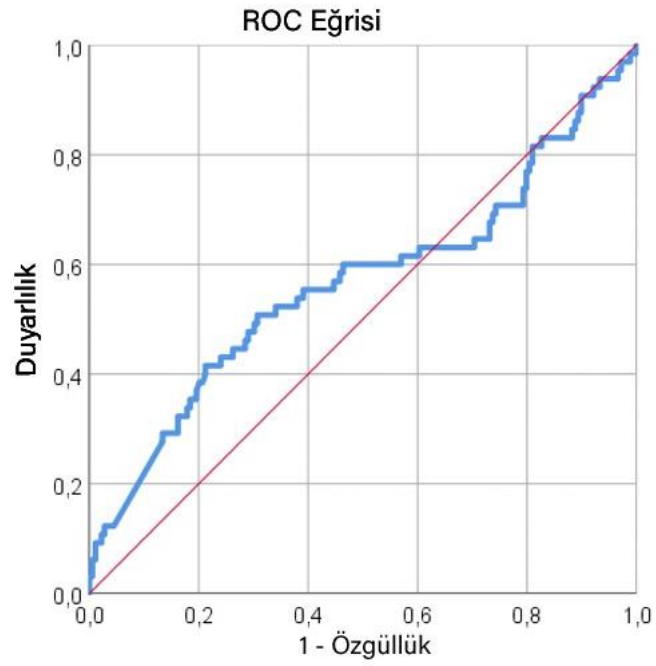
	<i>Tek Değişkenli</i>			<i>Çok Değişkenli</i>		
	OR	95% Güven Aralığı	p	OR	95% Güven Aralığı	p
Tedavinin 2. yılında ortalama TSH düzeyi (3,9 mIU/L)	6,907	2,973-16,042	<0,001	5,554	2,573-11,987	<0,001
İki yaşında NaLT4 dozu (2 µg/kg/g)	6,296	3,322-11,934	<0,003	5,151	2,530-10,485	<0,001
İki yaşında TSH (5 mIU/L)	5,178	2,796-9,589	<0,004	2,984	1,223-7,281	0,016

#### 4.8. Kalıcı KH'yi Öngörmek İçin Yapılan ROC Analizleri

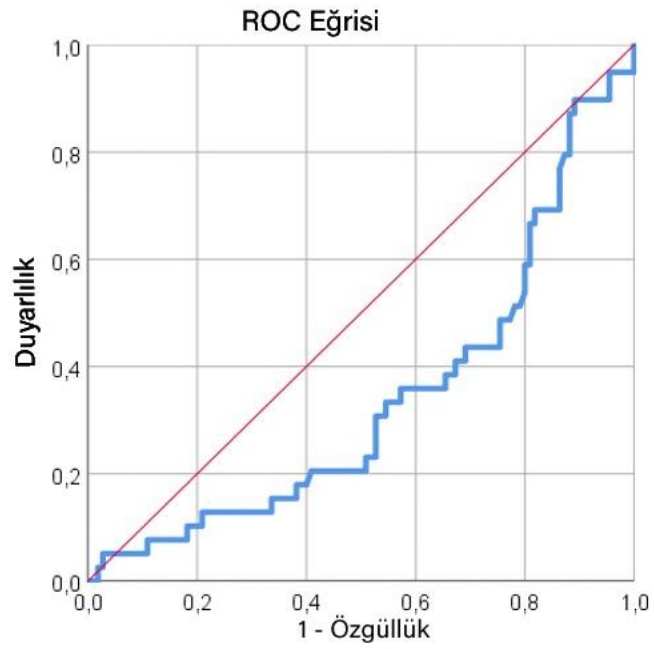
UYTP ile ölçülen topuk kanı kapiller TSH serum eşdeğeri, ilk serum TSH, tiroglobulin düzeyi, yenidoğan dönemindeki NaLT4 devam dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ ), üçüncü ay kontrol TSH düzeyi, bir yaştaki NaLT4 dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) ve TSH düzeyi, iki yaştaki NaLT4 dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) ve TSH düzeyi ile tedavinin ikinci yılındaki ortalama TSH düzeylerinin üçüncü yaştaki kalıcı KH'yi öngörmedeki sensitivite ve spesifitelerine ilişkin ROC analizleri Şekil 4.5-4.14'te görülmektedir. ROC analizi yapılan değişkenlerin eğri altı alan ve anlamlılık durumları Tablo 4.23'te sunulmaktadır.



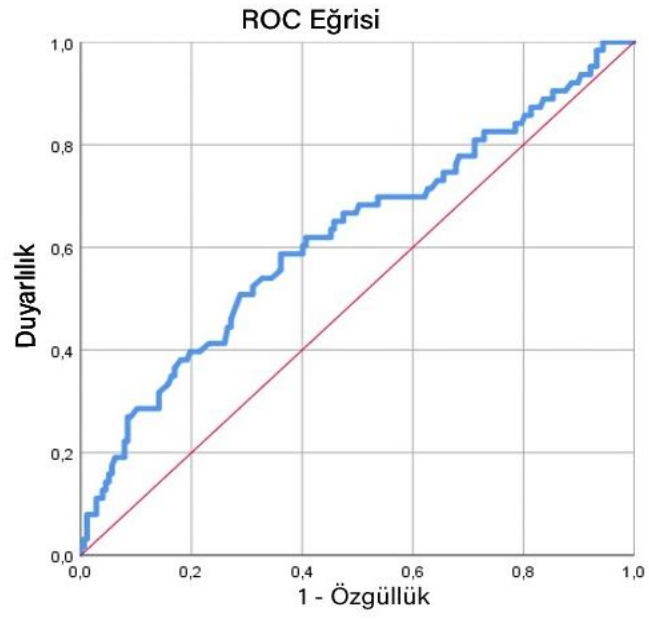
**Şekil 4.5.** Kapiller TSH serum eşdeğeri düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



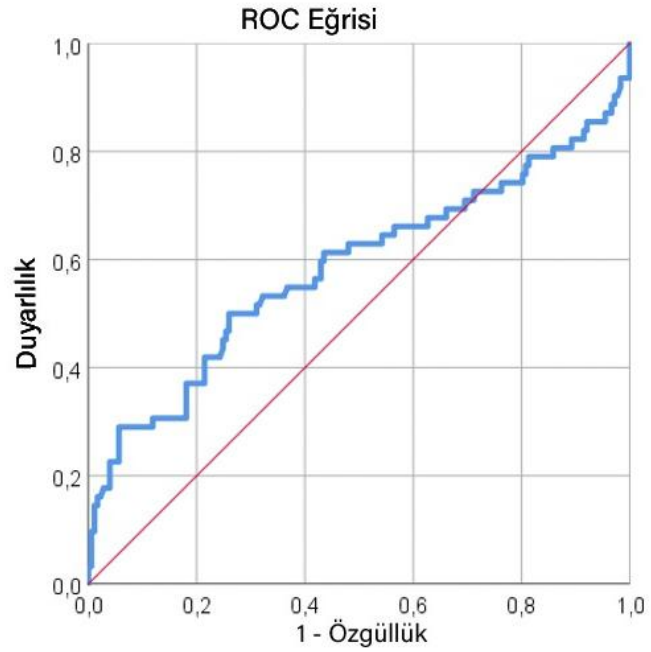
**Şekil 4.6.** İlk tanıdaki serum TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



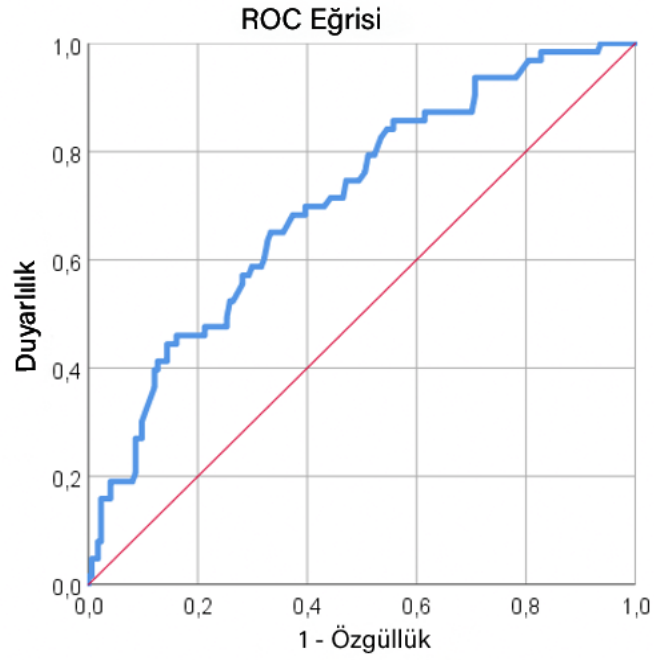
**Şekil 4.7.** İlk tanıdaki Tg düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



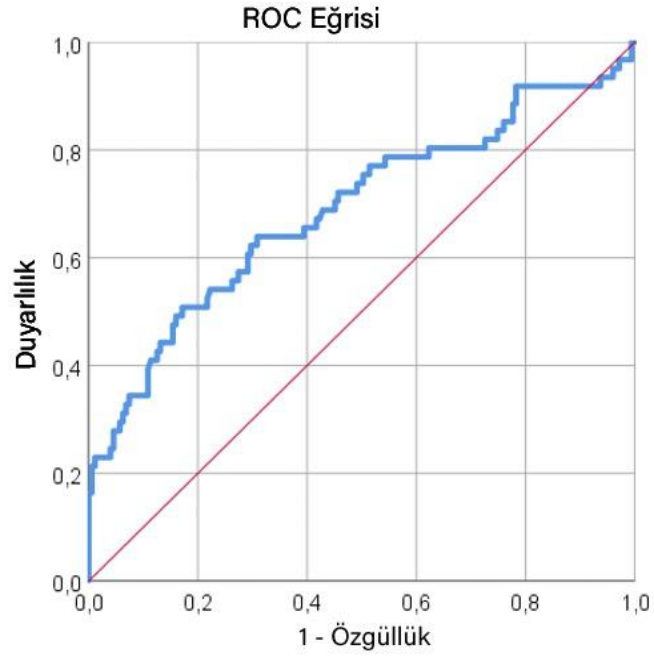
**Şekil 4.8.** Yenidoğan dönemindeki NaLT4 devam dozunun ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



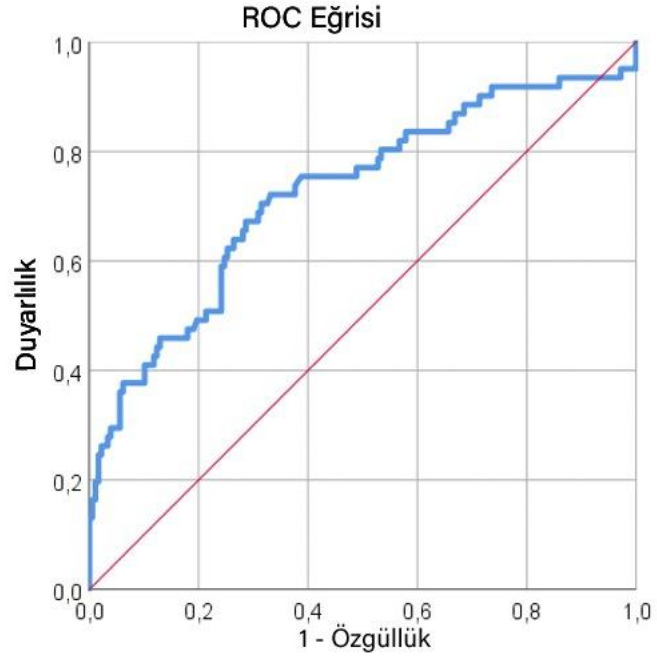
**Şekil 4.9.** Üçüncü aydaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



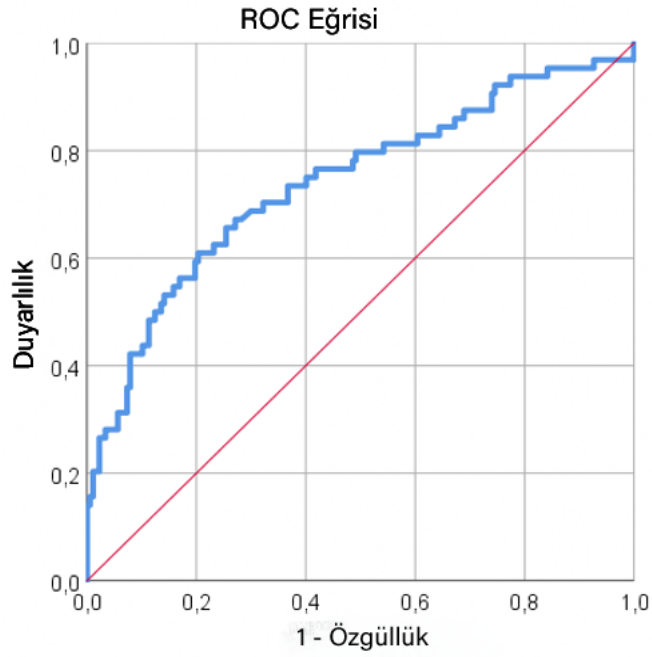
**Şekil 4.10.** Bir yaş NaLT4 dozunun ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



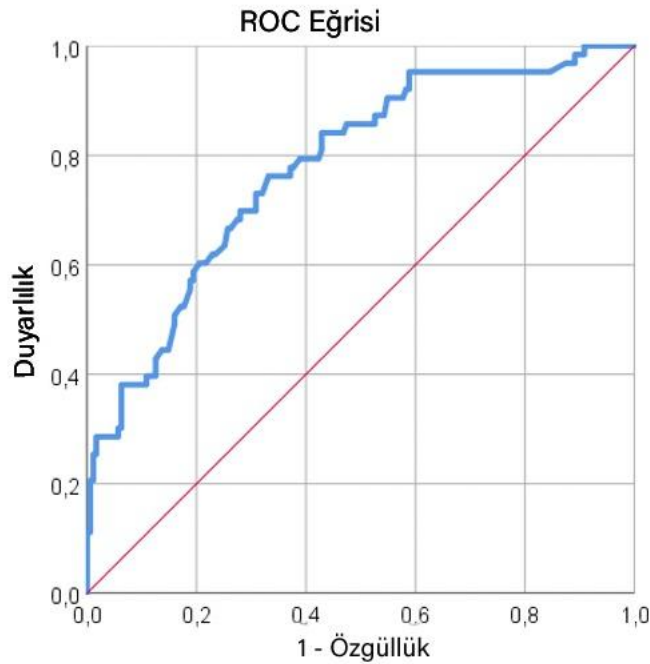
**Şekil 4.11.** Bir yaştaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



**Şekil 4.12.** İki yaştaki TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



**Şekil 4.13.** Tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyinin kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi



**Şekil 4.14.** İki yaştaki NaLT4 dozunun ( $\mu\text{g/kg/g}$ ) kalıcı KH'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi için yapılan ROC analizi

**Tablo 4.23.** ROC analizi yapılan değişkenlerin eğri altı alan ve anlamlılık durumları

	<i>Eğri Altı Alan</i>	<i>Standart Hata</i>	<i>%95 Güven Aralığı</i>	<i>p</i>
Kapiller TSH Serum Eşdeğeri (mIU/L)	0,687	0,064	0,562-0,812	<b>0,006</b>
İlk Tanı Serum TSH (mIU/L)	0,565	0,046	0,475-0,655	0,122
İlk Tanı Tg (ng/mL)	0,340	0,051	0,240-0,440	<b>0,003</b>
NaLT4 Devam Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	0,622	0,043	0,538-0,706	<b>0,004</b>
3. Ay Kontrol TSH (mIU/mL)	0,584	0,048	0,489-0,678	0,050
1. Yaş NaLT4 Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	0,707	0,037	0,634-0,78	<b>&lt;0,001</b>
1. Yaş TSH (mIU/L)	0,689	0,043	0,604-0,774	<b>&lt;0,001</b>
2. Yaş NaLT4 Dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	0,777	0,034	0,711-0,843	<b>&lt;0,001</b>
2. Yaş TSH (mIU/L)	0,724	0,041	0,643-0,804	<b>&lt;0,001</b>
Tedavinin 2. yılında ortanca TSH düzeyi (mIU/L)	0,740	0,039	0,663-0,817	<b>&lt;0,001</b>

Bu analizlere göre en yüksek eğri altı alan değerlerine sahip değişkenlerin iki yaş NaLT4 dozu, tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyi ve iki yaş TSH düzeyi olduğu görülmüştür. Bir yaş TSH ve NaLT4 dozları da anlamlı ayırt edici güce sahipken ilk tanı serum TSH düzeyi ROC analizinde anlamlı ayırt edicilik göstermemiştir. Bu bulgular, özellikle ikinci yıl TSH ve NaLT4 gereksiniminin kalıcı KH öngörüsünde güçlü belirteçler olduğunu göstermektedir.

ROC analizi yapılan değişkenlerin üçüncü yaştaki kalıcı KH'yi öngörmeye sensitivite ve spesifite değerleri toplamının en yüksek olduğu kesim değerleri belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.24'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.24.** Kalıcı KH'yi öngörmek için yapılan ROC analizlerinin sonuçları

	<i>Sensitivite + Spesifite En Yüksek Eşik Değer</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>	<i>Sensitivite + Spesifite En Yüksek Değer</i>
Kapiller TSH serum eşdeğeri (mIU/L)	53,6	0,640	0,714	1,354
İlk tanı serum TSH (mIU/L)	72	0,415	0,788	1,203
İlk tanı Tg (ng/mL)	2737	0,051	0,973	1,024
NaLT4 Devam dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	5,6	0,524	0,689	1,213
TSH'nin hedef düzeye gelme süresi (gün)	25	0,377	0,844	1,221
Üçüncü ay kontrol TSH (mIU/L)	2,5	0,484	0,740	1,224
Bir yaşında NaLT4 dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	1,8	0,857	0,443	1,300
Bir yaşında TSH (mIU/L)	3,5	0,508	0,829	1,337
Tedavinin 2. yılında ortanca TSH düzeyi (mIU/L)	3,2	0,656	0,746	1,402
İki yaşında NaLT4 dozu ( $\mu\text{g/kg/g}$ )	1,8	0,762	0,669	1,431
İki yaşında TSH (mIU/L)	3,3	0,721	0,669	1,390

#### 4.8.1. ROC Analizinde Bulunan Kesim Değerlerine Göre Kalıcı KH Risk Faktörleri

ROC analizindeki kesim değerlerine göre yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; kapiller TSH serum eşdeğeri, ilk tanıdaki serum TSH, yenidoğan dönemindeki NaLT4 devam dozu, üçüncü ay kontrol TSH düzeyi, bir yaş NaLT4 dozu, bir yaş TSH düzeyi, tedavinin ikinci yılında ortanca TSH düzeyi, iki yaş NaLT4 dozu ve iki yaş TSH düzeyi kalıcı KH'yi öngörmeye anlamlı değişkenler olarak saptandı.

Tüm değişkenler dahil edilerek yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde üçüncü yaşta saptanan kalıcı KH riskini; ilk tanıda serum TSH düzeyinin 72 mIU/L'den büyük olmasının 7,149 kat (OR: 7,149; %95 GA: 1,019-50,140;  $p=0,048$ ), iki yaştaki NaLT4 dozunun 1,8  $\mu\text{g/kg/g}$ 'den yüksek olmasının 174,153 kat

(OR: 174,153; %95 GA: 12,254-2474,974;  $p<0,001$ ) ve iki yaş TSH düzeyinin 3,3 mIU/L'den yüksek olmasının 172,245 kat (OR: 172,245; %95 GA: 11,185-2652,467;  $p<0,001$ ) arttırdığı saptandı. Üçüncü aydaki kontrol TSH düzeyinin 2,5 mIU/L'den büyük olması riski 4,825 kat (OR: 4,825; %95 GA: 0,774-30,083;  $p=0,092$ ) arttırsa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.25'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.25.** ROC analizinde bulunan kesim değerlerine göre kalıcı KH'nin risk faktörleri

	<i>Tek Değişkenli</i>			<i>Çok Değişkenli</i>		
	OR	%95 Güven Aralığı	p	OR	%95 Güven Aralığı	p
Kapiller TSH serum eşdeğeri (53,6 mIU/L)	4,444	1,689-11,694	<b>0,003</b>			
İlk tanıda serum TSH (72 mIU/L)	2,636	1,433-4,851	<b>0,002</b>	<b>7,149</b>	1,019-50,14	<b>0,048</b>
NaLT4 devam dozu (5,6 µg/kg/g)	2,290	1,272-4,121	<b>0,006</b>			
Üçüncü ay kontrol TSH (2,5 mIU/L)	2,848	1,562-5,192	<b>0,001</b>	<b>4,825</b>	0,774-30,083	0,092
Bir yaşında NaLT4 dozu (1,8 µg/kg/g)	4,407	2,106-9,226	<b>&lt;0,001</b>			
Bir yaşında TSH (3,5 mIU/L)	5,081	2,667-9,678	<b>&lt;0,001</b>			
Tedavinin 2. yılında ortanca TSH düzeyi (3,2 mIU/L)	5,437	2,938-10,062	<b>&lt;0,001</b>			
İki yaşında NaLT4 dozu (1,8 µg/kg/g)	6,455	3,337-12,486	<b>&lt;0,001</b>	<b>174,153</b>	12,254-2474,974	<b>&lt;0,001</b>
İki yaşında TSH (3,3 mIU/L)	4,816	2,571-9,019	<b>&lt;0,001</b>	<b>172,245</b>	11,185-2652,467	<b>&lt;0,001</b>

## 5. TARTIŞMA

KH pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de öncelikli olarak tarama programları ile tanı almaktadır. UYTP ile saptanan ve KH olduğu serum örnekleri ile doğrulanan olguların bir kısmı izlem sürecinde GKH, bir kısmı ise KKH olarak tanımlanmaktadır. Bu ayrım klinik takip, doz gereksinimi ve yeniden değerlendirme sürecinin yönetimi açısından oldukça önemlidir. Geçmişte kalıcı ve geçici KH'nin ayırıcı özellikleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu bağlamda bizim çalışmamız da UYTP ile saptanan olgularda kalıcı ve geçici KH ayırımına katkı sağlayabilecek parametreleri ortaya koymayı amaçlamaktadır. Çalışmada 26 Aralık 2006 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında UYTP kapsamında taranmış, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda kontrol serum örnekleri değerlendirilerek KH tanısı almış ve ilaç kesim süresine kadar izlenmiş hastalarda kalıcı ve geçici KH vakalarının klinik, demografik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Çalışmamızda toplam 244 olgu geriye dönük olarak incelenmiş, bunların %43,4'ü kız, %56,6'sı erkek olup kız/erkek oranı yaklaşık 1:1,3 olarak saptanmıştır. Alanyazında KH olgularında kız/erkek oranı hakkında farklı bildirimler mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu oranın kız lehine olduğu ve oranın yaklaşık 2:1 düzeyine ulaşabildiği bildirilmektedir (43). Finlandiya'da yapılan 24 yıllık bir çalışmada da KH kohortunda kız/erkek oranı 2:1 olarak rapor edilmiştir (126). 189 KH olgusunu kapsayan başka bir çalışmada olguların %53,4'ünün kız olduğu bildirilmiş ve yapılan analizlerde kız cinsiyetinin KH için anlamlı derecede artmış risk oluşturduğu saptanmıştır (127). Diğer yandan bazı çalışmalarda cinsiyet oranlarının zamanla daha dengeli hale geldiği hakkında bildirimler mevcuttur. İran'ın doğu kesiminde yapılan bir çalışmada ise kız/erkek oranı 1:1,4 olarak raporlanmıştır (128). Türkiye'de Donbaloğlu ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu UYTP'den yönlendirilen 60 KH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada; olguların %48,3'ü kız olup kız/erkek oranı 1:1,07 olarak saptanmış ve belirgin cinsiyet farkı bildirilmemiştir (129). Cinsiyet dağılımındaki bu değişken oranlar yalnızca genetik farklarla değil aynı zamanda tarama stratejileri, TSH eşik değerleri ve bölgesel özelliklerle açıklanmaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımı kalıcı ve geçici KH grupları arasında karşılaştırıldığında kalıcı olguların %53,8'inin kız, geçici olguların ise %60,3'ünün erkek olduğu görülmüştür. Bu farklılık cinsiyetin kalıcı ve geçici KH ayırımında kısmen etkili olabileceğini düşündürmektedir ( $p = 0,048$ ). Kanada'da yapılan bir çalışmada da KKH olgularının %63,9'unun kız olduğu bildirilmiştir (130). Oron ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu bir çalışmada KH olguları 3 gruba ayrılmış; tiroid agenezisi/ektopik yerleşimli tiroid bezi ile seyreden KKH olguları, tiroid bezi olağan yerinde olup KKH gelişen olgular ve GKH olguları olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma doğrultusunda agenezi/ektopi ile ilişkili KKH grubunda kız cinsiyetin (%74), tiroid bezi olağan yerleşiminde bulunan KH olgularına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir ( $p=0,015$ ). Buna karşılık, tiroid bezi normal yerleşimli olan KKH ve GKH olgularında cinsiyet dağılımının benzer seyrettiği, kız oranının sırasıyla %53,7 ve %41,2 olduğu belirtilmiştir (131). Bizim çalışmamızda da tiroid agenezisi veya ektopi gibi kalıcı olduğu kesin kabul edilen olgular çalışma dışında tutulduğundan, gruplar arası cinsiyet dağılımları arasında belirgin farklar olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda olguların ortalama başvuru yaşının 23,8 gün ve tanı yaşının 31 gün olduğu, GKH ve KKH grupları arasında da ortalama başvuru ve tanı yaşlarının benzer olduğu saptandı. Tanı yaşının geçici ya da kalıcı olma durumuna göre belirleyici bir değişken olmadığı, tanıyı geciktiren faktörlerin etiyojiden ziyade tarama ve yönlendirme süreçleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu duruma ek olarak agenezi ve ektopi gibi KH tanısı aşikâr olan vakaların çalışmadan çıkartılması ve izlem sürecinde tanı alabilecek, tekrar test gereksinimi olan tiroid bezi yerinde olguların oranının artması da tanı sürecinin uzamasına katkı sağlamış olabilir. Güncel KH kılavuzlarında tanının mümkün olduğunca erken konulması ve NaLT4 tedavisinin en kısa sürede başlanması önerilmektedir (71). Polonya'da 2017-2021 yılları arasında tarama programı ile tanı alan 99 KH olgusunun retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada, tedavi başlama süresinin ortanca değerinin yaşamın 9. günü (3-27) olduğu bildirilmiştir (132). Özellikle ağır KH'li olgularda yaşamın ilk iki haftasında tedaviye başlanmasının, nörogelişimsel prognozunu normal sınırlarda seyretmesi için önemli olduğu bilinmektedir (44, 71). Ancak çalışmamızda ele alınan grup, tiroid bezi yerinde ve hafif/orta hipotiroidisi olan olguları içermektedir. Bu olgularda genellikle topuk

kanı testi de tekrar edildiğinden başvurunun iki haftayı geçmesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda ortalama tanı yaşının görece yüksek saptanması ise daha önce belirtildiği gibi bazı hastalarda tanının, izlem sürecinde yapılan ek değerlendirmeler sonucu kesinleşmiş olmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde Türkiye’de yapılan bir çalışmada tanı yaşı; başvuruda tanı alan grupta ortalama 22,13 gün, izlemede tanı alan grupta 82,62 gün olarak bildirilmiştir (129). Yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada ise ortalama tanı yaşının 22,3 (21,9) gün olduğu raporlanmıştır (133).

Çalışmamızda başvurudaki antropometrik ölçümler incelendiğinde ortalama vücut ağırlığının 3978,7 g, boyun 52,3 cm olduğu; geçici ve kalıcı KH grupları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında başvuru vücut ağırlığı ile boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Bu bulgular doğrultusunda yenidoğan dönemindeki antropometrik ölçümlerin, geçici ve kalıcı KH olgularını ayırt etmeye katkı sağlamadığı düşünüldü. Hastaların doğum ağırlığı ortalama 3094,3 g, gebelik haftası 37,9 hafta olarak saptandı. Matürite sınıflamasına bakıldığında ise %3,8’inin erken/orta prematüre, %11,1’inin geç prematüre, %36,6’sının erken term, %48,1’inin term ve %0,4’ünün post-term olduğu tespit edildi. Ortalama doğum ağırlığının 3094,3 g olması da kohortun, prematürite gibi ek risk faktörlerinden bağımsız olarak tarama programından yönlendirilmesi nedeniyle, çoğunlukla term bebeklerden oluştuğunu destekler nitelikteydi. Dünya genelinde prematürite oranının yaklaşık %10 olduğu tahmin edilmektedir (134). Çalışmamızda erken/orta ve geç prematüre olguları birleştirildiğinde toplam prematürite oranı %14,9 olarak saptanmıştır. Bu oran genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, KH vakalarında prematürite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda kalıcı ve geçici KH grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflaması açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Literatürde KH’li bebeklerde doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ilgili sonuçlar değişken olmakla beraber, prematüre ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde KH oranının daha yüksek olduğuna dair raporlar mevcuttur (135, 136). KH’de risk faktörlerinin değerlendirildiği 3579 olguluk bir meta-analizde prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığının bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (137). Özellikle erken doğan bebeklerde HHT ekseninin olgunlaşmamış olması nedeniyle KH oranlarının yüksek

olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (138). Hashemipour ve arkadaşları (2009) prematüre yenidoğanlarda GKH'nin daha yaygın olduğunu vurgulamışlardır (139). Klosinska ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir derlemede, prematürelere saptanan hipotiroidi vakalarının çoğunlukla geçici olduğu ve bir kısmının izlemde tedavi verilmeksizin ötiroid duruma gelebildiği ifade edilmiştir (140). Koukkou ve arkadaşları (2025) tarafından yayımlanan yakın tarihli bir çalışmada ise prematür doğumun, iyot yeterli bir popülasyonda GKH'nin en önemli belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (141). Marr ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanmış olan verilerine göre prematüre doğum, kalıcı ve geçici KH ayırımında tek başına güçlü bir değişken olmamakla birlikte, gestasyon yaşı düştükçe olguların GKH olma olasılığı artmaktadır (130). Diğer yandan bizim çalışmamızda saptanan bulgulara benzer şekilde doğum ağırlığı ve gebelik haftasının geçici ve kalıcı KH ayırımında belirleyici olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (131). Çalışmamızda erken ve orta prematürite olarak sınıflandırılan gruba dahil olan 9 hastanın tamamının nihai tanısının GKH olduğu görülmekle beraber prematüre olgularının az sayıda olması nedeniyle prematüritenin geçici ve kalıcı KH ayırımındaki etkisini belirleyen bir bulgu elde edilememiştir.

Hastalarımızın %18,6'sında akraba evliliği ve %59,6'sının ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olması; genetik yatkınlığın KH patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir. Literatürde ailesinde tiroid hastalığı olan yenidoğanlarda KH riskinin anlamlı düzeyde arttığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (127, 142). Bizim çalışmamızda aile öyküsüne ek olarak olguların %24,8'inde annede ve %8,3'ünde kardeşte tiroid hastalığı öyküsü saptanması; özellikle KH'ye yol açabilecek maternal faktörlere işaret edebilir. Zhou ve arkadaşlarının (2020) yaptığı retrospektif bir çalışmada KH insidansı annesinde tiroid hastalığı olan bebeklerde 1:316 iken, olmayan bebeklerde 1:1123 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada geçici ve kalıcı KH grupları arasında annede tiroid hastalığının GKH grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir ( $p=0,041$ ) (127). Annenin gebelikte ilaç kullanımı veya anneye ait TSH reseptör blokaj antikorların transplasental geçişi gibi nedenlerle yenidoğanda tiroid fonksiyonu baskılanarak GKH oluşabilir. Dermitzaki ve arkadaşlarının (2025) yapmış olduğu çalışmada annede tiroid hastalığı öyküsü GKH grubunda %36 iken, KKH grubunda %17 olarak bildirilmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0,003$ ) (143). Bazı çalışmalarda ise ailede tiroid hastalığı öyküsü KKH

ile daha sık ilişkili olarak bildirilmiştir (144, 145). Saba ve arkadaşlarının (2018) yayımladığı bir çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsü KKH lehine bir değişken olarak raporlanmıştır (144). Rabbiosi ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada da benzer şekilde birinci derece akrabalarda guatr/nodül öyküsünün KKH riskini arttırdığı bildirilmiştir ve ailede tiroid hastalığı öyküsü oranı KKH grubunda %34,5 iken GKH grubunda %18,7 olarak raporlanmıştır (146). Habib ve arkadaşlarının (2021) yaptığı bir çalışmada akrabalık öyküsü KKH grubunda %55,3 iken GKH grubunda %39,2 olarak raporlanmış ve KKH için risk faktörü olarak bildirilmiştir ( $p<0,001$ ). Aynı çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsü KKH ve GKH gruplarında benzer oranlarda bulunmuş (sırasıyla %25,4 ve %25,6) fakat her iki oranın genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (142). Tiroid bezi olağan yerinde olan KKH olgularının etiyojisinde sıklıkla otozomal resesif geçişli tiroid hormon sentez kusurları (dishormonogenezis) bulunur. Bunun bir yansıması olarak kalıcı gruptaki bebeklerin ailelerinde tiroid hastalığı ve akraba evliliği oranları, geçici gruba kıyasla daha yüksek olabilir (145). Bizim serimizde de KKH saptanan bebeklerin %24,2'sinde ebeveynler arasında akrabalık mevcut iken geçici grupta bu oran %16,6 idi fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Türkiye'de yürütülen ve 2018 yılında yayımlanan Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda ülkemizdeki akraba evliliği oranı %24 olarak bildirilmiş olup, hastalarımızın çoğunluğunun geldiği Batı Anadolu'da bu oran %18 olarak verilmiştir (147). Çalışmamızdaki akraba evliliği oranları KH'den çok ülkemizdeki akraba evliliklerinin genel oranlarını yansıtır niteliktedir. KKH ve GKH olguları arasında sayısal bir fark olsa da bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, toplumda akraba evliliklerinin görece yüksek oranlarda görülmesiyle ilişkili olabilir. Özetle, çalışmamızda kalıcı ve geçici KH grupları; akrabalık öyküsü, ailede tiroid hastalığı, anne ve kardeşte tiroid hastalığı sıklıkları açısından benzer dağılımlar gösterdi ve aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız KH patogeneğinde ailevi yatkınlığın belirgin olduğunu fakat bu yatkınlığın kalıcı/geçici KH ayırımında tek başına yeterli olmadığını düşündürmekteydi.

Yenidoğan taraması ve doğrulama testleri sonucunda elde edilen başlangıç TSH seviyeleri, geleneksel olarak hipotiroidi şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Kalıcı ve geçici KH ayırımı açısından tek başına yeterli bir belirteç olmasa

da bu ayırım açısından ilk ipuçlarını sağlayabilmektedir. Çalışmamızda UYTP kapsamında alınan topuk kanı kapiller TSH serum eşdeğeri ortalama 57,3 mIU/L, ilk tanıda ortanca serum TSH 32,7 mIU/L olarak saptandı. Geçici ve kalıcı KH grupları karşılaştırıldığında; kapiller TSH serum eşdeğeri geçici grupta 49,2 mIU/L iken kalıcı grupta 80,1 mIU/L olarak görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,040$ ). İlk başvuruda serum TSH'nin ortanca değerleri ise benzer şekilde geçici grupta 31,4 mIU/L, kalıcı grupta 48,1 mIU/L olarak görüldü. KKH grubunun ortanca serum TSH düzeyleri geçici gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte değer aralıkları büyük ölçüde örtüşmekteydi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde de tarama amaçlı alınan kapiller TSH ve tanı sırasında serum TSH düzeyinin kalıcı olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (142, 148-152). Matejek ve arkadaşlarının (2021) Almanya ve Avusturya'daki kayıt sistemini tarayarak yaptıkları, tiroid bezi olağan yerinde bulunan toplam 357 KH olgusunun değerlendirildiği çalışmada; tarama TSH düzeyleri GKH'li yenidoğanlarda (55,8 mIU/L) KKH'li yenidoğanlara (150 mIU/L) kıyasla daha düşük saptanmış fakat tanının doğrulanmasındaki serum TSH düzeylerinin benzer olduğu raporlanmıştır (148). Benzer şekilde Messina ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında tiroid disgenезisi saptanmayan geçici ve kalıcı olgularda başlangıç serum TSH düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir (153). Gwag ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında da tarama programı ile ölçülen TSH düzeyleri kalıcı grupta daha yüksek bulunmuş fakat ilk tanıda ölçülen serum TSH düzeyleri benzer olarak raporlanmıştır (154). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının (2015) serisinde kalıcı grupta kapiller TSH ortalaması 52,4 mIU/L iken, geçici grupta 38,4 mIU/L olarak bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Aynı çalışmada ilk tanıda serum TSH ortalaması ise kalıcı grupta 60,7 mIU/L iken geçici grupta 42,5 mIU/L olarak bildirilmiştir ( $p=0,002$ ) (149). Türkiye'de Özer ve arkadaşlarının (2024) yayımladığı bir çalışmada, ilk topuk kanı TSH düzeyi  $<45$  mIU/L olan yenidoğanların çoğunun GKH olduğu belirtilmiştir (150). Benzer şekilde Zdraveska ve arkadaşları (2018) tanıda ölçülen serum TSH düzeyini; kalıcı olgularda 81,9 mIU/L iken geçici olgularda 22,7 mIU/L olarak raporlamışlardır ( $p<0,001$ ). Aynı çalışmada serum TSH değerinin  $<30,5$  mIU/L olmasının GKH için güçlü bir belirteç olduğu bildirilmiştir (duyarlılık %92; özgüllük %75,6) (151). Habib ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada da başlangıç serum TSH düzeyinin  $>43,35$  mIU/L olması KKH'yi

öngörmede %90 özgüllük sağlarken duyarlılık seviyesi %32'de kalmıştır (142). Ulusoy ve arkadaşları (2025) da yakın zamanda yayımladıkları çalışmada ilk kapiller TSH ve ilk venöz TSH parametrelerinin ayırıcı gücünü vurgulamışlardır. ROC analizi ile GKH'yi öngören eşik değerlerini tarama kapsamındaki kapiller TSH için <23,1 mIU/L, ilk serum TSH için <64,5 mIU/L olarak bildirmişlerdir (152). Çalışmamızda KKH riski kapiller TSH serum eşdeğerinin 40 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda 3,959 kat ve ilk serum TSH değerinin 75. persentili olan 75,2 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda da 5,756 kat daha yüksek saptanmıştı. Olgularımızda KKH'yi öngörmek için yapılan ROC analizinde ise duyarlılık + özgüllük için en yüksek kapiller TSH eşik değeri 53,6 mIU/L olarak saptanmıştır. (özgüllük %71, duyarlılık %64). İlk tanıda serum TSH için ise bu değer 72 mIU/L'dir (özgüllük %78, duyarlılık %41). Bu değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre ilk tanıda serum TSH düzeyinin 72 mIU/L'den büyük olması KKH riskini 7,149 kat arttırmaktadır.

Tanı sırasında ölçülen serum sT4 düzeyleri de kalıcı ve geçici olgular arasında farklılık gösterebilir. Genel olarak, kalıcı hipotiroidisi olan bebeklerin tanı sırasında sT4 değerleri geçici olgulara göre daha düşük saptanabilir, zira bu olguların bir kısmında tiroid hormonu üretimi ciddi oranda yetersizdir. Ancak pratikte özellikle erken tanı alan ve hemen tedaviye başlanan bebeklerde sT4 düzeyleri, kritik eşiklerin altına inmeden yakalandığından kalıcı/geçici ayırımı için belirleyici olamayabilmektedir. Çalışmamızda ortalama ilk tanı serum sT4 düzeyi 9,6 pmol/L idi ve kalıcı/geçici KH grupları arasında benzerdi. Bizim serimizde olduğu gibi pek çok seride, tanıdaki sT4 düzeylerinin iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı bildirilmiştir (144, 148, 150, 155).

Tiroglobulin düzeyi tiroid bezinin var olup olmadığına dair önemli ipuçları verebilmektedir. Doğumda çok düşük veya saptanamayan Tg düzeyleri sıklıkla tiroid agenezisini düşündürür (43, 104). Bunun dışında tiroglobulin sentez bozuklukları gibi KKH nedenlerinde de Tg düzeyleri çok düşük görülebilmektedir (54). Çalışmamızda tanı esnasında Tg değerleri kalıcı ve geçici gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Kalıcı grupta 536 ng/ml, geçici grupta 865,6 ng/mL olarak sonuçlanmıştır. Bunun bir sebebi tiroid agenezisi ve ektopisi gibi tanılara sahip KKH'li bebeklerin çalışmaya

dahil edilmemesi olabilir. Özetle, tanıdaki hormonal değerler bir ipucu sağlasa da tek başına nihai tanıda öngörü olarak kullanılmaları önerilmez.

Tanı konulduktan sonra asıl amaç tedaviye hızlıca başlanarak sT4 düzeylerini kısa sürede normale getirmektir. TSH, sT4'e kıyasla daha yavaş normalleşir. Bu nedenle, sT4 düzeyi mümkün olan en kısa sürede normale getirildikten sonra, ikinci tedavi hedefi TSH'nin dört hafta içerisinde yaşa özgü referans aralığına getirilmesi olmalıdır (71, 156). Çalışmamızda, hastaların başlangıç değerlerine göre sT4 ve TSH değerlerinin normal aralıklara gelme süreleri incelendiğinde, TSH hedeflerine ulaşmadaki süre geçici grupta kalıcı gruba göre anlamlı derecede kısa bulunmuştur ( $p=0,022$ ). Bu süre geçici grupta 18,6 gün iken, kalıcı grupta 25,7 gündür. sT4 değerlerinin normal aralıklara ulaşma süreleri ise her iki grupta da benzer olup bu süre yaklaşık 12 gündür. Alanyazında bu durumun aksine TSH düşme eğilimleri açısından kalıcı/geçici KH grupları arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Habib ve arkadaşları (2021) TSH düşüş eğilimini on poliklinik başvurusu boyunca incelemiş, kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Fakat aynı çalışmada TSH'nin tüm izlem boyunca KKH grubunda daha yüksek seyrettiği vurgulanmıştır (142). Çalışmamızda genellikle hastalar 1-2 hafta sonra kontrol için çağırılmış olup bazı hastalarda hedef aralığa ulaşmak için geçen sürenin sT4 için daha kısa olabileceği düşünülmüştür. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastaların ilk kontrol süresinin klinisyenin tecrübesine göre belirlenmesi, çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

Kalıcı ve geçici KH ayrımında izlem sırasında ortaya çıkan farklılıklar en önemli belirleyicilerdendir. Uygun tedaviyle tüm hastaların sT4 ve TSH düzeyleri hedef aralıklara getirilse de ötiroid durumu sürdürmek için gereken dozun miktarı ve doz değişikliklerinin seyri altta yatan hastalığın şiddetini yansıtmaktadır. Kılavuzlar, nörogelişimsel sekellerin önlenmesi için başlangıç NaLT4 dozlarını; ağır olgularda 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ , orta şiddetteki olgularda 8-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  ve hafif olgularda 5-8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak önermektedir (3, 71, 115). Bulgularımıza göre tanı konulduktan sonra NaLT4 başlama dozları her iki grupta da benzer olup ortalama 6,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. Çalışmamızda ortalama başlangıç dozunun kılavuzlarda önerilen doz aralığının alt sınırında yer alması, vakaların büyük bir kısmının biyokimyasal olarak

hafif veya orta şiddette KH spektrumunda olmasıyla ilişkilendirilebilir. Diğer yandan başlangıç dozlarının kılavuzlarda önerilen aralıkların alt sınırına yakın seyretmesi nörogelişimsel prognoz açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Literatürde farklı yaşlarda NaLT4 gereksinimleri karşılaştırılarak kalıcı ve geçici KH ayırımına yönelik öngörücü değerler araştırılmıştır. Çalışmamızda GKH tanısı alan bebekler, tedavilerinin ilk kontrollerinden itibaren kalıcı olgulara göre daha düşük dozlarda NaLT4 dozu ile ötiroid durumunu sürdürebilmiştir. Levotiroksin başlandıktan sonra ilk kontrolde sT4 ve TSH düzeylerine göre doz düzenlemesi yapılmış, devam dozu olarak belirlenen dozlar kalıcı grupta 5,4 µg/kg/gün iken geçici grupta 4,5 µg/kg/gün olarak saptanmıştır. Kalıcı ve geçici grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Çalışmamızda tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra kontrol sT4 ve TSH değerlerine göre değiştirilen NaLT4 devam dozu bu konudaki en erken değişken olarak değerlendirilebilir. Verilerimize göre KKH'yi öngörmek için yapılan ROC analizinde NaLT4 devam dozu için duyarlılık + özgüllüğün en yüksek olduğu eşik değer 5,6 µg/kg/gün olarak saptanmıştır. (özgüllük %68, duyarlılık %52). Bizim çalışmamızda hastaların levotiroksin dozları, başlangıç ve tedaviden sonra yapılan ilk kontrol dışında, bir yaş itibariyle değerlendirilmiştir. Türkiye'den bildirilmiş 226 olguluk bir seride altıncı ay levotiroksin doz ortalamaları; kalıcı grupta 2,92 µg/kg/gün, geçici grupta 2,13 µg/kg/gün olup fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Aynı çalışmada ROC analizinde 2,0 µg/kg/gün eşiğinin üzerinde doz gerektiren vakaların kalıcı olma ihtimalinin belirgin arttığı (Özgüllük %55, duyarlılık %77) gösterilmiştir (155). Keza başka merkezlerden de benzer eşik değerler rapor edilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışma, tiroid disgenezisi olmayan 92 olguyu inceleyerek, altıncı ay levotiroksin dozu için eşik değerini 3,2 µg/kg/gün olarak önermiştir. Bu kesme değerinin GKH'yi öngörmeye özgüllüğü %79, duyarlılığı %71 olarak raporlanmıştır (144). İsrail'de 2018 yılında yürütülen bir çalışmada da altıncı aydaki levotiroksin dozunun (>2.2 µg/kg/gün) tiroid bezi olağan yerinde olan vakalarda KKH lehine güçlü bir öngörücü olduğu bildirilmiştir (131). 2022 yılında, Kanada merkezli bir çalışma ise altıncı aydan itibaren vakaların kullandığı NaLT4 doz düzeylerini kullanarak geçici olguların erken tahmin edilebileceğini öne sürmüştür. Sonuçlara göre altıncı ayda levotiroksin dozunun <3,9 µg/kg/gün, bir ve ikinci yaşlarda <3,0 µg/kg/gün ve üçüncü yaşta <2,5 µg/kg/gün olması olgunun GKH olma olasılığını

güçlü şekilde arttırmaktadır (130). Benzer şekilde Türkiye’den Ulusoy ve arkadaşları (2025) da altıncı aydaki levotiroksin dozunun ayırıcı gücünü vurgulamışlardır. ROC analizi ile GKH’yi öngören eşik değerlerini altıncı ay levotiroksin dozu için  $<3,6$   $\mu\text{g/kg/gün}$  olarak bildirmişler ve özellikle altıncı ayda bu dozdan daha az miktarda levotiroksin kullanan bebeklerde erken tedavi kesme denemesinin başarılı olabileceğini belirtmişlerdir (152). Çalışmamızda hastaların altıncı ayda kullandıkları levotiroksin dozlarının analiz edilmemesi çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

Takip eden yıllarda da doz gereksinimindeki seyir, ayırımı netleştirmeye devam eder. Çalışmamızda bir yaş itibariyle kalıcı gruptaki bebeklerin ortalama levotiroksin dozu  $2,5$   $\mu\text{g/kg/gün}$  iken, geçici grupta bu değer  $1,9$   $\mu\text{g/kg/gün}$  bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). GKH olguları büyüdükçe levotiroksin ihtiyaçları belirgin şekilde azalmaktadır. Örneğin Ontario, Kanada kohortunda bir yaşını dolduran GKH grubundaki bebeklerin kullandığı levotiroksin dozları ortalama  $2,7$   $\mu\text{g/kg/gün}$  düzeylerine düşerken, KKH tanısını alan bebekler ortalama  $4,0$   $\mu\text{g/kg/gün}$  doz ihtiyaçlarını sürdürmüşlerdir (130). Dermitzaki ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında ise birinci yaşta  $>3,0$   $\mu\text{g/kg/gün}$  doza devam ediyor olmak KKH için %97 özgüllükle öngörücü bulunmuştur (143). Itonaga ve arkadaşları (2019) yenidoğan döneminden 15 yaşa kadar izledikleri 99 KH vakasında bir yaş civarındaki NaLT4 doz gereksinimini, kalıcı/geçici KH ayırımında önemli bir gösterge olarak tanımlamışlar ve bir yaşta  $>4,79$   $\mu\text{g/kg/gün}$  NaLT4 gereksiniminin KKH için %100 özgüllükte olduğunu raporlamışlardır. Bu durumun tersine bir yaş NaLT4 dozunun  $<1,74$   $\mu\text{g/kg/gün}$  olması ise GKH için %97 özgüllükte bulunmuştur (157). Matejek ve arkadaşları 2021 yılında yayımladıkları çalışmalarında; olguların bir yaşta kullandıkları NaLT4 dozunun ortancasının GKH grubunda  $2,8$   $\mu\text{g/kg/gün}$ , KKH grubunda  $4,4$   $\mu\text{g/kg/gün}$  olduğunu ve günlük  $<3,1$   $\mu\text{g/kg}$  NaLT4 dozunun GKH’yi saptamada %90 duyarlılık ve %63 özgüllükte öngördüğünü raporlamışlardır (148). Bizim serimizde birinci yıl sonuna benzer biçimde 18. ay itibariyle geçici olgularda doz gereksinimi azalarak ortalama  $1,8$   $\mu\text{g/kg/gün}$  düzeyine inerken, kalıcı grupta  $2,4$   $\mu\text{g/kg/gün}$  ile yüksek NaLT4 doz ihtiyacı sürmüştür ( $p<0,001$ ). İkinci yılda geçici olgularda doz gereksinimi gittikçe azalmaya devam etmiş ve ortalama  $1,6$   $\mu\text{g/kg/gün}$  düzeyine inmiştir. Kalıcı grupta  $2,5$   $\mu\text{g/kg/gün}$  levotiroksin ihtiyacı ikinci yılda da sürmüştür ( $p<0,001$ ). Bu dramatik fark, üçüncü yaş civarında devam etmiş ve birçok

geçici olgunun tedavisinin kesilmesine olanak tanımıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü yaşlarda KKH grubundaki NaLT4 dozları hem  $\mu\text{g/gün}$  hem  $\mu\text{g/kg/gün}$  olarak hesaplanmış ve her iki değişkende de GKH grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bulgularımıza dayanarak bir yaşında yüksek levotiroksin gereksinimi olan KH'li çocukların iki ve üç yaşlarda da yüksek dozlara ihtiyaç duyacağı öngörülebilir. Bu verilere ek olarak, yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde NaLT4 dozlarının bir yaşta  $>2,5 \mu\text{g/kg/gün}$  ve iki yaşta  $>2 \mu\text{g/kg/gün}$  olması KKH için risk faktörüdür. Çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında ise iki yaş NaLT4 dozunun  $2 \mu\text{g/kg/gün}$ 'ün üzerinde olması (OR: 9,131; %95 GA: 1,929-43,225;  $p=0,005$ ) KKH için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bulgularımız Donbaloğlu ve arkadaşlarının (2022) yayımladığı ulusal kohort verileriyle de uyumludur. Bu çalışmada birinci yıl  $<2,27 \mu\text{g/kg/gün}$ , ikinci yıl  $<1,85 \mu\text{g/kg/gün}$  dozlarına düşülebilen olguların büyük çoğunluğu geçici çıkmıştır. Buna karşın üçüncü yılını  $\geq 1,69 \mu\text{g/kg/gün}$  levotiroksin ihtiyacıyla tamamlayan çocuklar genellikle kalıcı grupta yer almıştır (158). Çalışmamızda KKH'yi öngörmek için yapılan ROC analizinde ise birinci ve ikinci yaşta NaLT4 dozu için duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu eşik değerler her iki yıl için de  $1,8 \mu\text{g/kg/gün}$ 'dür. Bu değerler için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise iki yaştaki NaLT4 dozunun  $1,8 \mu\text{g/kg/gün}$ 'den yüksek olmasının KKH riskini 174,153 kat arttırdığı saptanmıştır. Alanyazında günlük total dozun değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Özellikle günlük levotiroksin ihtiyacının  $>50 \mu\text{g/gün}$ 'e çıkması Yunanistan serisinde yalnızca KKH grubunda gözlenmiş bir durumdur (143). Çalışmamızda geçici grupta hiçbir bebek  $28,4 \mu\text{g/gün}$  dozun üzerine çıkmamıştır. Bu kıymetli uzun vadeli veriler göstermektedir ki tedavi süresince her yıl levotiroksin doz gereksiniminin azalması beklenen bir durumdur; eğer anlamlı bir azalma olmuyorsa veya tersine doz artışları gerekiyorsa KKH olasılığı güçlenmektedir.

Tedavi altındaki bir bebeğin izlemi sırasında ortaya çıkan TSH düzeyleri de kalıcı ve geçici KH ayırımında yol gösterebilmektedir. GKH'li olgular genellikle düşük dozlarla normal tiroid fonksiyon testlerini korurken, kalıcı olgular benzer dozlarda TSH'nin yükselme eğilimi göstermesiyle dikkat çekebilir. Çalışmamızda tedavi başlanmasından sonra birinci ve üçüncü ay kontrollerinde ölçülen TSH düzeylerine bakıldığında, birinci aydaki TSH düzeyi KKH grubunda anlamlı olarak yüksek

saptandı; bu düzey geçici grupta ortalama 2,7 mIU/L iken kalıcı grupta 5,6 mIU/L idi ( $p=0,015$ ). Üçüncü ay TSH düzeylerinde ise anlamlılık sınırında bir fark mevcuttu ( $p=0,05$ ). TSH'nin geçici grupta daha düşük seyretmesi tedaviye yanıtın daha hızlı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda KKH'yi öngörmek için uygulanan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde üçüncü ay TSH düzeyinin 75. persentili olan 3,6 mIU/L'nin üzerinde seyretmesi KKH için risk faktörü olarak saptandı (OR: 2,383; %95 GA: 1,303-4,358;  $p=0,005$ ). ROC analizinde ise üçüncü ay TSH değeri için en yüksek duyarlılık ve özgüllükte olan eşik değeri 2,5 mIU/L olarak belirlendi. Bu değere göre yapılan çok değişkenli regresyon analizinde üçüncü aydaki kontrol TSH düzeyinin 2,5 mIU/L'den büyük olması riski 4,825 kat (OR: 4,825; %95 GA: 0,774-30,083;  $p=0,092$ ) arttırsa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmadı ( $p=0,092$ ). Sonuç olarak TSH'nin ilk üç aydaki davranışı kalıcı/geçici KH ayrımını destekleyen önemli bulgulardan biri olsa da klinik pratikte tek başına bir tanı aracı değildir. İlk yıl değerlendirmelerinde, ilk üç aya benzer şekilde, KKH grubunda hem bir yaşta ortalama TSH düzeyi hem de ilk yıl ortanca TSH düzeylerinin ortalaması belirgin şekilde yüksekti. Tedavinin ilk yılındaki ortanca TSH düzeyi geçici grupta ortalama 1,9 mIU/L iken kalıcı grupta 4,5 mIU/L idi ( $p<0,001$ ). Tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyi, GKH grubunda ortalama 2,6 mIU/L iken, KKH grubunda 5,1 mIU/L idi ( $p<0,001$ ). İkinci yaş TSH düzeyi de geçici grupta ortalama 2,9 mIU/L iken, kalıcı grupta 5,7 mIU/L olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavinin üçüncü yılındaki ortanca TSH düzeyi GKH grubunda ortalama 3 mIU/L iken, KKH grubunda 5,1 mIU/L idi ( $p<0,001$ ). Üçüncü yaş TSH düzeyi de geçici grupta ortalama 3,2 mIU/L iken, kalıcı grupta 5,3 mIU/L olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Bu bulgular KKH'de TSH'nin hedef aralıkta tutulmasının daha zor ve dalgalanmalara daha açık olabileceğini göstermektedir. Dermitzaki ve arkadaşları (2025) tedavi sırasında TSH değerlerinin herhangi bir zamanda  $>5$  mIU/L olarak görülmesinin KKH yönünde anlamlı bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (143). Bizim olgularımızda da hedeflenen tedavi aralığında tutulmalarına rağmen kalıcı gruptaki bebeklerin zaman zaman kontrol TSH değerlerinin 5-10 mIU/L aralığına çıktığı ve doz arttırma gereği doğduğu kaydedilmiştir. Geçici grupta ise tedavi süresince TSH'nin referans aralığın üzerine yükselmediği, başka bir ifadeyle bu hastalarda doz arttırımı ihtiyacı olmadığı görülmüştür. KKH'yi öngörmek için uygulanan tek değişkenli lojistik regresyon

analizinde; bir yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 3,387; %95 GA: 1,825-6,289;  $p<0,002$ ), tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyinin 3,9 mIU/L'den yüksek olması (OR: 6,907; %95 GA: 2,973-16,042;  $p<0,001$ ) ve iki yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 5,178; %95 GA: 2,796-9,589;  $p<0,004$ ) KKH için risk faktörüdür. Çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında iki yaş TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması (OR: 13,021; %95 GA: 2,169-78,165;  $p=0,005$ ) KKH için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Tiroid sintigrafisi ve ultrasonografi, KH etiyojisini belirlemede önemli araçlardır. KKH vakalarının büyük bir bölümü ya tiroid bezinin yokluğu/eksik gelişimi (disgeneziler) ya da hormon sentez defekti (dishormonogenezis) kaynaklı olduğundan görüntüleme ile elde edilen veriler ayırıcı değer taşır. Nitekim literatürde KH'li olgularda saptanan disgenetik bulgular, hastanın yaşam boyu replasman tedavisine ihtiyaç duyacağını göstermektedir. Marr ve arkadaşlarının 469 olguluk geniş çalışmasında da tiroid görüntüleme bulgusu, kalıcı ve geçici ayrımındaki en güçlü belirleyici olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada ektopik tiroid bezi olan 143 hastaya KKH tanısı konulmuştur. Tiroid bezi görüntülenemeyen 82 hastanın %94'ü KKH tanısı almış, kalan %6'sının GKH olması ise yenidoğan döneminde maternal bloke edici antikorların varlığıyla açıklanmıştır (130). Oron ve arkadaşları tiroid sintigrafisinde agenezi veya ektopi saptanan hiçbir bebeğin tedavi kesme girişiminde başarıya ulaşamadığını (tamamının kalıcı olduğunu) bildirmektedir (131). Benzer şekilde Li ve arkadaşları (2025) tarafından yürütülen çalışmada tiroid sintigrafisinde disgenezi saptanan tüm bebekler KKH tanısı almıştır (159). Bu nedenle görüntüleme ile tiroid agenezisi veya ektopisi saptanması, KKH tanısını neredeyse kesinleştirmektedir. Çalışmamızda görüntüleme sonuçları ile disgenezi saptanan vakaların KKH olacağı düşünülerek bu olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Sintigrafi yapılan 81 hastanın tamamının sonucun normal olarak sonuçlanması da esas olarak çalışma tasarımının bir sonucudur ve bu nedenle kalıcı/geçici ayrımında katkı sağlamamıştır. Ancak bu durumun tersine, bizim vakalarımızda da görüldüğü üzere sintigrafinin normal olması hipotiroidinin geçici olacağı anlamına gelmemektedir. Alanyazında da normal anatomik yerleşimli bezlerde sintigrafi bulgularının kalıcı/geçici KH ayrımında yeterince etkili olmadığı vurgulanmıştır (112, 131).

Tiroid bezinin normal yerleşimde olduğu saptanan olgularda tiroidin büyüklüğü kalıcı/geçici KH ayırımında ipucu sunabilir. Bizim çalışmamızda USG ölçümlerine göre tiroid sağ lob, sol lob ve toplam hacimleri; kalıcı ve geçici gruplar arasında ortalama olarak farklılık göstermedi. Bu bulgu tiroid bezi normal yerleşiminde olan KH'li hastalarda yapısal ölçümlerin büyük ölçüde örtüşebileceğini düşündürmektedir. İncelenen USG kayıtlarında GKH saptanan 140 olgunun %91,4'ünde tiroid bezi boyut ve yapı olarak tamamen normal bulunmuş ve yalnızca 12 (%8,6) vakada USG'de yaşına göre büyük boyutta (>+2SDS) tiroid bezi saptanmıştır. KKH olarak değerlendirilen ve USG sonuçlarına ulaşılabilen 59 hastanın ise 9 (%15,3)'unda yaşa göre büyümüş tiroid bezi mevcut olup, 7 (%11,9) vakada yaşa göre küçük (<-2SDS) boyutta tiroid bezi görülmüştür. Kalıcı ve geçici KH grupları karşılaştırıldığında, düşük hacimli tiroid bezi sıklıkları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,004). GKH olgularından hiçbirinde tiroid hacminin -2 SDS ve altında saptanmaması, tiroid hipoplazisinin KKH'yi işaret edebileceği yönünde bir göstergedir. Ackah ve arkadaşları (2025) tiroid bezi olağan anatomik yerleşiminde olan KH'li hastalarda USG ile ölçülen tiroid hacmini incelemiş; 0,3 ml altı veya 2,5 ml üstündeki volümlerde geçici olgu olmadığını raporlamışlardır. Aynı çalışmada KKH grubunda ortalama tiroid hacmi GKH grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (160). Literatürde bazı çalışmalar ise KKH'li hastaların USG sonuçlarının tamamen normal olabileceğine vurgu yapmaktadır. Güney Kore'de yürütülen bir çalışmada KKH'li olguların yarısından fazlasında USG bulgularına göre bezin normal boyut ve görünümde olduğu bildirilmiştir (161). Çalışmamızda da KKH grubundaki 59 hastanın 43 (%72,9)'ünün USG bulguları tamamen normaldir. USG bulguları açısından önemli bir husus da tiroid dokusunda tedavi ile meydana gelen fizyolojik değişimlerdir. Çalışmamızda KH olgularının ortalama tiroid USG ile görüntüleme yaşının 2,7 yıl olduğu görülmüştür. Yenidoğanlarda ciddi hipotiroidinin mevcut olduğu durumlarda tedavi öncesi dönemde yüksek TSH uyarısına bağlı olarak tiroid hacmi büyüyebilir. Ancak hastalar yeterli düzeyde tedavi aldıklarında TSH düzeyi normal aralıkta tutulacağından başlangıçta büyük olan bir tiroid dokusu da zamanla küçülebilir. Literatürde guatrın eşlik ettiği KH'li yenidoğanlarda tedavi ile tiroid bezinde belirgin bir küçülme sağlanabildiğine dair vaka bildirimleri mevcuttur (162, 163). Bunun aksine doğumda görece küçük tiroid dokusu varlığında zamanla

çocuğun büyümesiyle birlikte tiroid hacminde bir miktar artış gözlelenebilir. Bu veriler göz önüne alınarak 2-3 yaşında yapılan USG ölçümlerinin yenidoğan döneminde yapılan ölçümden boyut olarak bir miktar farklılık görülebileceği düşünülmektedir. Ultrason yaşı ile ilgili literatürde net bir süre yoktur fakat son kılavuzlar yeni KH tanısı konulan bebeklerde tedavinin ivedilikle başlanmasının ardından sintigrafi, USG veya her ikisi birlikte görüntüleme planlanmasını önermektedir (71). Bazı yayımlar, tedavi başlangıç yaklaşımını değiştirmemesi nedeniyle, bu incelemenin ilk 2-3 yılda tedavi yönetimini değiştirmeyeceğini vurgulamışlardır (42). Sonuç olarak görüntüleme, disgenezi varlığında etiyojinin aydınlatılmasında en yüksek tanısal verimliliğe sahip araçlardır. Fakat disgenezi saptanmayan olgularda USG ve sintigrafi sonucu tek başına tanıyı yönlendirmemeli; görüntülemedeki belirgin yapısal bozukluklar KKH tanısını desteklese de görüntülemenin normal olmasının fonksiyonel bozuklukları dışlamadığı akılda tutulmalıdır.

KH tanısı alan ve tedavi başlanan bebeklerde tedavi başlangıcından beri TSH düzeyi hep normal aralıkta seyretmiş ve tedavide kullanılan tiroid hormon dozunu arttırmak gerekmemişse, üç yaş civarında tedaviye ara verilerek tiroid fonksiyon testleri tekrarlanmaktadır. Çalışmamızda bu kriterlere uymaması nedeniyle toplam 32 (%13,1) hastada ilaç kesimi denenmemiştir. Kalıcı ve geçici KH grupları karşılaştırıldığında KKH grubunda hastaların %49,2'sinde ilaç kesiminin denenmediği, GKH grubunda ise tüm hastalarda (%100) tedavinin kesildiği saptandı ( $p<0,001$ ). İlaç kesildiği sırada hastaların kullanmakta olduğu NaTL4 dozları, KKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ). Bu doz GKH grubunda 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  iken, KKH grubunda 1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak saptandı. Park ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında hastaların ilaç kesimine giderken aldıkları NaLT4 dozu; KKH grubunda ortalama 4,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  iken, GKH'de 2,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak bildirilmiştir ( $p<0,001$ ). Aynı çalışmada 2,86  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  dozunun üzerinde bir tedavinin kesilmesinin başarısızlık yani KKH lehine bir bulgu olduğunu, bu eşik değerinin KKH'yi öngörmede %88,9 duyarlılık ve %71 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (164). Itonaga ve arkadaşları (2019) üç yaşta 3,96  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  eşik değerinin üzerinde kullanılan NaLT4 dozunun KKH'yi %100 özgüllükte saptayabileceğini öne sürmüşlerdir (157). Habib ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olan kesim noktasının %76,11 duyarlılık ve %58,52 özgüllükte KKH

için öngörücü olacağı bildirilmiştir (142). İlaç kesildikten sonraki kontrolde ölçülen tiroid hormon düzeyleri normale tedavi sonlandırılmakta ve bu olgular GKH tanısı almaktadır. İlaç kesildikten sonra TSH düzeyinde yükselme ve/veya tiroksin düzeyinde düşüklük saptanırsa tedaviye devam edilmektedir (5). Çalışmamızda da ilaç kesimi denenen 212 (%86,9) olguda tedavinin durdurulmasını takiben birinci, üçüncü, altıncı aylar ve birinci yılda sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilerek tedaviye yeniden başlama ihtiyacının olup olmadığı değerlendirilmiştir. GKH grubunda istisnai olarak yalnızca 1 (%3,9) hastada tekrar ilaç başlama ihtiyacı gelişmiş, hastanın takiplerinde kesilme denemesi tekrarlanarak ikinci kesimde başarıyla tedavisi sonlandırılabilmiştir. Beklendiği üzere ilaç kesildikten sonra birinci ayda yapılan kontrolde KKH grubunda sT4 daha düşük, TSH düzeyi daha yüksek saptanmıştır (her ikisi için  $p < 0,001$ ). Bu duruma benzer şekilde ilaç kesildikten sonra 3, 6 ve 12. aylarda TSH düzeyleri de istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$  ve  $p = 0,002$ ). Buna karşın 3, 6 ve 12. ay sT4 düzeyleri iki grupta benzer olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamıza dahil edilen 244 olgunun %73,4'ü GKH, %26,6'sı KKH olarak tanımlanmıştır. GKH oranı alanyazında bildirilen çoğu orana göre yüksektir. Marr ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında KH olgularının %23,2'si geçiciyken, %76,8'inin kalıcı olduğu görülmüştür (130). Dermitzaki ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında 88 KH olgusunun %60,2'sinde GKH, %39,2'sinde KKH saptanmıştır (143). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının (2015) serisinde KH'li hastaların %70'i kalıcı, %30'u geçici olarak bildirilmiştir (149). Türkiye'de UYTP ile tanı konulmuş hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise başlangıçta KH için tedavi verilen 239 olgunun takiplerinde %53,6'sı GKH tanısı almış ve KKH tanısı alan 111 (%46,4) hastanın %39,6'sının tiroid disgenezisi olduğu anlaşılmıştır (150). Ulusoy ve arkadaşlarının (2025) çalışmasına göre ise 289 olgunun %62'sinde geçici, %38'inde KKH tespit edilmiştir (152). Makedonya'da yürütülen bir çalışmada olguların %55'inde KKH, %45'inde GKH saptanmış ve KKH grubunda en yaygın etiyolojinin tiroid agenezisi olduğu bildirilmiştir (151). Gwag ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında KH olguları %57 oranında geçici, %43 oranında kalıcı olarak raporlanmıştır (154). Kanike ve arkadaşlarının (2017) derlemesinde tarama programı ile tanı alan bebeklerin %17-40'ında GKH saptandığı belirtilmiştir (165). Bu farklılıklar bölgesel iyot eksiklikleri, kullanılan TSH eşik değerleri, tarama stratejileri

ve popülasyon özelliklerinden kaynaklanabilir. Günümüzde yenidoğan tarama programlarında geri çağırma için kullanılan TSH eşik değerlerinin düşürülmesiyle olgu kaçırılmasının önüne geçilmiş olup bu durum KH sıklığının artmasına yol açmıştır. Ancak bu yaklaşım çok sayıda GKH olgusuna yenidoğan döneminde tiroid hormon tedavisi başlanmasına neden olmuştur. Söz konusu durum ülkemizde olduğu gibi iyot eksikliğinin hala devam ettiği toplumlarda daha yaygındır. Çalışmamızda da GKH oranının ülkemizde iyot eksikliğinin hala sürmekte olan bir sorun olması nedeniyle, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptandığı düşünülmüştür. Benzer şekilde üçüncü yılda TSH düzeyi ve NaLT4 dozu için belirlenen kesim değerlerinin alanyazında, çalışmamıza göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. İyot yeterli toplumlardan bildirilen GKH olgularının oranı daha düşük, tedavi dozları ise KKH grubunda daha yüksektir. Nitekim ülkemizde KH taramasında belirlenen KH insidans rakamları da iyot yeterli toplumlara göre oldukça yüksektir (4, 74, 86). Olgularımızda saptanan %74,3'lük GKH oranının alanyazında verilen oranlardan yüksek saptanmasının diğer bir nedeni de kohortumuzda tiroid bezinde disgenezi saptanan olguların yer almamasıdır. Farklı çalışmalardaki oranların kıyaslamalarında metodolojik farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim yalnızca tiroid bezi normal yerleşimli bebeklerin incelendiği çalışmalarda GKH oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Messina ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında tiroid disgenezisi saptanmayan KH'li olguların %71,8'inin geçici olduğu; disgenezi olgularının dahil edilmesi durumunda bu oranın %36,8'e düştüğü raporlanmıştır (153). Saba ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında normal yerleşimli tiroid bezi olan 92 KH olgusunun %54'ünde GKH saptandığı raporlanmıştır (144). Park ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında tiroid bezi yerinde olan 100 KH olgusunun %35'i kalıcı, %65'i ise geçici olarak sınıflandırılmıştır (166). Benzer şekilde Rabbiosi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında tiroid bezi olağan yerinde olan KH olguları değerlendirilmiş, hastaların %34,5'inde KKH saptanmıştır (146). Bulgular tiroid bezinin yapısal olarak normal olmasının hastalığın geçici olma ihtimalini arttırdığını doğrular niteliktedir.

Çalışmamızdaki olguların yaş ortalamasının 11,1 yıl olması; hastaların izlem süresini değil, çalışmanın planlandığı esnadaki güncel yaşlarını yansıtmakta olup geniş yaş aralığındaki KH vakalarının değerlendirildiğini ortaya koymaktadır. Tüm

hastaların takipten çıkarılmadan önceki son muayenelerinde ölçülen boy ve vücut ağırlığı SDS'leri karşılaştırıldığında son boy SDS'si geçici grupta ortalama 0,2 iken kalıcı grupta -0,3 olarak bulundu ( $p=0,005$ ); benzer şekilde son vücut ağırlığı SDS'si de geçici grupta ortalama 0,4 iken kalıcı grupta 0 olarak bulundu ve fark anlamlıydı ( $p=0,041$ ). Sunulan verilerde GKH olgularının son boy ve ağırlık SDS'leri kalıcı olgulara göre daha yüksek olmakla beraber literatürde bu konuda tutarlı bir üstünlük bildirilmemiştir. Uygun zamanda tanı alan ve tedavi başlanan KH'li hastaların, etiyolojileri ne olursa olsun, büyüme parametrelerinde genellikle normal popülasyona benzer bir seyir izledikleri bilinmektedir (118, 119). Salerno ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında yenidoğan tarama programı ile saptanan ve yaklaşık 17 yaşına kadar izlenen KH'li hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, disgenezi ve dishormonogenezis gibi farklı etiyolojilere sahip hastalar arasında boy ve vücut ağırlığı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir (119). Benzer şekilde Dünder ve arkadaşlarının (2022) yapmış olduğu çalışmada geçici ve kalıcı KH grupları arasında üç yaş itibariyle boy ve vücut ağırlığı SDS ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (167).

KH'li bebeklerde doğumsal anomalilerin eşlik etme olasılığı genel popülasyona göre artmış olup alanyazında çeşitli oranlar bildirilmiştir (92, 168-172). İtalya'da Olivieri ve arkadaşlarının (2002) yapmış olduğu bir çalışmada KH'li bebeklerde İtalyan toplumunda saptanan oranın yaklaşık dört katı oranında (%8,4) doğumsal malformasyon görüldüğü ve en sık eşlik eden malformasyonların kardiyak anomaliler (%5,5) olduğu bildirilmiştir (168). Razavi ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında tarama programı ile saptanan 150 KH olgusunun %20'sinde eşlik eden doğumsal anomali olduğu bildirilmiştir (169). Çalışmamızda da doğumsal kalp hastalığı 30 (%12,3), ürogenital anomali ise 14 (%5,7) hastada saptanmıştır. Scavone ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında KH tanılı olgularda %13,6 oranında kardiyak defekt saptandığı raporlanmıştır (92). Kumar ve arkadaşlarının (2009) yapmış olduğu New York eyaletinde doğan, 980 KH tanılı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada; KH'li çocukların renal ve ürolojik anomaliler açısından anlamlı derecede artmış bir riski (OR; 13,2, GA %95: 10,6-16,5,  $p<0,001$ ) olduğu bildirilmiştir (170). Alanyazında bizim bulgularımıza benzer şekilde, en sık bildirilen anomaliler arasında doğumsal kalp hastalıkları ve ürogenital sistem anomalileri dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalar

KKH olgularında eşlik eden anomalilerin GKH olgularına göre daha yüksek oranlarda görülebildiğini öne sürmektedir. Kreisner ve arkadaşlarının (2005) yapmış olduğu bir çalışmada KKH olgularında %13,2 oranında majör doğumsal anomali olduğu ve bunların çoğunun kardiyak malformasyonlar olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada malformasyonların yalnızca disgenezi vakalarında saptandığı vurgulanmıştır (171). Benzer şekilde tiroid disgenezisi tanılı KKH olgularında mevcut genetik defektlerle ilişkili olarak kardiyak hastalıkların eşlik etme ihtimali arttığına yönelik başka çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Mısır'da yürütülen bir çalışmada; tiroid disgenezisi olduğu kanıtlanmış primer KH'li çocuklardan oluşan bir kohortta tiroid dışı doğumsal anomali sıklığı %15,9 olarak bildirilmiş ve bu oranın, Mısır popülasyonunda bildirilenin (%2,7) 5 katından daha fazla olduğu vurgulanmıştır (172). Bizim çalışmamızda doğumsal kalp hastalığı ve ürogenital anomali açısından kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun bir sebebinin de çalışmanın başlangıcında disgenezi vakalarının çalışmadan dışlanması olabileceği düşünüldü. Bu durumun aksine geçici grupta 1 (%0,6), kalıcı grupta 4 (%6,2) hastada sendrom tanısı mevcuttu ve fark anlamlıydı ( $p=0,019$ ). Bu olguların bir tanesi Ohdo sendromu, kalan dört hasta ise Down sendromu tanılıydı. Razavi ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında da Down sendromu oranının %8 olduğu bildirilmiştir (169).

Özetle, kalıcı ve geçici KH'yi erken ayırt etmek hem gereksiz uzun tedaviden kaçınmak hem de kalıcı olguları zamanında tanıyıp takipte tutmak açısından son derece önemlidir. Çalışmamız göstermiştir ki kalıcı KH olgularını geçici KH olgularından ayırt etmek için multidisipliner bir değerlendirme gereklidir. Tek bir parametreye dayanmak çoğu zaman yanıltıcı olabileceğinden, bütüncül değerlendirme en sağlıklıdır. Bu alanda yapılmış çoğu çalışma sonucunda belirtildiği gibi TSH düzeyi ve tedavi sürecindeki levotiroksin doz gereksinimi, tiroid bezi yerinde olan olgularda kalıcı ve geçici KH ayrımını en iyi ortaya koyan kriterlerdir. Bizim bulgularımız da bu ifadeyi desteklemektedir. Genel bir yaklaşım olarak, tiroid bezinde yapısal bir sorun saptanmışsa veya hasta yüksek NaLT4 dozlarına bağımlı seyrediyorsa, tedavinin en az üç yaşına dek sürdürülmesi ve bu yaştan sonra ilaç kesim denemesi yapılması yaygın ve önerilen bir uygulamadır (71). Öte yandan yapısal bir anormallik yoksa, tarama ve tanı TSH düzeyi aşırı yüksek değilse ve yaşamın ilk yılında artan doz ihtiyacı yoksa GKH olma ihtimali güçlüdür. Bu gibi hastalarda 3 yaş

beklemeden daha erken bir yaşıta kontrollü bir şekilde ilacın kesilmesi düşünülebilir. Nitekim Marr ve arkadaşlarının (2022) geliştirdiği skorlama sistemi, bir yaşıdaki bir çocukta risk faktörlerinin (yüksek tarama TSH sonucu, yüksek NaLT4 dozu, annede tiroid hastalığı yokluğu ve referans aralığı üzerinde TSH düzeyi) bulunmadığı durumda erken tedavi kesme denenebileceğini ortaya koymuştur (130). En doğru yaklaşım tüm klinik ve laboratuvar verilerin bütüncül değerlendirilmesi ve gereksiz tedaviden kaçınmak için uygun zamanda ilacı kesip deneme yapılmasıdır. Gelecekte, geniş hasta gruplarında oluşturulabilecek risk hesaplayıcıları gibi sistemler ya da genetik taramalar kullanılarak kalıcı ve geçici ayrımının daha da erken ve güvenilir şekilde yapılabilmesi hedeflenmektedir. Böylece hem aileler gereksiz tedavi yükünden kurtarılacak hem de sağlık sistemine maliyet ve zaman açısından etkin bir yaklaşım kazandırılmış olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda toplam 244 olgu geriye dönük olarak incelenmiş; olguların %73,4'ü GKH, %26,6'sı KKH olarak tanımlanmıştır.
- Olguların %43,4'ü kız, %56,6'sı erkek olup kız/erkek oranı yaklaşık 1:1,30'dur.
- Cinsiyet dağılımı kalıcı ve geçici KH grupları arasında karşılaştırıldığında kalıcı olguların %53,8'inin kız, geçici olguların ise %60,3'ünün erkek olduğu görülmüştür. Bu farklılık cinsiyetin kalıcı ve geçici KH ayırımında kısmen etkili olabileceğini düşündürmektedir ( $p = 0,048$ ).
- Olguların ortalama başvuru yaşı 23,8 gün ve tanı yaşı 31 gündür. GKH ve KKH grupları arasında da ortalama başvuru ve tanı yaşları benzerdir. Tanı yaşı geçici ya da kalıcı olma durumuna göre belirleyici bir değişken değildir.
- Olguların başvurudaki ortalama vücut ağırlığı 3978,7 (953,5) g, boyu 52,3 (3,7) cm'dir. Geçici ve kalıcı KH grupları başvuru antropometrik ölçümleri açısından benzerdir. Yenidoğan dönemindeki antropometrik ölçümler, geçici ve kalıcı KH olgularını ayırt etmeye katkı sağlamamaktadır.
- Hastaların ortalama doğum ağırlığı 3094,3 g, gebelik haftası 37,9 haftadır. Matürite sınıflamasına göre olguların %3,8'i erken/orta prematüre, %11,1'i geç prematüre, %36,6'sı erken term, %48,1'i term ve %0,4'ü post-termdir. Kalıcı ve geçici KH grupları; doğum ağırlığı, gebelik haftası ve matürite sınıflaması açısından benzerdir.
- Erken/orta prematürite olarak sınıflandırılan gruba dahil olan 9 hastanın tamamının nihai tanısının GKH olduğu görülmekle beraber prematüre olgularının az sayıda olması nedeniyle prematüritenin geçici ve kalıcı KH ayırımındaki etkisini belirleyen bir bulgu elde edilememiştir.
- Olguların %18,6'sında akraba evliliği öyküsü; %59,6'sında ailede, %24,8'inde annede ve %8,3'ünde kardeşte tiroid hastalığı öyküsü mevcuttur.
- KKH saptanan bebeklerin %24,2'sinde ebeveynler arasında akrabalık mevcut iken geçici grupta bu oran %16,6'dır fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- Kalıcı ve geçici KH olgularımız; aile, anne ve kardeşte tiroid hastalığı sıklıkları açısından benzerdir.
- KKH'de UYTP kapsamında alınan topuk kanı kapiller TSH serum eşdeğeri GKH'den yüksektir.
- Olgularımızda ilk başvuruda serum TSH düzeyleri KKH ve GKH grupları arasında benzerdir.
- KKH gelişme riski, kapiller TSH serum eşdeğerinin 40 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda 3,959 kat artmaktadır.
- Tanıda serum TSH değeri 75,2 mIU/L'nin üzerinde olan olgularda KKH riski 5,756 kat artmaktadır.
- Olgularımızda KKH'yi öngörmek için yapılan ROC analizinde ise duyarlılık + özgüllük için en yüksek kapiller TSH eşik değeri 53,6 mIU/L olarak saptanmıştır. (özgüllük %71, duyarlılık %64). İlk tanıda serum TSH için ise bu değeri 72 mIU/L'dir (özgüllük %78, duyarlılık %41). Bu değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre ilk tanıda serum TSH düzeyinin 72 mIU/L'den büyük olması KKH riskini 7,149 kat arttırmaktadır.
- Çalışmamızda ilk tanı serum sT4 düzeyi ortalama 9,6 pmol/L olup, kalıcı/geçici KH grupları arasında benzerdir.
- Olgularımızda tanı esnasında Tg değerleri kalıcı ve geçici gruplar arasında farklılık göstermemiştir.
- Hastaların başlangıç değerlerine göre TSH değerlerinin normal aralığa gelme süreleri geçici grupta, kalıcı gruba göre anlamlı derecede kısadır. sT4 değerlerinin normal aralığa ulaşma süreleri ise her iki grupta da benzer olup bu süre yaklaşık 12 gündür.
- Olgularımızda tanı konulduktan sonra NaLT4 başlama dozları her iki grupta da benzer olup ortalama 6,1 µg/kg/gün'dür.
- GKH tanısı alan bebekler, tedavilerinin ilk kontrollerinden itibaren kalıcı olgulara göre daha düşük dozlarda NaLT4 dozu ile ötiroid durumunu sürdürebilmiştir.
- Tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra kontrol sT4 ve TSH değerlerine göre değiştirilen NaLT4 devam dozu kalıcı/geçici KH ayırımındaki en erken değişken olarak değerlendirilebilir.

- Tedavinin ilk yılında NaLT4 gereksiniminin analizi, tiroid bezi yerinde olan olgularda kalıcı ve geçici KH'nin erken dönemde ayırt edilmesini sağlayabilir.
- Bir yaşta kalıcı gruptaki bebeklerin kullanmakta olduğu ortalama levotiroksin dozu geçici gruptan daha yüksektir. Bu doz kalıcı grupta 2,5 µg/kg/gün iken, geçici grupta 1,9 µg/kg/gün'dür.
- 18. ayda geçici olgularda doz gereksinimi kalıcı gruba göre yüksektir; geçici olgularda bu doz ortalama 1,8 µg/kg/gün iken, kalıcı grupta 2,4 µg/kg/gün'dür.
- İki yaşta geçici olgularda doz gereksinimi gittikçe azalmaya devam etmekte ve ortalama 1,6µg/kg/gün düzeyine inmektedir. Kalıcı grupta 2,5 µg/kg/gün levotiroksin ihtiyacı ikinci yılda da sürmektedir.
- Birinci, ikinci ve üçüncü yaşlarda KKH grubundaki NaLT4 dozları hem µg/g hem µg/kg/g olarak GKH grubundan yüksektir.
- İki yaştaki NaLT4 dozunun 1,8 µg/kg/gün'den yüksek olmasının KKH riskini 174,153 kat arttırdığı saptanmıştır.
- Olgularımızda GKH grubunda hiçbir bebek 28,4 µg/gün dozun üzerine çıkmamıştır.
- GKH'li olgular genellikle düşük dozlarla normal tiroid fonksiyon testlerini korurken, kalıcı olgular benzer dozlarda TSH'nin yükselme eğilimi göstermesiyle dikkat çekmektedir.
- Tedavi başlanmasından bir ay sonra yapılan kontrollerde ölçülen TSH düzeyi KKH grubunda GKH grubuna göre daha yüksektir. Üçüncü ay TSH düzeylerinde ise anlamlılık sınırında bir fark mevcuttur (p=0,05).
- TSH'nin ilk üç aydaki davranışı kalıcı/geçici KH ayrımını destekleyen önemli bulgulardan biri olsa da klinik pratikte tek başına bir tanı aracı değildir.
- Olguların ilk yıl değerlendirmelerinde KKH grubunda hem bir yaşta ortalama TSH düzeyi hem de ilk yıl ortanca TSH düzeylerinin ortalaması belirgin şekilde yüksektir.
- Tedavinin ikinci yılındaki ortanca TSH düzeyi ve iki yaşta bakılan TSH düzeyi GKH grubunda daha düşüktür.
- Tedavinin üçüncü yılındaki ortanca TSH düzeyi ve üç yaşta TSH düzeyi GKH grubunda daha düşüktür.

- İki yaşta TSH düzeyinin 5 mIU/L'den yüksek olması KKH riskini 13,021 kat arttırmaktadır.
- Görüntüleme sonuçları ile disgenezi saptanan vakaların KKH olacağı düşünülerek bu olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Sintigrafi çekilen 81 hastanın tamamının sonucun normal olarak sonuçlanması esas olarak çalışma tasarımının bir sonucudur ve bu nedenle kalıcı/geçici ayırımında katkı sağlamamıştır.
- Tiroid sintigrafisinin normal olması hipotiroidinin geçici olacağı anlamına gelmemektedir.
- USG ölçümlerine göre tiroid sağ lob, sol lob ve toplam hacimleri; kalıcı ve geçici gruplar arasında benzerdir.
- KKH olarak değerlendirilen hastaların USG'de %15,3'ünde yaşa göre büyümüş tiroid bezi, %11,9'unda yaşa göre küçük boyutta tiroid bezi görülmüştür. Kalıcı ve geçici KH grupları karşılaştırıldığında, düşük hacimli tiroid bezi sıklıkları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
- GKH olgularından hiçbirinde tiroid hacminin -2 SDS ve altında saptanmaması, tiroid hipoplazisinin KKH'yi işaret edebileceği yönünde bir göstergedir.
- KKH grubundaki 59 hastanın 43 (%72,9)'ünün USG bulguları tamamen normaldir.
- Disgenezi saptanmayan olgularda USG ve sintigrafi sonucu tek başına tanıyı yönlendirmemeli; görüntülemeledeki belirgin yapısal bozukluklar KKH tanısını desteklese de görüntülemenin normal olmasının fonksiyonel bozuklukları dışlamadığı akılda tutulmalıdır.
- NaLT4 tedavilerinin kesildiği sırada hastaların kullanmakta olduğu dozlar; KKH grubunda belirgin şekilde yüksektir. Bu doz GKH grubunda 1,3 µg/kg/gün iken, KKH grubunda 1,8 µg/kg/gün olarak saptanmıştır.
- NaLT4 kesildikten sonra birinci ayda yapılan kontrolde KKH grubunda sT4 daha düşük, TSH düzeyi daha yüksek saptanmıştır.
- Tüm hastaların takipten çıkarılmadan önceki son muayenelerinde ölçülen boy ve vücut ağırlığı SDS'leri geçici grupta daha yüksek saptanmıştır.

- KH'li hastaların %2'sinde sendrom tanısı mevcuttur. Doğumsal kalp hastalığı sıklığı %12,3 iken, ürogenital anomali sıklığı %5,7'dir. KH'li bebeklerde doğumsal anomalilerin eşlik etme olasılığı genel popülasyona göre yüksektir.
- Doğumsal kalp hastalığı ve ürogenital anomali açısından kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark saptanmazken sendrom tanısı KKH grubunda daha yüksek orandadır.
- Kalıcı ve geçici KH'yi erken ayırt etmek hem gereksiz uzun tedaviden kaçınmak hem de kalıcı olguları zamanında tanıyıp takipte tutmak açısından son derece önemlidir. Çalışmamız göstermiştir ki kalıcı KH olgularını geçici KH olgularından ayırt etmek için multidisipliner bir değerlendirme gereklidir. Tek bir parametreye dayanmak çoğu zaman yanıltıcı olabileceğinden, bütüncül değerlendirme en sağlıklıdır. Bu alanda yapılmış çoğu çalışma sonucunda belirtildiği gibi TSH düzeyi ve tedavi sürecindeki levotiroksin doz gereksinimi, tiroid bezi yerinde olan olgularda kalıcı ve geçici KH ayrımını en iyi ortaya koyan kriterlerdir.
- Gelecekte, geniş hasta gruplarında oluşturulabilecek risk hesaplayıcıları gibi sistemler ya da genetik taramalar kullanılarak kalıcı ve geçici ayrımının daha da erken ve güvenilir şekilde yapılabilmesi hedeflenmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi MS, Agroiya P, et al. Congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(2):221-7.
2. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2015;22(5).
3. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.
4. Dilli D, Özbaş S, Acıcan 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.
5. Peters C, Schoenmakers N. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The pathophysiology of transient congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(2):R1-r16.
6. Evliyaoglu O, Kutlu A, Kara C, Atavci SG. Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism. *Pediatrics International.* 2008;50(3):276-80.
7. Yaman AK, Demirel F, Ermiş B, Pişkin IE. Maternal and neonatal urinary iodine status and its effect on neonatal TSH levels in a mildly iodine-deficient area. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(2):90-4.
8. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):170-9.
9. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development.* 2017;144(12):2123-40.
10. Rosen RD, Sapra A. *Embryology, thyroid.* 2019.
11. Obregon MJ, Calvo RM, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev.* 2007;10:86-98.
12. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense Mutation in the Transcription Factor NKX2-5: A Novel Molecular Event in the Pathogenesis of Thyroid Dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(4):1428-33.
13. Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):455-62.
14. Kapral N, Khot R. Thyroid anatomy and ultrasound evaluation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2022;25(2):100818.

15. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
16. Tzortzis AS, Antonopoulos I, Pechlivanidou E, Chrysikos D, Pappas N, Troupis T. Anatomical variations of the superior thyroid artery: A systematic review. *Morphologie*. 2023;107(358):100597.
17. Al-Azzawi A, Takahashi T. Anatomical variations of the thyroid gland: An experimental cadaveric study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;70:102823.
18. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
19. Lee J, Yi S, Kang YE, Kim HW, Joung KH, Sul HJ, et al. Morphological and Functional Changes in the Thyroid Follicles of the Aged Murine and Humans. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(6):426-35.
20. Cote GJ, Grubbs EG, Hofmann MC. Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:1-39.
21. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
22. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):48-77.
23. Soundarrajan M, Kopp PA. Thyroid Hormone Biosynthesis and Physiology. In: Eaton JL, editor. *Thyroid Disease and Reproduction: A Clinical Guide to Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1-17.
24. Dunlap DB. Thyroid Function Tests. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
25. Bartalena L, Robbins J. Variations in Thyroid Hormone Transport Proteins and Their Clinical Implications. *Thyroid®*. 1992;2(3):237-45.
26. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.; 2000.
27. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev*. 2020;41(2).
28. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-43.
29. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1387-428.

30. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma Inorganic Iodide as a Homeostatic Regulator of Thyroid Function. *Journal of Biological Chemistry*. 1948;174(2):555-64.
31. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;21(2):253-64.
32. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *Journal of Endocrinology*. 2011;209(1):1-8.
33. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R87-r103.
34. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*. 1991;324(8):532-6.
35. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu S-Y, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2824-31.
36. LaFranchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:666207.
37. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5314-20.
38. LaFranchi SH. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:666207.
39. Zoeller R, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of neuroendocrinology*. 2004;16(10):809-18.
40. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
41. Di Cosmo C, Tonacchera M. Congenital Hypothyroidism. In: Vitti P, Hegedüs L, editors. *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 333-71.
42. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones N-H, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics*. 2022;151(1):e2022060420.
43. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):17.
44. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(2):363-84.

45. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):2009-14.
46. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004;25(5):722-46.
47. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2004;25(5):722-46.
48. Lazzaro D, Price M, Felice MD, Lauro RD. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development*. 1991;113(4):1093-104.
49. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes & development*. 1996;10(1):60-9.
50. Krude H, Schütz B, Biebermann H, Von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(4):475-80.
51. Bamforth J, Hughes I, Lazarus J, Weaver C, Harper P. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *Journal of medical genetics*. 1989;26(1):49-51.
52. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature genetics*. 1998;19(4):399-401.
53. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):421-8.
54. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Thyroglobulin gene mutations in congenital hypothyroidism. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(5):311-21.
55. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;322(1-2):38-43.
56. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;31(2):225-40.
57. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman Ma, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature genetics*. 1997;17(4):411-22.
58. Biebermann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz Gn, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(10):3471-80.

59. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism—a neglected thyroid disorder. *Nature reviews endocrinology*. 2017;13(10):588-98.
60. Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, et al. Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(12):6229-37.
61. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatric Investigation*. 2022;06(02):123-34.
62. Pabst H, Groth O, McCoy E. Hypohidrotic ectodermal dysplasia with hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 1981;98(2):223-7.
63. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(18):1317-8.
64. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, Kasia T, Chong K, Josifova DJ, et al. Structural Pituitary Abnormalities Associated With CHARGE Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E737-E43.
65. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(6):470-8.
66. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams C, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(3):1147-51.
67. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced Hypothyroidism. *Thyroid®*. 2001;11(5):501-10.
68. Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(Suppl2):S117-S20.
69. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(3):185-9.
70. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M. Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(9):1024-39.
71. 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®*. 2020;31(3):387-419.
72. Büyükgöbüz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(Suppl 1):8.
73. Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden incidence and age at diagnosis. *Acta Pædiatrica*. 1978;67(1):1-3.

74. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(2):175-87.
75. Toublanc J-E. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Hormone research in paediatrics*. 1992;38(5-6):230-5.
76. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):2422-9.
77. Liu L, He W, Zhu J, Deng K, Tan H, Xiang L, et al. Global prevalence of congenital hypothyroidism among neonates from 1969 to 2020: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):2957-65.
78. Arrigoni M, Zwaveling-Soonawala N, LaFranchi SH, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. Newborn screening for congenital hypothyroidism: worldwide coverage 50 years after its start. *Eur Thyroid J*. 2025;14(1).
79. Yordam N, Ozön A, Alikasıfoğlu A, Ozgen A, Ceren N, Zafer Y, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):501-5.
80. UNICEF. Iodine: United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF); 2023 [Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine/>].
81. Zimmermann MB, Andersson M. Global endocrinology: global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *European journal of endocrinology*. 2021;185(1):R13-R21.
82. Patriota ESO, Lima ICC, Nilson EAF, Franceschini SCC, Gonçalves VSS, Pizato N. Prevalence of insufficient iodine intake in pregnancy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2022;76(5):703-15.
83. Müdürlüğü TCSBHSG. Yenidoğan Tarama Programı (NTP): T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2024 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>].
84. Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European Journal of Pediatrics*. 1995;154(8):614-6.
85. Cinaz P, Yesilkaya E, Acar D, Bideci A, Camurdan O, Ayvalı E. Evaluation of a neonatal congenital hypothyroidism Screening. *J Ist Faculty Med*. 2008;78:83.
86. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *International journal of clinical practice*. 2005;59(3):336-41.
87. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr*. 1992;34(4):197-202.
88. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child*. 1981;56(2):134-6.

89. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *Journal of general internal medicine*. 1997;12(9):544-50.
90. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Archives of Disease in Childhood*. 1992;67(1):87.
91. Anderson NB, Calkins KL. Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia. *Neoreviews*. 2020;21(11):e749-e60.
92. Scavone M, Tallarico V, Stefanelli E, Parisi F, De Sarro R, Salpietro C, et al. Cardiac malformations in children with congenital hypothyroidism. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(4 Suppl. 2):91-7. Special issue: Focus on pediatric cardiology.
93. Hashemipour M, Yousofi J, Chegini R, Hovsepian S. Prevalence of Concurrent Congenital Disabilities in Infants With Congenital Hypothyroidism: A Systematic Review. *Journal of Pediatrics Review*. 2024;12(2):125-42.
94. Uthayaseelan K, Kadari M, Subhan M, Parel NS, Krishna PV, Gupta A, et al. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism: A review of pathogenesis, diagnostic options, and management protocols. *Cureus*. 2022;14(5).
95. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 1975;86(5):670-4.
96. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2010;33:225-33.
97. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):829-38.
98. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yenidoğan Tarama Programı (NTP) KHT Akış Şeması [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/TSH\\_Akis\\_Semasi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/TSH_Akis_Semasi.pdf)].
99. Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003;1 Suppl 2:177-84; discussion 84.
100. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(9):756-65.
101. Hashemipour M, Rabbani A, Rad AH, Dalili S. The Consensus on the Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism in Term Neonates. *International Journal of Preventive Medicine*. 2023;14(1):11.

102. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocrine connections*. 2019;8(2):R44-R54.
103. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid*. 2000;10(8):693-5.
104. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *American journal of diseases of children*. 1988;142(2):214-6.
105. Mandel S, Hanna C, Boston B, Sesser D, LaFranchi S. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(2):227-30.
106. Dorey CM, Zimmermann MB. Reference Values for Spot Urinary Iodine Concentrations in Iodine-Sufficient Newborns Using a New Pad Collection Method. *Thyroid*. 2008;18(3):347-52.
107. Tsujioka Y, Yamada Y, Hasegawa T, Hashimoto M, Jinzaki M. Imaging findings of thyroid diseases in children. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2025;34(2):89-104.
108. Shabana W, Peeters E, Maeseneer MD. Measuring Thyroid Gland Volume: Should We Change the Correction Factor? *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(1):234-6.
109. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(6):759-64.
110. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, Watanabe T, Sapienza MT, Marui S. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocrine journal*. 2010;57(7):587-93.
111. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (<sup>123</sup>I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):e683-e8.
112. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital Hypothyroidism: Role of Nuclear Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2017;47(2):135-42.
113. Lucas-Herald A, Jones J, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Bradley T, et al. Diagnostic and Predictive Value of Ultrasound and Isotope Thyroid Scanning, Alone and in Combination, in Infants Referred with Thyroid-Stimulating Hormone Elevation on Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(4):846-54.
114. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(4):421-8.
115. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141(6):786-92.

116. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*. 2003;13(11):1029-38.
117. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between Liquid and Tablet Formulations of Levothyroxine in the Initial Treatment of Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(6):1264-9.e2.
118. Soliman AT, Azzam S, ElAwwa A, Saleem W, Sabt A. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(4):565-8.
119. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(4):377-83.
120. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiano N, Gianino P, Delvecchio M, et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(1):1-6.
121. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B, Group FCCHS. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):1771-82.
122. Prevention CDC. CDC Growth Charts 2026 [Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm>].
123. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(2):120-4.
124. Aydın Ö, Karakoç Aydın E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(2):98-101.
125. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Organ Volumes – ÇEDD Çözüm: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği; 2025 [Available from: <https://www.ceddcozum.com/OrganVolumes>].
126. Danner E, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, et al. Incidence of primary congenital hypothyroidism over 24 years in Finland. *Pediatr Res*. 2023;93(3):649-53.
127. 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)*. 2020;99(26):e20838.

128. Zeinalzadeh AH, Talebi M. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in East Azerbaijan, Iran: the first report. *J Med Screen*. 2012;19(3):123-6.
129. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(3):240-6.
130. Marr A, Yokubynas N, Tang K, Saleh D, Wherrett DK, Stein R, et al. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive Factors and Scoring System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):638-48.
131. 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.
132. Lipska E, Lecka-Ambroziak A, Witkowski D, Szamotulska K, Mierzejewska E, Ołtarzewski M. Primary Congenital Hypothyroidism in Children Below 3 Years Old - Etiology and Treatment With Overtreatment and Undertreatment Risks, a 5-Year Single Centre Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:895507.
133. Evin F, Balkı HG, Ata A, Er E, Vatansever Z, Özen S, et al. Prediction of transient or permanent congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatric Research*. 2022.
134. Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023;402(10409):1261-71.
135. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2019;24(1):15-21.
136. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(1):3-14.
137. Zhang J, Li Y. [Risk factors for neonatal congenital hypothyroidism: a Meta analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(5):505-12.
138. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. *The Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):538-42.
139. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6.
140. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns - The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:860862.
141. Koukkou E, Girginoudis P, Nikolaou M, Taliou A, Tsigri A, Barlampa D, et al. Prematurity Appears to Be the Main Factor for Transient Congenital

- Hypothyroidism in Greece, a Recently Iodine-Replete Country. *Nutrients*. 2025;17:3039.
142. 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*. 2021;21(1):264.
  143. Dermitzaki N, Giapros V, Deligeorgopoulou M, Tsinopoulou VR, Kotanidou E, Baltogianni M, et al. Predictive factors of permanent versus transient congenital hypothyroidism: a pragmatic cohort study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2025;30(3):149-56.
  144. 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*. 2018;28(8):959-67.
  145. Abbasi F, Janani L, Talebi M, Azizi H, Hagiri L, Rimaz S. Risk factors for transient and permanent congenital hypothyroidism: a population-based case-control study. *Thyroid Research*. 2021;14(1):11.
  146. 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.
  147. Enstitüsü HÜNE. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018). 2018.
  148. Matejek N, Tittel SR, Haberland H, Rohrer T, Busemann EM, Jorch N, et al. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE "HypoDok"). *Eur J Pediatr*. 2021;180(8):2401-8.
  149. Kendirci HNP, Aycan Z, Sağsak E, Keskin M, Cetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015;45(4):745-50.
  150. Özer Y, Anık A, Sayılı U, Tercan U, Deveci Sevim R, Güneş S, et al. High frequency of transient congenital hypothyroidism among infants referred for suspected congenital hypothyroidism from the Turkish National screening program: thyroxine dose may guide the prediction of transients. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(9):2213-24.
  151. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(2):278-85.
  152. Ulusoy C, Kırmızıbekmez H, Dursun F. Differentiating transient and permanent congenital hypothyroidism: predictive clues from Istanbul, Türkiye. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2025(0).
  153. 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.

154. Gwag SH, Park KH, Kang E, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH. Predicting variables associated with diagnostic reevaluation of transient congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;30(3):127-34.
155. Asena M, Demiral M, Unal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek MN. Validity of Six Month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):275-80.
156. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(4):529-37.
157. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, et al. Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):45-51.
158. Donbaloğlu Z, Çetinkaya S, Aycan Z, Karacan Küçükali G, Şakar M, Savaş-Erdeve Ş. Evaluation of permanent and transient congenital hypothyroidism in cases referred from National Neonatal Screening Program. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(8):1431-8.
159. Li WI, Chan TK, Ng KK, Kung BT. Predictive value of technetium-99m sodium pertechnetate thyroid scintigraphy in determining the permanence of congenital hypothyroidism. *J Clin Imaging Sci.* 2025;15:3.
160. Ackah SA, Eugster EA, Nebesio TD, Santos R, Jennings SG, Eckert GJ, et al. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism: Does Thyroid Volume Tell the Tale? *Endocr Pract.* 2025;31(9):1089-94.
161. Jo HY, Yang EH, Kim YM, Choi SH, Park KH, Yoo HW, et al. Incidence of congenital hypothyroidism by gestational age: a retrospective observational study. *J Yeungnam Med Sci.* 2023;40(1):30-6.
162. July O'Brien K, Ceremsak JJ, Gallant JN, Ma C, Morris EA, Grace MR, et al. A Large Thyroid Goiter in a Newborn With Congenital Hypothyroidism: Timeline for Decrease in Size of Thyroid. *Ear Nose Throat J.* 2025;104(2\_suppl):236s-40s.
163. Calcaterra V, Lamberti R, Viggiano C, Gatto S, Spaccini L, Lista G, et al. Neonatal Dyshormonogenetic Goiter with Hypothyroidism Associated with Novel Mutations in Thyroglobulin and SLC26A4 Gene. *Pediatr Rep.* 2021;13(2):210-5.
164. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):453.
165. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Translational Pediatrics.* 2017;6(4):349-58.
166. 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.

167. Dündar İ, Büyükavcı MA, Çiftçi N. Etiological, clinical, and laboratory evaluation of congenital hypothyroidism and determination of levothyroxine (LT4) dose at treatment interruption in differentiating permanent vs. transient patients. *Turk J Med Sci.* 2022;52(6):1863-71.
168. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):557-62.
169. Razavi Z, Yavarikia A, Torabian S. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. *Oman Med J.* 2012;27(5):364-7.
170. 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.* 2009;154(2):263-6.
171. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2005;15(2):165-9.
172. El Kholy M, Fahmi ME, Nassar AE, Selim S, Elsedfy HH. Prevalence of minor musculoskeletal anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68(6):272-5.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

#### KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
04.02.2025	2025/04	2025/04-36
Araştırma Numarası : SBA 25/079		Değerlendirme Tarihi : 04.02.2025

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Öğr. Üyesi Yağmur ÜNSAL ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Çağla Bengü VURAL'ın uzmanlık tezi olan, SBA 25/079 kayıt numaralı **“Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alarak İzlemlen Kalıcı ve Geçici Konjenital Hipotiroidi Tanımlanan Olguların Retrospektif Değerlendirmesi”** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 25 Aralık 2006 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 05 Şubat 2025 – 05 Aralık 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Ayşe Nurten AKARSU Kurul Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi	Prof. Dr. Yavuz AYHAN Kurul Üyesi
<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Nazmiye Ebru ORTAÇ ERSOY Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Gözde GİRGİN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Tolga ÇAKMAK Kurul Üyesi	Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi
Doç. Dr. Burcu ERSÖZ ALAN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Meral ÜNER Kurul Üyesi