

# Doğumsal Hipotiroidi ile Ebeveyn Yaşı İlişkisi

## The Relation Between Congenital Hypothyroidism and Parental Age

Hale TUHAN<sup>1</sup>, Erdem ERKOYUN<sup>2</sup>, Sezer ACAR<sup>1</sup>, Ayhan ABACI<sup>1</sup>, Ece BÖBER<sup>1</sup>, Korcan DEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, tiroid disgenezisi ile ebeveyn yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde yaşları 0-17.9 arasında değişen, tiroid disgenezisi tanısı ile takip edilen 105 hastanın verileri incelendi. Hastaların ve ebeveynlerinin yaşı, cinsiyeti, anne-baba arasındaki akrabalık durumu, ailede doğumsal hipotiroidi öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hasta gruplarındaki doğum tarihleri dikkate alınarak ve doğum tarihleri eşleştirilerek her bir hastaya altı sağlıklı çocuk olacak şekilde kontrol grubu oluşturuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya 105 tiroid disgenezisi tanı olgu (56 kız, %53.3) ve 630 kontrol dahil edildi. Elli olguda (%47.6) hipoplazi, 26 olguda (%24.8) ektopi, 20 olguda (%19.0) aplazi, 9 olguda (%8.6) hemigenezi saptandı. Tiroid disgenezili olguların anne yaşları ortalaması  $27.87 \pm 5.36$  yıldır, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Anne yaş grupları yüzdeleri karşılaştırıldığında 28-31 yaş grubunda ve 32 ve üzeri yaş grubunda tiroid disgenezili bebek sahibi olma riski yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, tiroid disgenezisi tanı olgularda anne yaşının sağlıklı kontrollere göre daha ileri olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Doğumsal hipotiroidi, Tiroid disgenezisi, Ebeveyn yaşı

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the relationship between thyroid dysgenesis and parental age.

**Material and Methods:** A total of 105 patients with thyroid dysgenesis who were between 0-17.9 years of age were studied. The age of the patients and their parents, gender, parental consanguinity, family history of congenital hypothyroidism, clinical and laboratory findings were recorded. Control group consist of six healthy children for each patient, considering their birth dates.

**Results:** A total of 105 patients (56 females, 53.3%) with thyroid dysgenesis and 630 controls were included in the study. Hypoplasia was detected in 50 cases (46.6%), ectopia in 26 cases (24.8%), aplasia in 20 cases (19.0%) and hemigenesis in 9 cases (8.6%). The mean maternal age of the patients with thyroid dysgenesis was  $27.87 \pm 5.36$  years, which is significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). There was an increased risk of having a baby with thyroid dysgenesis in the 28-31 years and  $> 32$  years age groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study showed that maternal age was higher in the patients with thyroid dysgenesis than in the control group.

**Key Words:** Congenital hypothyroidism, Thyroid dysgenesis, Parental age

### GİRİŞ

Doğumsal hipotiroidi (DH) 2000-4000 canlı doğumda bir görülür ve kalıcı ve geçici olmak üzere iki ana gruba ayrılır (1,2). Kalıcı DH ise, primer DH ve santral DH olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Primer DH tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları (tiroid

disgenezisi), tiroid hormon üretimindeki bozukluklar ve TSH bağlanması veya sinyal iletimindeki bozukluklardan kaynaklanır (1).

Tiroid disgenezisi (TD) primer kalıcı DH'nin en sık görülen şeklidir. Doğumsal hipotiroidinin en sık nedeni TD olarak bilinse

de, farklı araştırmalara göre primer kalıcı DH'nin %20-80'inden tiroid disgenezi sorumludur (3-5). Sıklığı yaklaşık 1/4500'dir ve kızlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,6). Tiroid disgenezisinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalar, DH'li olguların anne ve babalarında akraba evliliği oranlarının yüksek olduğunu ve akraba evliliğinin DH için risk faktörü olduğunu göstermektedir (7-9). Embriyogenez, migrasyon, diferansiyasyon ya da organogenez sırasında meydana gelen bozukluklar TD'ne neden olabilir. Tiroid organogenezinde ve/veya migrasyonunda rol oynayan çeşitli genlerde (PAX8, FOXE-1, NKX2.1, NKX2.5, GLIS3, SLC26A4 ve TSHR) meydana gelen mutasyonlar TD etiolojisinde yer almaktadır (10-13). Tiroid disgenezi tanıli olguların sadece %2'sinde genetik bir neden tanımlanmıştır (14,15). Çalışmalar sadece germline kalıtılan ekzon düzeyindeki değişikliklerin TD açısından yeterli olmadığı, epigenetik değişikliklerin altta yatan sebep olabileceğini göstermiştir (16,17). Benzer şekilde, monozigot ikizlerin her ikisinde de TD bulunma oranının sadece %8 olması, etiolojideki genetik değişikliğin embriyogenezin monozigot ikizlenme aşamasından sonraki dönemlerde ortaya çıkan somatik mutasyonlar olduğunu düşündürmektedir (18). Bugüne kadar yapılan üç çalışmada TD tanısı alan olgularda ileri anne yaşı saptanmıştır (9,19,20). Çalışmamızda ebeveyn yaşı ile TD arasındaki ilişkiyi daha önce yapılan araştırmalardan farklı olarak, hasta ve kontrol olguların doğum yıllarını eşleştirerek değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1998-2016 yılları arasında DH tanısı alan, yaşları 0-17.9 yıl arasında değişen ve dosya kayıtları düzenli olan 213 hastanın verileri geriye yönelik incelendi. Hastaların doğum haftaları (term, preterm), doğum ağırlıkları, anne-baba arasındaki akrabalık durumları kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri için biyokimya laboratuvarının ölçüm yönteminin alt ve üst sınır değerleri normal referans aralık olarak kabul edildi. Referans aralığa göre 1) Düşük serbest tiroksin (sT4) ve yüksek tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyine sahip olgular, 2) Normal sT4 ile TSH > 10 uIU/L olan olgular, 3) Yenidoğan dönemi dışında, normal sT4 ile TSH: 6-10 uIU/L aralığında olup 2 hafta sonraki kontrollerinde TSH > 6 uIU/L olan olgular, DH tanısı aldı (4, 21). Tiroid hacmi tiroid USG ile değerlendirildi, genişlik x uzunluk x derinlik x 0.523 formülü ile hesaplandı ve yaşıya göre - 2 SDS'nin altındaki değerler hipoplazi olarak kabul edildi (22,23). Anormal tiroid fonksiyon testi ile beraber tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisi normal olan olgular dishormonogenez tanısı alırken agenezi, hemiagenezi, ektopi ve hipoplazi bulunan olgular TD tanısı aldı. Çalışmamızda TD tanısı alan 105 DH'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı yaşları, cinsiyeti, hasta doğduğundaki anne-baba yaşları, ailede tiroid hastalığı öyküsü, tiroid hormon düzeyleri, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi bulguları kaydedildi. Dosya kayıtlarında yeterli veri bulunmayan olgular, tiroid dishomonogenezisi tanısı alan olgular, sendromik olgular ve geçici DH tanıli olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada genel pediatri polikliniğine başvuran ve herhangi bir kronik hastalığı ve sendromik bulgusu olmayan hastalar kontrol grubu olarak alındı. Hasta, kontrol ve ebeveyn yaşları, tam doğum tarihleri baz alınarak hesaplandı. Kontrol grubu, hasta grubundaki olguların doğum tarihleri (yıl) eşleştirilerek her bir hasta için altı sağlıklı çocuk dahil edilecek şekilde oluşturuldu.

Olguların anne yaşları küçükten büyüğe yüzdelik dilimlere göre, grup 1; < 25 persentil (22 yaş ve altı), grup 2; 25-50 persentil (23-27 yaş), grup 3; 51-75 persentil (28-31 yaş), grup 4; > 76 persentil (32 ve üzeri yaş) grupları olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Bir araştırmada TD olan annelerin 30 yaş ve üzerinde olma riski kontrollere göre 3.2 kat daha yüksek bulunmuştur (19). Türkiye'de 30 yaş ve üzerinde doğum yapan anneler tüm annelerin %36.3'ünü oluşturmaktadır (24). Buna göre %95 güven düzeyi, %80 güçle, bir olguya altı kontrol olacak biçimde en az örnek büyüklüğü hesaplandığında 27 olgu, 162 kontrolün araştırmaya alınması gerektiği hesaplanmıştır (Open Epi, V 3.01).

Bu çalışma için girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Onay tarihi: 28.01.2016, karar no:2016/03-21).

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SS) ve ortanca [çeyrekler arası aralık (ÇA)] olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student T testi, homojen dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Alfa yanılma düzeyi 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Anne yaşının DH varlığına etkisinin değerlendirilmesinde tek değişkenli lojistik regresyon modelinden yararlanıldı. Lojistik regresyon modelinde Grup 2 anne yaş grubu referans grup olarak seçildi.

## BULGULAR

Çalışmaya, 56'sı (%53.3) kız, 49'u (%46.7) erkek olmak üzere 105 TD tanıli olgu dahil edildi. Altı hastada (%5.7) düşük doğum ağırlığı, 17 hastada (%16.2) preterm doğum öyküsü saptandı. On olguda (% 9.5) akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Üç hastanın (%2.8) birinci derece akrabalarında TD öyküsü bulunmaktaydı. Ortalama tanı ve tedavi yaşı 0.89±2.13 yıl [ortanca: 0.08 (0.02) yıl] olarak saptandı. Ortalama sT4: 0.94±0.93 ng/dL [ortanca: 0.86 (0.67) ng/dL], TSH:79.85±112.72 µIU/mL [ortanca: 57.00 (89.15) µIU/mL] saptandı. Tanı anında 50 (%47.61) olguda tiroid sintigrafisi, 78 (%74.28) olguda tiroid ultrasonografisi tetkikleri yapılmıştı. Elli olguda (%47.6) hipoplazi, 26 olguda (%24.8) ektopi, 20 olguda (%19.0) aplazi, 9 olguda (%8.6) hemiagenezi saptandı.

**Tablo I:** Anne yaşı dağılımının tiroid disgenezili olgu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması<sup>a</sup>.

	Olgu (n=105)	Kontrol (n=630)
Grup 1 ( $\leq 22$ yaş)	21 (%20)	132 (%20.7)
Grup 2 (23-27 yaş)	24 (%22.8)	242 (%37.9)
Grup 3 (28-31 yaş)	36 (%34.4)	146 (%22.8)
Grup 4 ( $\geq 32$ yaş)	24 (%22.8)	119 (%18.6)

<sup>a</sup>:  $p=0.010$ **Tablo II:** Grup 2, 3 ve 4'ün Grup 1'e göre tiroid disgenezili bebek sahip olma riskini karşılaştırılması.

	Odds oranı	Güven aralığı	p
Grup 1 ( $\leq 22$ yaş)	1.604	0.860 – 2.991	0.137
Grup 2 (23-27 yaş) <sup>a</sup>	-	-	-
Grup 3 (28-31 yaş)	2.486	1.426 – 4.334	0.001
Grup 4 ( $\geq 32$ yaş)	2.033	1.108 - 3,731	0.021

<sup>a</sup>: referans kategori

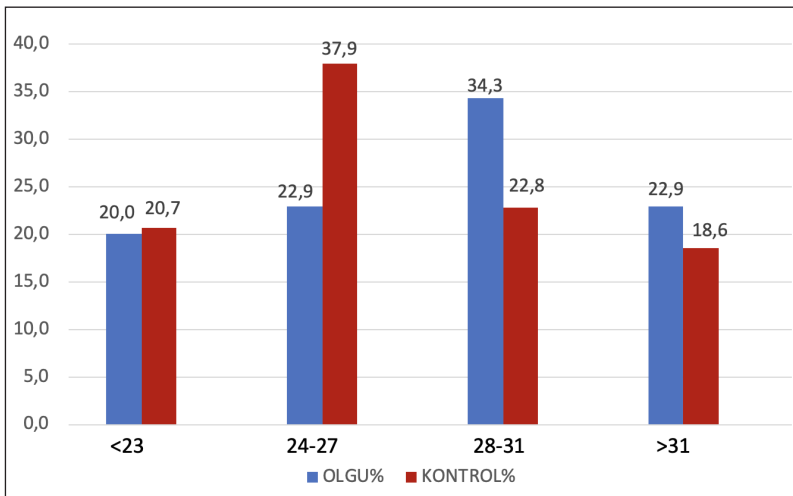
Tiroid disgenezisi tanılı olguların anne yaşları ortalaması  $27.87 \pm 5.36$  yıl [ortanca: 28 (7.76) yıl], kontrol grubu anne yaşları ortalaması  $26.87 \pm 5.22$  yıl [ortanca: 26.00 (7.00) yıl]'dı, olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında olguların anne yaşları istatistiksel önemli olarak daha yüksek saptandı ( $p= 0,032$ ). Tiroid disgenezisi tanılı olguların baba yaşları ortalaması;  $31.81 \pm 6.12$  yıl [ortanca: 31.00 (8.00) yıl], kontrol grubu baba yaşları ortalaması;  $30.88 \pm 5.88$  yıl [ortanca: 30.00 (7.00) yıl]'dı, olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel önemli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Anne yaş grupları arasında TD'li bebek sahibi olma oranı anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.010$ ) (Tablo I) (Şekil 1). Anne yaş grupları yüzdeleri karşılaştırıldığında 28-31 yaş grubunda ve 32 ve üzeri yaş grubunda TD'li bebek sahibi olma riski 23-27 yaş grubuna göre; sırasıyla 2.486 [%95 Güven Aralığı (GA): 1.426 – 4.334] ve 2.033 (%95 GA: 1.108 – 3.731) kat daha yüksekti. Yirmi iki yaş ve altı grubunda ise 23-27 yaş grubuna göre anlamlı risk farkı izlenmedi [Odds oranı (OR): 1.604, %95 GA: 0.860 – 2.991] (Tablo II).

## TARTIŞMA

Doğumsal hipotiroidi için yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması ile tüm dünyada DH'nin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlamıştır. Doğumsal hipotiroidi genellikle kızlarda daha fazla sıklıkta bildirilmiş olup, çalışmamızda kız erkek oranı 1.1/1 saptanmıştır (1,2). Yapılan çalışmalar DH'li olguların anne ve babalarında akraba evliliği oranlarının yüksek olduğunu ve akraba evliliğinin DH için risk faktörü olduğunu göstermektedir (7, 8). Kırmızıpekmez ve ark. (9) yaptığı bir çalışmada TD'li çocuklarda anne baba akrabalığı oranı %29.5 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda hastaların %9.5'inde akraba evliliği öyküsü mevcuttu, bu durum olgularımızın etiolojisinde ek faktörlerin bulunduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızdaki düşük doğum ağırlığı (%5.7) ve preterm doğum öyküsü (%16.2) literatür ile benzer oranlardaydı (9).

Tiroid disgenezili olgularda agenezi, hipoplazi, hemiagenezi ve ektopik farklı oranlarda bildirilmiştir. Ektopik tiroid dokusu DH

**Şekil 1:** Olgu ve kontrollerin annelerinin yaş gruplarına göre dağılımları

neden olabilmekle beraber asemptomatik olgularda rastlantısal olarak da saptanabilmektedir. Bazı çalışmalarda ektopik tiroid dokusunun etiolojide en sık neden olduğu bildirilmiş olmakla beraber, bazı diğer çalışmalarda olguların yarısından fazlasında hipoplazi-aplazi bildirilmiştir (2,21,25). Çalışmamızda hipoplazi-aplazi ektopik tiroid durumundan daha sık saptanmıştır. Ülkemizde yapılan iki çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak hipoplazi-aplazi tanısı TD tanılı olguların çoğunluğunu oluşturmuştur (9, 14).

Castanet ve ark. (15) yaptığı çalışmada tüm tiroid disgenezilerinin %2'sinde genetik bir neden tanımlanmıştır. Tiroid disgenezisi bazı etnik gruplarda (hispanik) daha sık (1:1785) olarak tanımlanmıştır (26). Ayrıca Down Sendromlu bebeklerde de insidansının arttığı bilinmektedir (27). Cebeci ve ark.'ın (28) yaptığı bir çalışmada 62 Down Sendromlu bebekten 41'ine (%66.1) DH tanısı konmuştur. Aynı çalışmada DH tanısı alan olguların %95'inde tiroid hipoplazisi bildirilmiştir. Bir çalışmada ise DH'li bebeklerin birinci derece akrabalarının %7.9'unda tiroidin gelişimsel anomalisi olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak hastalarımızın %2.8'inin birinci derece akrabalarında TD saptanmıştır.

Tiroid disgenezisi tanılı hasta ve kontrol grubu olgularının literatürde ilk defa doğum tarihine göre eşleştirildiği çalışmamızda, anne yaşı daha yüksek olan çocukların TD'ye bağlı DH riskinin daha anne yaşı daha küçük çocuklara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda 28 yaş ve üzerindeki anne yaşlarının TD tanılı bebek sahip olma riskini anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir. İleri anne yaşı çeşitli çalışmalarda kromozomal bozukluk, hematolojik malignite, üriner sistem anomalileri ile ilişkilendirilse de TD tanılı bebek sahibi olma ile ileri anne yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır (30, 31). Epigenetik değişiklikler, erken somatik mutasyonlar ya da plasental düşük kan akımı, düşük oksijenlenme gibi tiroid gelişiminin sorumlularının genlerin kaskadını olumsuz etkilenen postzigotik olaylar TD etiolojisindeki potansiyel mekanizmalar olarak belirtilmiştir (16, 27). Bununla beraber, literatürde ileri anne yaşının epigenetik değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (32). Literatür tarandığında, bizim çalışmamızda benzer yapılan iki çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak TD tanılı olgularda ileri anne yaşı saptanmıştır (9, 19). Yapılan bir diğer çalışmada ise 40 yaş ve üzeri annelerde DH tanılı çocuk sahibi olma riskinin hafifçe arttığı belirtilmiş fakat bu bulgu istatistiksel önemli saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada sadece TD tanılı olgular değil, tiroid dishomogeneze tanısı alan olgular da çalışmaya dahil edilmiştir (20). Çalışmamız TD tanılı olgularda ileri anne yaşı saptanan hasta ve kontrol eşleştirmeli ilk çalışmadır. Çalışmamızda TD tanılı olguların baba yaşları ile kontrol grubun baba yaşları literatür ile uyumlu olarak benzer saptanmıştır (19).

Araştırmanın güçlü yanı 18 yıl gibi uzun bir sürede bir klinikte izlenen tüm DH olgularını araştırmaya almış olmasıdır. Araştırmaya kontrol seçiminde yaşa göre eşleştirme yapıldığı için seçime dayalı yanlılıktan kaçınılmıştır. Kontrol grubundaki olguların doğumdaki anne yaşı dışındaki özelliklerine göre düzeltilme

yapılmamış olmasının, doğumdaki anne yaşının etkisinin yüksek bulunmuş olmasına neden olabileceği düşünülebilir. Ancak etiolojide bu açıdan düzeltilmesi gerekebilecek tek faktör olan akraba evliliği, hasta grubumuzda, ülkemiz geneli ve diğer çalışmalara göre düşük olduğundan önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, TD tanılı olgularda anne yaşının sağlıklı kontrollere göre daha ileri olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, etiopatogenezi halen tam belirlenmemiş olan TD olgularında ileri anne yaşının da rol oynadığını göstermektedir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2959-67.
2. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
3. 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;16:11-6.
4. Tuhan H, Abaci A, Cicek G, Anik A, Catti G, Demir K, et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:133-8.
5. Unuvar T, Demir K, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:170-3.
6. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* 2010;47:757-60.
7. Keshavarzian E, Valipoor AA, Maracy MR. The incidence of congenital hypothyroidism and its determinants from 2012 to 2014 in Shadegan, Iran: a case-control study. *Epidemiol Health* 2016;38:e2016021.
8. Khammaria M, Siakhulak FR, Ansari H, Peyvand M. Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. *Electron Physician* 2018;10:6286-91.
9. Kirmizibekmez H, Guven A, Yildiz M, Cebeci AN, Dursun F. Developmental defects of the thyroid gland: relationship with advanced maternal age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:72-5.

10. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:671-7.
11. Kuhnen P, Turan S, Frohler S, Guran T, Abali S, Biebermann H, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E169-76.
12. Long W, Lu G, Zhou W, Yang Y, Zhang B, Zhou H, et al. Targeted next-generation sequencing of thirteen causative genes in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2018;65:1019-28.
13. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
14. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tutunculer F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars* 2017;52:85-91.
15. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000;343:441-2.
16. Abu-Khudir R, Magne F, Chanoine JP, Deal C, Van Vliet G, Deladoey J. Role for tissue-dependent methylation differences in the expression of FOXE1 in nontumoral thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1120-9.
17. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, Libert F, Chanoine JP, Vassart G, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS One* 2010;5:e13420.
18. Magne F, Serpa R, Van Vliet G, Samuels ME, Deladoey J. Somatic mutations are not observed by exome sequencing of lymphocyte DNA from monozygotic twins discordant for congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Horm Res Paediatr* 2015;83:79-85.
19. Dayal D, Sindhuja L, Bhattacharya A, Bharti B. Advanced maternal age in Indian children with thyroid dysgenesis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:59-62.
20. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005;153:765-73.
21. 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;7:278-85.
22. Aydinler O, Karakoc Aydinler E, Akpınar I, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:98-101.
23. Mutlu M, Karaguzel G, Aliyazicioglu Y, Eyupoglu 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;25:120-4.
24. Enstitüsü HNE. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf). 2014.
25. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Turkmen C, Darendeliler F, Bas F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:464-8.
26. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoey J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011;21:13-8.
27. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069-71.
28. Cebeci AN, Guven A, Yildiz M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:116-20.
29. Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575-80.
30. Lu Y, Ma H, Sullivan-Halley J, Henderson KD, Chang ET, Clarke CA, et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among female teachers in California. *Am J Epidemiol* 2010;171:1262-9.
31. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *Urology* 2011;78:1156-61.
32. Liang X, Ma J, Schatten H, Sun Q. Epigenetic changes associated with oocyte aging. *Sci China Life Sci* 2012;55:670-6.