

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

EKİM 2000-OCAK 2007 TARİHLERİ ARASINDA
HASTANEMİZDE DOĞAN YENİDOĞANLARDA YAPILAN
TSH TARAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya (ACAR) TEPE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Peyami CİNAZ

Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

ANKARA- 2007

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DIT	: Diiyodotirozin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HNF-3	: Hepatosit nükleer faktör 3
HOX-A3	: Homeobox A3
HOX-B3	: Homeobox B3
ICMA	: İmmünokemiluminometrik assay
Ig G	: İmmünglobulin G
IRMA	: İmmünoradyometrik assay
KH	: Konjenital hipotiroidi
L-T4	: Levotiroksin
MDI-I	: Monodeiyodinaz tip 1
MDI-II	: Monodeiyodinaz tip 2
MDI-III	: Monodeiyodinaz tip 3
MIT	: Monoiyodotirozin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NIS	: Na ⁺ / I symporter
PAX8	: Paired box gene 8
rT3	: Reverse triiyodotironin
RIA	: Radyoimmünoassay
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart sapma
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
Tg	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktörü 1
TTF-2	: Tiroid transkripsiyon faktörü 2
TRα1	: Tiroid hormon reseptörü alfa1 alt birimi
TRα2	: Tiroid hormon reseptörü alfa2 alt birimi
TRβ1	: Tiroid hormon reseptörü beta1 alt birimi
TRβ2	: Tiroid hormon reseptörü beta2 alt birimi
TT4	: Total tiroksin
USG	: Ultrasonografi

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	3
TİROİD BEZİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN GENETİK MEKANİZMALAR	3
TİROİD BEZİNİN FETAL AKTİVASYONU VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	5
TİROİD BEZİNDE TİROİD HORMONLARININ SENTEZ BASAMAKLARI	7
TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ VE TAŞINMASI.....	11
YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI	11
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	13
ETYOLOJİ.....	13
KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM NEDENLERİ.....	15
I. KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM	15
II. GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI	17
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ KLİNİK BULGULARI.....	19
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI	20
KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMASI.....	22
TARAMA METODLARI.....	23
PRİMER TSH ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN T4 ÖLÇÜM METODU	23
PRİMER T4 ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN TSH ÖLÇÜM METODU	24
T4 ve TSH'NİN BİRLİKTE ÖLÇÜMÜ.....	25
ÖRNEK TOPLAMA	25
TEST SONUÇLARI.....	28
DÜŞÜK T4 VE YÜKSELMİŞ TSH DEĞERLERİ OLAN YENİDOĞANLARDA KLİNİK YAKLAŞIM	29
TEDAVİ VE TAKİP	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA	44
SONUÇ.....	49
ÖZET	50
KAYNAKLAR	51

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidizm (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur. KH tiroid bezinin gelişimi veya tiroid hormon biyosentezinin doğuştan gelen bozukluklarından kaynaklanır. Nadiren hipofizer yetmezliklere bağlı gelişebilir. İyot eksikliği, iyot fazlalığı, anneden bebeğe geçen tiroid stimulan hormon (TSH) blokan antikolar, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ise geçici hipotiroidiye neden olur (59).

Tiroid hormonları başta santral sinir sistemi olmak üzere tüm doku ve organların gelişiminde görev almaktadır. Tanısı konulmamış hipotiroidilerde büyüme ve gelişmede yavaşlama, kemik gelişiminde gecikme ve zeka geriliği kaçınılmazdır. KH'nin en önemli komplikasyonu olan zeka geriliği erken tanı ve tedavi ile önlenabilir.

Toplumda sık rastlanan bir hastalık olması, kesin tanıya ulaşılabilmesi, önlenabilir zeka geriliğinin en sık görülen nedeni olması, tarama testinin basit ve ucuz olması, tedavisinin kolay ve ucuz olması nedeniyle KH tarama programı tüm yenidoğanlarda uygulanmaktadır (69).

Konjenital hipotiroidi tarama programı ilk kez 1974'de Kanada ve ABD'de başlatılmıştır. Günümüzde Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Japonya, Avustralya, Doğu Avrupa'nın bölümleri, Asya, Güney Amerika ve Orta Amerika'nın bazı bölümlerinde yapılmaktadır(67). Ancak ülkemizde bugüne kadar ulusal düzeyde KH taraması yapılamamış olmakla beraber Ocak 2007 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan TSH tarama programı başlatılmıştır.

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 2000- Ocak 2007 tarihleri arasında doğan yenidoğanlardan 3-5.günlerde alınan topuk kanlarından Çocuk Endokrinoloji Araştırma laboratuvarında çalışılan TSH sonuçları değerlendirildi.

Çalışmanın amacı; yenidoğan TSH tarama sonuçlarının değerlendirilerek, kalıcı ve geçici hipotiroidi sıklığını, geri çağırma oranını belirlemektir. Ayrıca çalışmamızda TSH için kabul edilen eşik değerin tanı için yeterliliği yeniden değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Tiroid bezi taslağı gebeliğin 16-17. günlerinde dilin ön ve arka taslakları arasında ağız boşluğu tabanını döşeyen endoderm yaprağının kaudal yönde gelişen bir divertikülünden oluşur. Tiroidin santral bölümünü oluşturan bu divertikül kaudal yöne ilerleyerek hamileliğin 7. haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki normal lokalizasyonuna yerleşir ve 8-9. haftalara kadar istmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır (38,46). Lateral bölümler santral bölüm ile hemen hemen aynı zamanda embriyonun 4-5. farengeal poşlarının ‘ultimobrankial’ kısımlarından gelişir. Tiroid normal lokalizasyonuna ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitel hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına kadar kaybolur. Tiroidin köken aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinde küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (46,66).

Embriyogenezisin bozukluğu tiroidin tam veya kısmi yokluğuna yol açar. Gelişmekte olan tiroid dokusunun göç yolunda oluşacak bir değişiklik ektopiye sebep olabilir (66).

TİROİD BEZİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN GENETİK MEKANİZMALAR

Tiroid bezinin gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal lokalizasyonunda yerleşmesinden bir dizi gen sorumludur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOXA-3/HOXB-3, NKX-2.5) tiroide özel olmadığı halde, tiroid bezinin gelişiminde rol oynar. En az 3 ‘homeobox’ geni tiroid bezinin gelişimini programlamada görev alır. Folliküler hücre fonksiyonları, normal tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz

(TPO) ve TSH reseptör aktiviteleri için bu üç genin fonksiyonuna gerek duyulur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörleri tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), tiroid transkripsiyon faktörü 2 (TTF-2) ve PAX-8'dir.

TTF-1 tiroid, akciğer, beyinde; TTF-2 tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde; PAX-8 tiroid ve böbrekte eksprese olur. Ayrıca NKX-2.5, TTF-1'in düzenlenmesinde, HOX-A3 ve HOX-B3 ise TTF-1 ve PAX-8'in ekspresyonunda önemli roller üstlenir (40).

Farelerde yapılan çalışmalarda; TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 gen fonksiyonları durdurulmuş farelerde tiroid tomurcuğunun oluştuğu fakat farenks tabanından normal yerleşimine inmediği gösterilmiştir (27). Sadece TTF-1 ve PAX-8 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ise tiroid tomurcuğunun gelişerek migrasyona başladığı ancak erken dönemde regresyona uğradığı saptanmıştır (27). Bu bulgularla TTF-2 geninin tiroidin normal anatomik bölgesine yerleşiminde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

TTF-1 geni kromozom 14q12-13.3 lokalizasyonunda yer alır. TTF-1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır akciğer hipoplazisi ve solunum yetmezliği, tiroid ve hipofiz bezi aplazisi ve ağır nörolojik defektler gösterilmiştir (48). Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu olan insanlarda KH ve ağır solunum güçlüğü sendromu tanımlanmıştır (26,45).

TTF-2 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır. TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde tiroid agenezi ve ektopik tiroid tanımlanmıştır (41). Diğer bir çalışmada TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır yarı damak olduğu ve doğum sonrası 48. saatte olduğu rapor edilmiş. Bu farelerde tiroid bezi normal yerleşiminde bulunamamıştır (23). Homozigot TTF-2 gen mutasyonu tanımlanan iki kardeş ise tiroid disgenezi, yarı damak ve koanal atrezi gösterilmiştir (14).

PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. PAX-8 geni durdurulmuş farelerde tiroid hipoplazisi ve renal anomaliler tanımlanmıştır. Bugüne kadar

insanlarda homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir. Ancak heterozigot olan üç hastada farelerdeki benzer tiroid hipoplazisi ve renal agenezi bildirilmiştir (20,55).

PAX-8 gen mutasyonu sonucu tiroid folliküler yapının tamamen kaybolduğu, sadece kalsitonin salgılayan parafolliküler hücrelerin korunduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında; TTF-1 ve TTF-2 genleri hem folliküler hem parafolliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu iken, PAX-8'in sadece folliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya çıkarılmaktadır (40).

TİROİD BEZİNİN FETAL AKTİVASYONU VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fetal tiroid bezinin aktivitesi genellikle gestasyonel 8.haftada başlar. Gestasyonun 10.haftasında iyot tutulur ve bunu tirozinin iyodinizasyonu izler. Fetal yaşamın 12.haftasında kolloid oluşumu gerçekleşir. Aynı zamanda fetal hipofiz bezi TSH sekrete etmeye başlar. 1970'lerin başında; gestasyonun ortalarında fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın çalışır hale geldiği ve TRH (tirotropin releasing hormon) salınımının maternal akstan bağımsız olduğu gösterilmiştir (30).

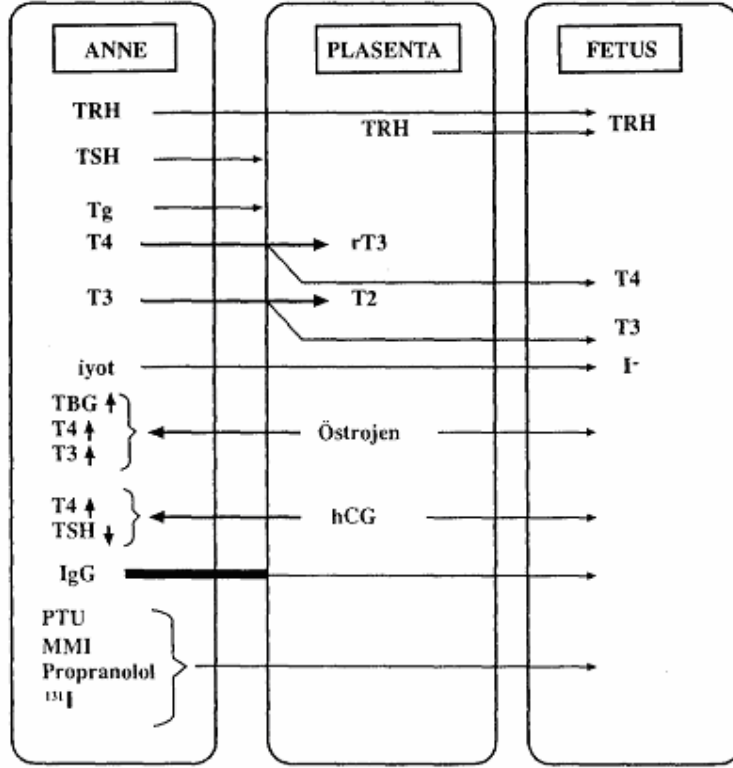
Gebeliğin ortalarında fetal hipotalamusta TRH'nın ölçülebilir düzeyde bulunduğu ve gebeliğin son üç ayında serum TRH düzeyinde belirgin artış olduğu bilinmektedir. TRH plasentada sentezlenmekte birlikte annenin dolaşımındaki TRH'da plasentadan geçebilmektedir. Ancak plasentadan geçen TRH'nın fetusa etkisi çok azdır.

Fetal gelişim plasentaya bağımlıdır. Plasenta substrat teminini, ekskresyon fonksiyonunu sağlar ve çeşitli polipeptid ve steroid hormonları sentezler (40). Plasenta bazı maternal hormonların, substratların ve ilaçların fetusa geçişini sağlayarak fetal tiroid gelişimi, fonksiyonları ve tiroid hormon metabolizması üzerine çok ciddi etkileri vardır. Plasenta TSH'ya geçirgen değildir (62).

Plasentanın Tg geçirgenliği yoktur. Tiroid agenezisi ile doğan ocuklarda Tg tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Konjenital hipotiroidi tanısı konulduktan sonra Tg'ye bakılarak ayırıcı tanıda yararlanılmaya çalışılır. Placenta iyodidin geçişine ise engel oluşturmaz (40).

Normal koşullarda placenta tiroid hormonlarına sınırlı geçirgen özelliktedir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal etkilerden bağımsız çalışır. Bununla beraber fetal hipotiroidi durumunda maternal tiroid hormonlarının fetusa geçişi artar (12).

Placenta tiroid hormon sentezine etkili bazı ilaçların, immunoglobulinlerin (G tipi) geçişini sağlayarak tiroid fonksiyonlarını ciddi olarak etkilemektedir. Örnek olarak aşırı iyodun veya propiltiourasil, metimazol gibi ilaçların placentadan geçerek hipotiroidiye yol açmaları gösterilebilir. Graves hastalığında TSH reseptörlerini aktive eden antikorlar placentadan geçerek fetal ve yenidoğan hipertirodisine yol açabilirler.



Şekil 1. Fetuste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü (40).

TİROİD BEZİNDE TİROİD HORMONLARININ SENTEZ BASAMAKLARI

Tiroid hormon biyosentezini kontrol eden en önemli faktörler iyot ve TSH'dır (40).

İyodun az alımı tiroid hormonlarında yetersiz senteze, TSH düzeyinde artışa ve guatra neden olurken aşırı miktarda iyot alınması da 'Wolff Chaikoff' etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. 'Wolff Chaikoff' etkisi, artmış iyot alımının hidrojen peroksit (H_2O_2) yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısıyla tiroglobulin iyodinasyonunun azalmasıdır (16).

TSH tiroid hormon sentez ve salınımının hemen her basamağında etkisi olan bir hormondur. TSH hücre membranında bulunan G proteini ile birleşerek cAMP'yi uyarması sonucu etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon

biyosentez basamakları aktive olur ve özellikle aktif tiroid hormonu olan T3'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (40).

1. İyodidin aktif olarak tiroid tarafından tutulması ve oksidasyonu

Tiroid hormon oluşumunda ilk aşama iyodun tiroid follikül hücrelerine inorganik iyodid olarak alınması ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşmesidir. Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. İyodidin tiroide transportundan tiroid follikül hücrelerinin bazal membranında yer alan 'Sodyum/İyodid Symporter' (NIS) adı verilen bir protein sorumludur. Tiroid içine alınan iyodid çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için TPO, H₂O₂ ve iyodun bağlanacağı protein olan Tg gereklidir. TPO demir (hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H₂O₂ gereklidir. Bu enzim tiroid hücresinin apikal membranında yer alır.

2. Tiroglobulin sentezi ve metabolizması

Tiroid hücrelerinde tiroglobulin denilen büyük bir glikoprotein sentezlenerek follikül içine salgılanır. Tg'nin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır.

Tiroid fagolizozomlarında hidrolize olmamış az miktarda Tg, salgılanan iyodotironinlerle birlikte dolaşıma geçer. Tg sentezi TSH kontrolü altındadır. Tg'nin kan düzeyi TSH verilince artar, tiroid hormonu tedavisi sırasında azalır. Serum Tg düzeyleri çocuklarda erişkinlere göre yüksektir. Hipotiroidi düşünülen bir çocukta ölçülemeyecek kadar az Tg düzeyleri saptanması tiroid disgenezini ya da Tg sentezinin yapılamadığını düşündürür. Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr

gibi tiroid bezinde hiperaktivite ile giden tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi yüksektir. Tiroid agenezi olan yenidoğanda Tg ölçülemeyecek kadar düşüktür (42).

3.Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu)

Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin ise birleşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur.

4.İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturmaları

Bir MIT ve DIT'nin alanin zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'nin birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme 'coupling' denir. Bu işlem TPO enzimi tarafından katalize edilir. Tg üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oran azalır (40).TPO oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin eşleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar.

5.MIT/DIT, T4 ve T3'nin tiroglobulinden ayrılması ve T3, T4'in dolaşıma verilmesi

Gerekli durumlarda tiroid hormonları kolloid içinden endositoz ile follikül hücrelerinden dolaşıma salınırlar. Apikal bölgeye geçen kolloid damlacıklar lizozomal enzimler ile sindirilerek MIT, DIT, T3 ve T4 serbestleştirilir. T3 ve T4 kapiller dolaşıma verilir.

T3 direkt tiroid bezinde sentezlenmesi dışında tiroid dışı dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu ile de meydana gelir.

İnsan dokularında tiroid hormon deiyodinasyonunu üç enzim katalize eder.

Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) iyodotironin halkalarının iç (5) ve dış (5') halkalarının deiyodinasyonunu katalize edebilen tek enzimdir. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3, 5 monodeiyodinasyonu ile rT3 (reverse triiyodotironin) oluşur. Bu dönüşüm serum T3 düzeyinin büyük kısmından sorumludur. MDI-I aktivitesi insanlarda karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunur (4).

Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) sadece dış halka üzerinde etki gösterir. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. MDI-II özellikle beyin için önemlidir. İnsanlarda tiroid, kalp, beyin, spinal kord, iskelet kası, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur (4).

Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) plasenta, santral sinir sistemi, fetal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. MDI-III T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. rT3 ve T2 inaktif hormonlardır. MDI-III fetal yaşamda yüksek düzeylerde bulunur. Enzimdeki bu yükseklik fetustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumlu tutulmaktadır (37).

6.MIT ve DIT'lerin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması

Deiyodinaz enzimi ile MIT ve DIT sindirilerek iyotları serbestleştirilir. Serbest iyot hücreiçi iyot havuzuna gönderilir (40,58).

TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ VE TAŞINMASI

Tiroid hormonlarının hücre düzeyindeki etkileri hücre çekirdeğinde bulunan özgül nükleer reseptöre bağlanma ile gerçekleşir. Tiroid hormon reseptörleri transkripsiyon faktör ailesindedir. Tiroid hormon reseptörleri 4 alt yapısal birime (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2) ayrılır. TR α reseptör bölgesini kodlayan gen 17. kromozom üzerinde, TR β reseptör bölgesini kodlayan gen ise 3. kromozom üzerindedir (33).

Tiroid hormonlarının major etkileri büyüme ve gelişme üzerinedir. İnfant ve çocuklara özgü olarak beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkileri vardır. Ayrıca oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde etkileri vardır (42).

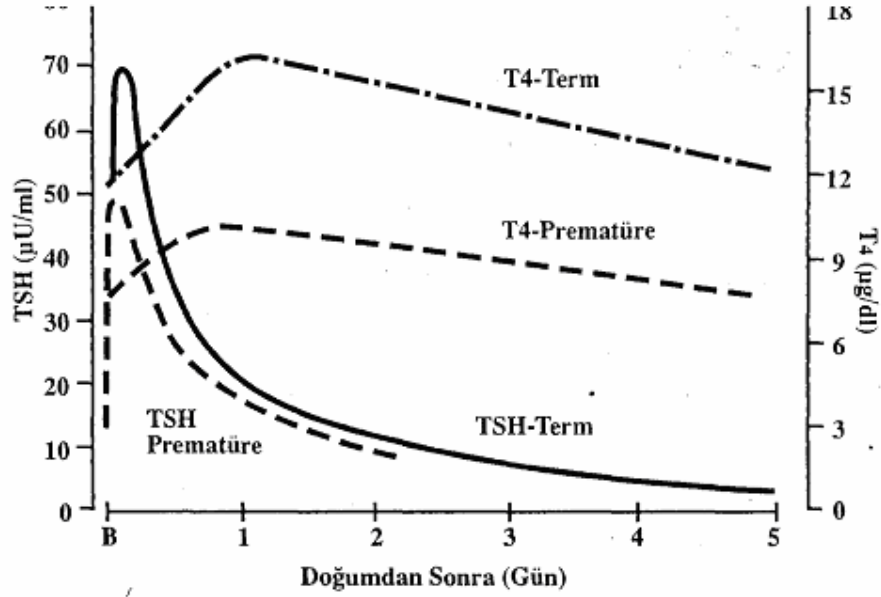
Tiroid hormonları plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanır. En önemli T4 taşıyıcı protein (%70) tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. Diğer taşıyıcı proteinler ise albumin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) (%20)'dir. T3 en çok TBG'ye ve albumine bağlanır. T4'ün % 0,03'ü ve T3'ün % 0,3' ü dolaşımında proteinlere bağlanmamış olarak bulunan serbest hormonlar şeklindedir. Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez (42).

YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Matür yenidoğanda doğumu takiben ilk 30 dakikada TSH belirgin artış yaparak pik oluşturur. İlk 30 dakikada TSH konsantrasyonu 60-70 mU/L'ye ulaşır. TSH'nın pik değerine ulaşmasını takiben ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve bu süre sonunda

TSH'nin değeri 20 mU/L altındadır (6). Artan TSH tiroid bezini uyararak T4 salınımında %50'lik artışa neden olur (6). Serum T3 konsantrasyonu doğumdan sonra ilk 24 saat içinde umbilikal arter değerlerine göre 3-4 kat artar. Hayvan deneylerinde TSH artışının en önemli nedeninin doğum sonrasında çevre ısısının düşük olması olarak gösterilmiştir (17). T3 artışına TSH artışı dışında tip 1 ve tip 2 deiyodinaz aktivitelerinin artışı da katkıda bulunur. Böylece T4'ün tiroid dışı dokularda T3'e dönüşümü artmaktadır. Kahverengi yağ dokusunda tip 2 deiyodinazın aktivitesinde artış ile T3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki T3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (21). Serum rT3 doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Bundan sonra 5. güne kadar normal değerlerine düşer (21).

Prematüre yenidoğanda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam matür olmayışı doğum sonrası adaptasyona yansımaktadır. Prematürelere TRH'nın sentez ve salınımı göreceli olarak azdır. Tiroid bezinin TSH'ya yanıtı henüz olgunlaşmamıştır. T4'ün T3'e deiyodinasyonu düşüktür. Tg düzeyi göreceli olarak düşük bulunur. Prematürelere serum T4 ve sT4 düzeyleri düşüktür. Serum TSH ve T3 düzeyleri normal ile düşük değerler arasındadır (31). Yapılan çalışmalarda serum T4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur (52). Prematüre bebeklerde yaşamın ilk 24 saatinde serum T4 ve T3 düzeylerinde hafif bir yükselme gözlenirse de sıklıkla ilk hafta sürecinde kord kanındaki düzeyin altında bulunur (34,52). Prematüre bebekte term doğan bebeklerin T4 düzeylerine ancak 4- 8 haftada ulaşılır (60).



Şekil 2. Prematüre ve zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 5 gün içinde görülen T4 ve TSH değişimleri (34).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Konjenital hipotiroidi, tiroid hormonlarının doğuştan gelen eksikliğidir. Sıklığı 3500- 4000 doğumda birdir. Hormon eksikliği tiroid bezinin gelişimsel veya fonksiyonel bir kusuruna bağlı ise primer hipotiroidi, hipofizer ve/veya hipotalamik bozukluğa bağlı ise sekonder hipotiroidi olarak sınıflandırılır (42).

ETYOLOJİ

Tüm dünyada genel değerlendirmede KH'nin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Bu durum yeterli iyot profilaksisi ile düzeltilebilmektedir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise KH'nin en sık nedeni tiroid disgenezileridir.

Tablo I. Konjenital Hipotiroidizm Nedenleri (56)

Simflandırma	Yüzde(%)	Sıklık
I-KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM		
A.Primer hipotiroidizm		
1. Tiroid disgenezisi	80	1:4.000
Ektopi		
Hipoplazi		
Aterozis-aplazi		
2. Tiroid dishormonogenezisi	10	1:40.000
TSH direnci		
İyodid tutulum bozukluğu		
Organifikasyon bozuklukları		
Tiroglobulin sentez bozuklukları		
İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları		
B.Santral Hipotiroidizm	5	1:100.000
Hipotalamus,hipofizin malformasyonları		
Genetik bozukluklar		
Ailesel bozukluklar		
İzole TSH eksikliği		
C.Diğer nedenler		
Jeneralize tiroid hormon direnci		
II-GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM	5-10	1:40.000
Antitiroid ilaçlarla tedavi		
Maternal TSH reseptör blokan antikorlar		
İyot eksikliği veya fazlalığı		
İdiyopatik		

KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM NEDENLERİ

I. KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

A. PRİMER HİPOTİROİDİZM

1. Tiroid Disgenezisi

Tiroid disgenezisi, bezin kısmen (hipoplazi) ya da tümüyle (agenezi) gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, tiroid bezinin gelişim yerinden boyundaki normal yerine göçüyle ilgili bozukluklardan da (ektopi) kaynaklanabilir. Disgeneziste kız-erkek oranı 2/1 olup, en sık görülen formu ektopidir. Tiroid disgenezisi ırklar arasında farklı insidanda bulunur. Afrika kökenli amerikalılarda 1/32000 iken Kuzey Amerikada 1/4500 sıklıkta bildirilmektedir (49). Türkiye’de ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde yapılan çalışmada disgenezi sıklığı 1/3517 olarak bulunmuştur (68).

Tiroid disgenezisinin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmakla birlikte henüz nedeni kesin olarak ortaya konmuş değildir (59). Down sendromlu olgularda sıklığı fazladır (35). Genetik neden olarak tiroid bezinde eksprese olan ve tiroid bezi gelişiminde rol oynadığı bilinen transkripsiyon faktörlerini (TTF-1, TTF-2, PAX-8) kodlayan genlerde defekt olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda bu genlerde mutasyon tanımlanmıştır(9,19). Çevresel faktörler olarak maternal otoimmünite suçlanmaktadır. Ancak disgenezili bebeklerin annelerinde tiroid otoantikorlarının daha yüksek oranda pozitif bulunduğuna dair bir bulgu bildirilmemiştir (59).

2. Dishormonogenezis

Anatomik gelişimsel tiroid bezi anomalilerinden sonra ikinci en sık konjenital hipotiroidi nedenidir (% 10-15). Dishormonogenez, tiroid bezinde hormon biyosentezinden sorumlu basamaklardan herhangi birisinde ortaya çıkan bozukluktan kaynaklanır.

Dishormonegeneze yol açan bozukluklar otozomal resesif geçiş göstermektedir. Sadece TSH direnci otozomal dominant geçer. Bunlar iyot yakalama defekti, organifikasyon defekti, tiroglobulin sentezi ve salınım bozukluğu, iyodotirozin deiyodinaz eksikliğidir. Tiroid hormon sentez kusurunda tanımlanan başlıca mutasyonlar TSH reseptör gen mutasyonu, NIS (sodyum/iyodid symporter), TPO ve Tg mutasyonlarıdır. Organifikasyon defektine sağırılığın eşlik ettiği Pendred sendromunda tiroid follikül hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan ve pendrin adı verilen iyot taşıyıcı proteini kodlayan 7q22-31 kromozomu üzerindeki genin mutasyonu tanımlanmıştır (51).

B. SEKONDER HİPOTİROİDİZM

Hipotalamik veya hipofizer kaynaklı TSH eksikliğinden kaynaklanır. KH'li olguların % 5'inden azını oluşturur. İnsidansı 1/100.000 civarındadır. İzole TSH eksikliği olabileceği gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile birlikte de görülebilir. İzole eksikliklerde TSH β alt birimini kodlayan gende, TRH reseptör geninde mutasyonlar moleküler bozukluklar olarak gösterilmiştir. Çoklu hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülen sekonder-terciyer hipotiroidi vakalarının bir kısmında orta hat defektleri (yarık damak, yarık dudak, septum pellucidum ya da korpus kallosum yokluğu) eşlik eder (8). Ayrıca mikropenis, uzamış sarılık, hipoglisemi gibi diğer hormon eksikliklerine bağlı bulgular da görülür.

C. TİROİD HORMON DİRENCİ

Tiroid hormon direnci oldukça nadirdir. Yaşamın daha ileri döneminde tanı alır. Olgular genellikle bulgu vermez. İnsidansı 1/50.000 civarındadır. Çoğu olguda tiroid hormon β alt birimini kodlayan gende mutasyon gösterilmiştir (54).

II. GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

A.Geçici primer hipotiroidizm

Geçici konjenital hipotiroidi, hipotiroidi olgularının %10'unu teşkil etmektedir. Kuzey Amerika'da sıklığı 1/50.000 civarında rapor edilmiştir (53). İyot eksikliği, aşırı iyoda maruz kalma, antitiroid ilaçlar, anneden fetusa geçen antitiroid antikolar saptanan nedenler arasındadır. Annedeki TSH reseptör blokan antikolar bebekten 3-6 ay içinde atıldıktan sonra hipotiroidizm tablosu düzelir (40).

1. İyot Eksikliği ve/veya fazlalığı

İyot eksikliğine bağlı KH olguları endemik iyot eksikliği olan bölgelerden daha sık bildirilmektedir (24).

Prematüre bebekler iyot eksikliği açısından riskli bir gruptur. Tiroid bezinin iyot depoları intrauterin dönemde oluşturulmaktadır. Prematüritenin derecesi arttıkça iyot depolanması azalmaktadır. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matür olmaması nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü de kısıtlıdır. Bu da kolaylıkla hipotiroidi tablosuna yol açmaktadır (65).

Fetal ve yenidoğan dönemi iyot fazlalığına da duyarlıdır. Bu dönemde anneye yada yenidoğana deriden iyotlu antiseptiklerin uygulanması kolayca hipotiroidiye neden olmaktadır (44).

Aşırı miktarda iyot alınması ' Wolff Chaikoff ' etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar (16).

2. Maternal İlaç Kullanımı

Annenin hamilelik ve emzirme döneminde kullandığı bazı ilaçlar geçici yenidoğan hipotiroidisine yol açmaktadır. Bunların başlıcaları antitiroid ilaçlardan propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldür (40).

3. Maternal TSH Reseptör Antikorları

Annedeki Graves hastalığına neden olan TSH reseptörlerini uyaran blokan antikorlarla ortaya çıkan hipotiroidi geçicidir. Anneden geçen bu antikorların 3-6 ayda bebeğin kanından temizlenmesi sonucu düzelir (40).

B. Geçici Hipotiroksinemi

TSH normal iken T4'ün düşük olduğu durumlar hipotiroksinemi olarak adlandırılır. Prematürelde daha sık görülür. Bu olgularda T4 ile tedavinin prognoz üzerine herhangi bir etkisi bilinmemektedir. Prematürelde hipotiroksineminin nedeni hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın immatur olması ve karaciğerden sentezlenen TBG'nin sentezinin düşük olmasıdır. TBG eksikliği 1/8000- 12.000 bebekte görülür. T4 düşük, TSH değerleri normaldir. Tedavi gerektirmemektedir (24).

C. Geçici Hipertirotiropinemi

Geçici hipertirotiropinemi özellikle TSH ölçümü ile yapılan KH yenidoğan tarama programlarında karşılaşılan bir problemdir. Genellikle prematürelde görülmektedir. Etiyolojisi kesin bilinmemektedir. Serum T4 düzeyi normal iken TSH düzeyi yüksektir. TRH testi uygulandığında artmış TSH yanıtı görülür, tiroid sintigrafileri normaldir. Olguların çoğunda yaşamın ilk bir yılı içinde TSH normale döner. Tedavi tartışmalıdır (32).

D. Düşük T3 Sendromu

Matür bebeklere oranla prematüre bebeklerde T3 konsantrasyonu daha düşüktür. Bunun nedeni prematürelde Tip 1 deiyodinaz enziminin matür olmayışı ve bundan dolayı T4'den T3 dönüşümünün kısıtlı olmasıdır. Serum T3'ü iki hafta içerisinde normale gelir (32).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ KLİNİK BULGULARI

Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda klinik bulgu yoktur ya da belirgin değildir. Normalden iri ve genellikle postmatür olurlar. Arka fontanelin 0,5 cm'den büyük olması hipotiroidiyi akla getirmelidir. Gestasyon süresi uzamış olabilir.

Tablo II. Konjenital hipotiroidi klinik bulgularının görülme zamanına göre dağılımı (42).

<i>İlk Haftada Ortaya Çıkabilen Klinik Bulguları</i>	
Emme güçlüğü Soğuk cilt, hipotermi Büyük arka fontanel Geniş fontanel ve sutur açıklığı	
<i>Birinci Ayda Ortaya Çıkabilen Klinik Bulguları</i>	
Uzamış sarılık Hipotoni Cilt kuruluğu Kabızlık Deride mermer görünümü (Kutis marmoratus)	
<i>Daha Sonraki Dönemlerde Klinik Bulguları</i>	
Kaba yüz görünümü	Kaba sesle ağlama
Dil büyüklüğü	Sesli solunum, solunum sıkıntısı
Göbek fıtığı	Kuru kaba deri
Karın gerginliği	Guatr
Uykuya eğilim	Diş çıkmasında gecikme
Kabızlık	Boy büyümesinde gerilik
Motor ve mental gerilik	

Ayrıca hipotiroidili çocukların kardiyolojik değerlendirilmesinde bradikardi, kalpte üfürüm, kardiyomegali ve asemptomatik perikard effüzyonu olabilir. Spastisite, kaba tremor, nistagmus, koordinasyon kusurları, derin tendon reflekslerinde artma, strabismus ve sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklarda gelişebilir (42).

KH'nin klasik bulguları; kalın sesle ağlama, kaba yüz görünümü, fontanelerin geniş olması, ciltte alacalı görünüm, büyük dil, göbek fıtığı, sarılık, el ve ayaklarda soğukluk, kabızlık, hipotoni, emmeme, letarji genellikle zaman içinde gelişir (Tablo II). Bu bulguların erken dönemde ortaya çıkması bebeğin fetal dönemde hipotiroidiye maruz kalmasıyla ilişkilidir. Annede iyot eksikliğinin olması ya da otoimmün tiroidit nedeniyle hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde KH var ve ciddi derecede ise bulgular yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir. Tiroid fonksiyonları normal olan annelerin KH'li bebeklerinde ise bulgular tiroid hormon eksikliğinin derecesine bağlı olarak zaman içinde belirginleşecektir. Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan KH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya çıkarken, hafif dishormonogenez ya da ektopisi olan hastaların bulguları geç çocukluk döneminde görülebilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guatra yönelik incelemeler sırasında konulur (69).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI

KH'nin tanı yöntemi hastalığın yenidoğan döneminde ilk hafta içerisinde tarama programları ile bulgular çıkmadan ve bebek etkilenmeden veya minimal etkilendiği erken dönemde tanı alması ve yerine koyma tedavisinin başlanmasıdır.

KH tanısı T4'ün düşük TSH'nin yüksek olması ile doğrulanır. İntrauterin hipotiroidinin süresi ve şiddetini saptamak amacıyla kemik yaşına bakılır. İlk 3 ayda diz grafisi çekilerek femur alt epifiz çekirdeği ile tibia üst epifiz çekirdeği değerlendirilir.

Yenidoğanda hiç epifiz çekirdeğinin görülmemesi kemik yaşının <36 hafta, femur alt epifiz çekirdeği var ancak tibia üst epifiz çekirdeği yok ise 36-38 hafta, tibia üst epifiz çekirdeği de mevcut ise >38 hafta olarak yorumlanır.

Tiroid hormonları, TSH, kemik yaşı dışında tanıda yapılacak diğer incelemeler:

1. USG ya da sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenmesi
2. Serum tiroglobulin düzeyi
3. İdrarda iyot düzeyi

Tiroid sintigrafisi ile disgenezi ve dishormonogenez ayırt edilebilir. Disgenezili vakaların % 75'inde ektopi söz konusudur ve ektopik bez sintigrafi ile gösterilebilir; ayrıca hipoplazi ve hemiagezezi de saptanabilir. Sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenemediği vakalarda ise tiroid agenezisi, iyot yakalama defekti, iyot fazlalığına bağlı supresyon, TSH reseptör mutasyonu ve anneden geçen TSH reseptör blokan antikolar araştırılmalıdır. Bunlarda ayrıca tiroid USG yapılmalıdır. Sintigrafi ile dishormonogenezisi geçici KH'den ayırt etmek mümkün değildir.

Etyolojik incelemede bir başka algoritma ise ilk görüntülemenin USG ile yapılmasıdır. USG'de bez normal pozisyonda ise dishormonogenez ya da geçici KH söz konusudur; USG'de bez görüntülenemez ise agenezi ya da ektopi olabilir (her ikisi de kalıcı KH'ye işaret eder). Ayrıca disgenezinin diğer formları olan hipoplazi ve hemiagezezi de ayırt edilir. Kalıcı-geçici KH ayırımı tam yapılamayanlara 3 yaşına kadar tedavi verilir, 3 yılın sonunda tekrar yeniden değerlendirilir.

Serum tiroglobulin düzeyi dishormonogenezis ve bezin uyarıldığı diğer durumlarda (örneğin iyot eksikliğine bağlı geçici KH) yüksek bulunur; tiroglobulin eksikliğinde ise çok

düşüktür. İdrarda iyot ve serumda tiroid otoantikör düzeyleri geçici KH'den şüphelenilen vakalarda gerekli görüldüğü takdirde ölçülür (59).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMASI

Hamileliğin ilk yarısında fetustaki tiroid hormon konsantrasyonları düşüktür. Bu süre boyunca fetus maternal tiroid hormonuna bağımlıdır. Fetusun ihtiyacı, plasenta ve annenin tiroid hormon düzeyi ile kontrol edilir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı hamileliğin ortasında işlev görmeye başlar ve tiroid hormon ihtiyacını kendisi karşılar. Tiroid hormonunun çoklu organ sistemlerinde (özellikle beyin) kritik önemi olmasına rağmen birçok KH'li bebek doğumda normal görünür. Hipotiroidik fetus en azından maternal tiroid hormonunun plasental geçişi ile korunur. Düşük serum konsantrasyonlarına rağmen beyin için gerekli ihtiyaç beyin içi T4'ün T3'e dönüşümünde artışla karşılanır.

Yenidoğan dönemi hipotiroidi bulguları olmadığı için tanı gecikir. Bu nedenle TSH tarama programı uygulanır. Pilot tarama çalışmaları Quebec, Kanada, Pittsburg ve Pensilvanya'da 1974'de geliştirilmiş ve şimdi Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Japonya, Avustralya, Doğu Avrupa'nın bölümleri, Asya, Güney Amerika ve Orta Amerika'nın bazı bölümlerinde kurulmuştur. Kuzey Amerika'da beş milyon yenidoğandan daha fazlası taranmış olup KH sıklığı 1/3570 civarında bulunmuştur. Taramanın ana amacı KH olgularda erken tanı ve tedavi ile oluşacak zeka geriliğini önlemektir (67).

Dünya ülkelerinden bildirilen oranlar (50) :

Finlandiya	1/2364	Yunanistan.....	1/3370
Macaristan.....	1/5632	Bulgaristan.....	1/2737
Doğu Avrupa.....	1/3900	Tayvan.....	1/5700
Çin.....	1/4600	ABD.....	1/4000

TARAMA METODLARI

1. Primer TSH ölçümünü takiben T4 ölçüm metodu
2. Primer T4 ölçümünü takiben TSH ölçüm metodu
3. T4 ve TSH'ın birlikte ölçümü

PRİMER TSH ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN T4 ÖLÇÜM METODU

TSH ile tarama en sık kullanılan etkin bir metoddur. Birçok programda Avrupa, Japonya, Meksika, Kanada ve ABD'de TSH ölçümü yüksek olanlarda T4 ölçümü yapılmaktadır.

Bu yöntem ile saptanan yüksek TSH; tiroid hormonlarının uzun süreli yetersizliğinin delilidir. Bu nedenle TSH ölçümü ile hipotiroidizmde beyin harabiyetinin nedeni olan belirgin ve kompanse (T4 ve sT4 normal sınırlar içinde) hipotiroidi olgularının tümüne yakını saptanır. Normal T4 ve geçici TSH yüksekliği ile seyreden orta derecede iyot eksikliği bölgelerinde sık gözlenen geçici hipertiroitropinemili olgularda yakalanır. Konjenital TBG eksikliği ve santral hipotiroidizm tanısı TSH taraması ile konamaz. Düşük doğum ağırlıklı (<2500g) ve çok düşük doğum ağırlıklı (<1500g) bebeklerde gecikmiş TSH yüksekliği sık görülmektedir.

Primer KH için hassas TSH tarama metodunun sensitivitesi % 97,5 spesifitesinin % 99 olduğu bildirilmektedir (69).

Geri çağırma oranı kapiller kan örneğinin alınma zamanı, kullanılan TSH ölçüm yöntemi, belirlenen 'cut off ' değeri (eşik değeri) ve bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Quebec'te 93.000 bebekte yapılan tarama çalışmasında geri çağırma oranı primer TSH tarama yaklaşımı ile % 0,05 olarak saptanmıştır (28).

'Cut off ' TSH değeri Pediatrik Amerikan Akademisinin Haziran 2006 da yayınladığı son çalışmasında >40 mU/L olarak belirlenmiştir. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde IRMA yöntemi ile TSH >30 mU/L, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatrik Endokrinoloji departmanında RIA yöntemi ile TSH >20 mU/L, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalında RIA yöntemi ile TSH >40 mU/L, bizim bilim dalımızda ise önce IRMA yöntemi ile TSH >20 mU/L iken, tarama çalışmamızın son yılında >25 mU/L olarak kabul edilmiştir (63,64,69).

Anne ve bebeklerin erken taburcu olması (48 saatten önce) primer TSH yaklaşımı için problem teşkil etmektedir. Çünkü postnatal TSH'ın normal olarak artışı da söz konusudur. Erken hastane taburculuğunda ilk tarama örnekleri sıklıkla 48 saatten önce alınmaktadır.

PRİMER T4 ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN TSH ÖLÇÜM METODU

Başlangıçta filtre kağıdına damlatılmış kandan spot T4 ölçümlerini takiben düşük T4 değerlerinde TSH ölçülür. Primer T4 ölçümü yaklaşımı düşük veya düşük-normal T4 ile yükselmiş TSH konsantrasyonları olan primer hipotiroidizimli hastaları saptamada kullanılır. Primer hipotiroidizmi saptamaya ek olarak bu metod TBG eksikliği olan olguları ve santral hipotiroidizm olgularını kapsar. Bu yaklaşım buna rağmen başlangıçta normal T4 ve gecikmiş TSH artışı olan olguları kaçırmaya neden olabilir. Bu metod ile taramanın sensitivitesi % 98 ve spesifisitesi % 99'un üzerinde bulunmuştur (69).

Dussault JH. ve ark.(28) yaptıkları çalışmada, geri çağırma oranını primer hipotiroidizm için yaklaşık % 0,05 olarak primer TSH tarama programına benzer bulunmuştur.

T4 ve TSH'NİN BİRLİKTE ÖLÇÜMÜ

Eş zamanlı T4 ve TSH ölçümleri mevcuttur. KH için ideal olan tarama yöntemidir. Ancak maliyeti fazla olan bir yöntemdir. Bununla beraber pilot tarama veya taramanın ülke düzeyinde yaygınlaştırılmasında metod seçilirken tarama hakkındaki deneyim, toplumun gereksinimleri ve parasal kaynakların gücü esas alınmalıdır.

T4'ün TSH ile birlikte yapılan tarama programlarında hem maliyet yükselir hem de tarama metodu karmaşıklaşır. Hipotiroidizm yönünden tek avantajı ise primer KH'ye göre çok nadir olan sekonder hipotiroidizm vakalarının da yakalanabilmesidir (69).

ÖRNEK TOPLAMA

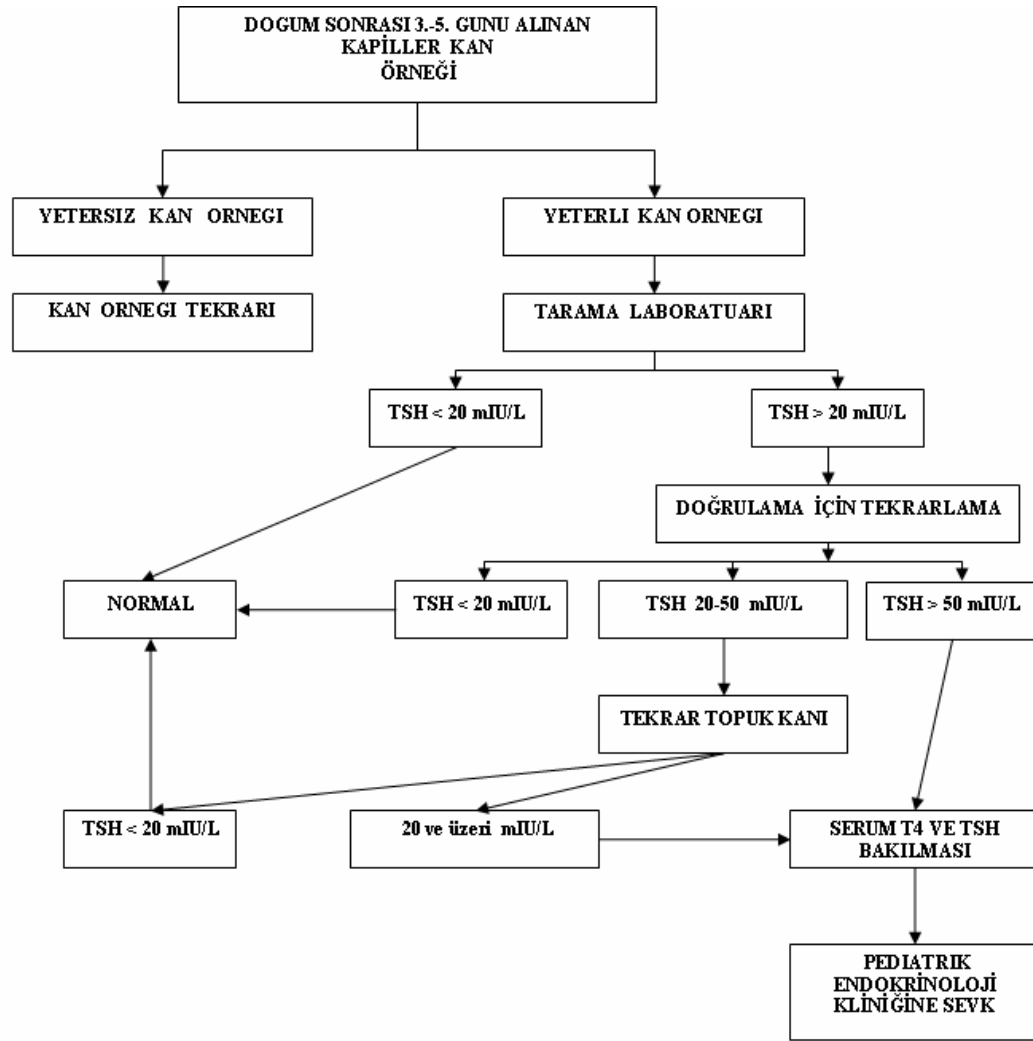
İdeal olarak doğumdan sonra 3-5. günlerde topuk kanı alınmalıdır. Eğer örnekler ilk 24-48 saat içerisinde alındı ise yalancı pozitif yükseklikleri saptanabilir (69).

Evde yapılan doğumlarda kan örneği eğitilmiş ebe veya hemşire tarafından ilk hafta içinde alınmalıdır. Kan değişimi ve kan transfüzyonu yapılan bebeklerde kan örneğinin işlemden önce ya da işlemden 48-72 saat sonra alınması zorunludur. Prematüre ve hasta bebeklerde dopamin kullanımı söz konusu olduğunda, kan örneğinin 7. veya 14. günlerde ikinci kez tekrarlanması gereklidir (69). İyot kontaminasyonu geçici hipotiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biri olduğundan iyot içeren bileşenlere maruz kalan yenidoğanlardan ikinci kez kan örneği alınmalıdır. Bir bebek başka bir hastaneye transfer edilirse ilk hastane mutlaka örneğin alındığını bildirmelidir. İkinci hastane transfer öncesi kanın alındığına dair bilgi alamıyorsa mutlaka tekrar örnek almalıdır.

Doğru tarama sonuçları kaliteli kan örneklerine bağlıdır. Yenidoğan taraması için basılı daireler şeklinde filtre kağıtları (Guthrie kağıdı) hazırlanmıştır. Bebeğin topuğu temizlendikten sonra topuğun taban yüzeyinin iç veya dış kısmı steril bir lanset ile 2,5

mm'den daha derin olmayacak şekilde delinir. İlk damla kan silindikten sonra filtre kağıdına her iki yüzde de yuvarlak alanın tamamını kaplayacak şekilde kan alınmalıdır. Bu şekilde 4 yuvarlak da kan ile doldurulmalıdır. Eski damlatılmış kan örneğinin üzerine tekrar kan damlatılması veya iki kez damlatılması yanlış sonuçlara neden olduğu için kullanılmalıdır. Teknik olarak uygunsuz ya da yetersiz derecede kan içeren örnekler çalışılmamalıdır. Örnek tüm filtre kağıdına doyurulmalı ve tek taraftan damlatılmalıdır. Filtre kağıdı ellenmemeli, ıslak zeminde bırakılmamalı, kahve-süt ve diğer maddelerle kontamine edilmemelidir. Doğrudan ısı ve ışık ile teması engellenmelidir. 24 saat içerisinde tarama laboratuvarına gönderilmelidir (69).

TARAMADA İZLENECEK YOL



Şekil 3. KH taraması akış şeması

(T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Neonatal Tarama Programı bilgi notundan (19.12.2006-Ankara) yararlanılmıştır.)

TEST SONUÇLARI

Düşük T4 ve yükselmiş TSH değerleri:

T4 düşük ve TSH >50 mU/L'den fazla ise primer hipotiroidi tanısı konulur. Tarama TSH konsantrasyonları hafif yükselmiş ancak 20-50 mU/L olan vakalarda ikinci bir yenidoğan taraması için başka bir filtre kağıdına örnek alınmalıdır. Yenidoğanlarda yaşa göre normal değerlerin kullanılması çok önemlidir. 2-6. haftalar arasında TSH için referans gösterilen değer 1,7 ile 9,1 mU/L'dir (56).

Normal T4 ve yükselmiş TSH değerleri:

T4 normal ve TSH yükselmişse hipertirotiropinemi düşündürür. Hipertirotiropinemi yenidoğan döneminde yükselmiş TSH konsantrasyonları ile karakterizedir. Buna rağmen T4 ve sT4 konsantrasyonları normaldir. Etyoloji genellikle heterojen olup geçici ya da kalıcı tiroid anormallikleri (7,11,15,18) veya hipotalamik-hipofizer-tiroid aksın olgunlaşmasında gecikmeye bağlı olabilir. Yenidoğan döneminde TSH reseptöründe inaktivasyon mutasyonları kompanse, hafif (subklinik), primer hipotiroidizme neden olur. TSH konsantrasyonu hipotalamus-hipofiz aksın duyarlılığı için en hassas göstergedir. Çoğu doktorlar 15.günden sonraki >10 mU/L olan kalıcı bazal TSH konsantrasyonunu anormal olarak kabul eder (32). TSH yüksekliği kalıcı ise hipotiroidi düşünülmelidir ve sT4 ve TSH değerleri 2-4 hafta içinde tekrar ölçülmelidir. Eğer sT4 ve TSH konsantrasyonları normale dönmemişse tedavi başlanmalıdır.

Düşük T4 ve normal TSH değerleri:

Normal TSH fakat düşük T4 değeri (<2 SDS) olan yenidoğanda sekonder hipotiroidi olabilir. Normal TSH ile birlikte düşük T4 yenidoğanların % 3-5'inde görülür. Bu durum hipotalamik immatüriteden (preterm yenidoğanlarda, yenidoğanların %12'sinde) kaynaklanmaktadır. Bu değerler ayrıca tiroid dışı hastalık esnasında, protein bağlama problemleri (TBG eksikliği), santral hipotiroidi veya gecikmiş TSH yükselmesi olan primer hipotiroidide de görülmektedir. Preterm veya hasta olan yenidoğanlarda daha sık olarak bu laboratuvar sonuçlarına rastlanmaktadır (60).

T4 değerleri normale dönünceye kadar seri şekilde taramalar yapılmalı veya ikinci bir sT4 ve TSH ölçümü için kan örneği alınmalıdır. İleri laboratuvar testleri TBG eksikliğini, hipopituiter hipotiroidizm ya da gecikmiş TSH artışını saptamak için yapılabilir.

Başlangıç taramasında düşük T4 ve normal TSH değerleri olan yenidoğanlarda TSH konsantrasyonlarında sonradan artış olup bunlar düşük veya çok düşük doğum ağırlıklı ya da hasta olan preterm veya term yenidoğanlardır. Serum TSH değerleri bu yenidoğanlarda primer hipotiroidizmde karakteristik olan konsantrasyonlara hayatın ilk birkaç haftasında yükselir.

Bazı tarama programları 2 ve 6.haftalarda rutin olarak ikinci bir örnek alabilir. Eğer 6. haftada hipertiroitropinemi devam ederse tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır ve bu çocuklar 3 yaşları dolunca 4-6 haftalık tedavi kesilmesinden sonra tekrar test edilmelidir.

DÜŞÜK T4 VE YÜKSELMİŞ TSH DEĞERLERİ OLAN YENİDOĞANLARDA KLİNİK YAKLAŞIM

Düşük T4 ve yükselmiş TSH konsantrasyonları olan bebekler aksi ispatlanıncaya kadar KH kabul edilir. Yaklaşım:

1. Bebek doktoru tarafından gecikmeden görülmelidir. Tanı ve tedavinin gecikmemesi için pediatrik endokrinologa konsülte edilmelidir.
2. Prenatal tiroid durumu (maternal ilaçlar ve tedaviler) ve aile hikayesini içeren tam bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.
3. TSH ve T4 değerlerinin doğrulanması için serum örneği alınmalıdır. Yükselmiş tiroglobulin konsantrasyonu dishormonogenezi gösterebilir. Tiroglobulin yokluğu agenezi yönünde değerlendirilir. Serum sonuçlarını mutlaka yaşa uygun değerleriyle karşılaştırmak gereklidir. Maternal otoimmün tiroid hastalığı öyküsü veya daha önceden etkilenmiş bebek öyküsü olanlarda TSH reseptör blokan antikörleri bebekte ve/veya annede yenidoğan hipotiroidizmin geçici formunu tanımlamak için ölçülebilir.
4. Eğitimli personel tarafından görsel araçlar kullanılarak ailelere eğitim verilir.
5. Seçilmiş tanı çalışmaları (tiroid USG veya I¹²³ veya Tc 99^m tiroid sintigrafisini içeren) tiroid doku fonksiyonunu tanımlamada kullanılır.

TEDAVİ VE TAKİP

Hipotiroidili bütün yenidoğanlar guatr olsun ya da olmasın ötiroidik faza olabildiğince hızlı bir şekilde tiroid hormon replasman tedavisiyle getirilmelidir (2,5,13,22). Tanı doğumdan sonra ilk 2 hafta içinde konarak tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra T4 ve bir ay sonra da TSH normale döner. Başlangıç dozu olarak 10-15 µg/kg L-T4 (Levotiroksin) veya total 50 µgr L-T4 tavsiye edilir. Yüksek doz L-T4 tedavisinde daha kısa sürede T4 ve TSH normale döner (2).

Tablet ezilerek az miktarda formula mama, anne sütü ya da su ile karıştırılarak verilir. Emilimi olumsuz etkileyeceğinden soya, lif veya demir ile birlikte verilmemesine dikkat edilmelidir (36). L-T4 dozu bebeğin klinik tedavi ve serum sT4 ve TSH

konsantrasyonlarına göre ayarlanır. Tedavi boyunca serum TT4 ve sT4 referans değerlerinin üst yarısında olmalıdır (hedef değerler kullanılan assay yönteme dayanır T4: 10-16 µg/dl, sT4: 1,4-2,3 ng/dl). Kalıcı TSH yüksekliğinin en sık nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Düşük serum T4 konsantrasyonları (<10 µg/dl) ve >15 mU/L TSH değeri olan bebeklerde yaşamlarının ilk yılında IQ değerleri T4 konsantrasyonları yüksek olanlara oranla daha düşük seyreder (43). Ayrıca tiroid fonksiyon testi değerleri yaşa uygun konsantrasyonlarda korunmalıdır. Tiroid hormon replasman tedavisinde TSH değerleri ilk 3 yıl 0,5 ile 2,0 mU/L arasında tutulmalıdır (3). İlk 3 yıl süresince doktor tarafından klinik takibi sık aralıklarla yapılmalıdır.

Tedavi sonrası serum T4 ve TSH ölçümleri sıklığı aşağıdaki gibi yapılır:

1. İlk ölçüm tedaviye başladıktan 2-4 hafta sonra
2. İlk 6 ayda, ayda bir
3. 6 ay-1 yaş arasında 2 ayda bir
4. 1-3 yaş arasında 3 ayda bir
5. 3 yaşından sonra 6 ayda bir

Hipotiroidizm kalıcı ve geçici ayırımı yapılamayan ve tedavi başlanan olgular ise çocuk 3 yaşına geldikten sonra 30 gün süreyle ilaç kesilmesi sonrasında serum sT4 ve TSH değerleri ölçülür (29). Eğer sT4 düşük ve TSH değeri yüksekse kalıcı hipotiroidi doğrulanır ve tiroid hormon tedavisine ömür boyu devam edilir. Eğer sT4 ve TSH konsantrasyonları referans aralığında ise, ötiroidik farzedilir ve geçici hipotiroidi tanısı konularak tedavi kesilir. Çocuğun takibinin kaybedilmemesi çok önemlidir. 3 yaş sonrasında tedavisi kesilen çocukların belli aralıklarla izlemi gerekir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2000-Ocak 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan 12.626 yenidoğanın topuk kanında TSH çalışılmıştır. Çalışmada yenidoğanların topuk kanlarından özel filtre kağıtlarına alınan örneklerde TSH değerlerine bakılmıştır. Topuk kanları, yenidoğanlarda 3-5. günlerinde topukları alkolle temizlendikten sonra steril bir lansetle delinerek özel filtre kağıdına kanları yuvarlak alanların tamamını taşmadan dolduracak şekilde damlatılarak alınmıştır. Alınan kapiller kan örnekleri TSH'nın çalışılacağı Pediatrik Endokrinoloji laboratuvarımıza gönderilmiştir.

Ekim 2000-Haziran 2002 tarihleri arasında TSH ölçümleri immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemine göre BioDPC kiti (USG Diagnostic Product Coop,USA) ile (TSH cut off değeri $>10\mu\text{U/ml}$); Temmuz 2002-Ağustos 2003 tarihleri arasında ise immunokemiluminometrik assay (ICMA) yöntemine göre (TSH cut off değeri $>10\mu\text{U/ml}$); Eylül 2003 tarihinden sonrasında ise tekrar IRMA yöntemine göre (TSH cut off değeri $>20\mu\text{U/ml}$) yapılmıştır. Taramanın son yılında TSH cut off değeri $>20\mu\text{U/ml}$ 'den $>25\mu\text{U/ml}$ 'ye çıkarılmıştır.

12.626 yenidoğandan 1136'sı bakılan kapiller TSH değerlerinin cut off değerinin üzerinde gelmesi nedeniyle geri çağırılmıştır. Bu yenidoğanların serum TT4, sT4 ve TSH değerleri ölçülmüştür.

Hormon sonuçları yaşa göre normal referans değerlerine göre yorumlanmıştır (56). Ancak çalışmanın ilk yıllarında serum TSH $> 5\mu\text{U/ml}$ olanlar kontrole çağrılırken (11) Haziran 2006'da Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Tiroid Asosiasyonunun ortak yayınlarında serum TSH 2-6. haftalarda normal değer aralığı $1,7-9,1 \mu\text{U/ml}$ olarak bildirilince serum TSH $>9,1 \mu\text{U/ml}$ olanlar kontrole çağrılmaya başlanmıştır.

Geri çağrılan 1136 olgunun 45'inde tekrar serum TSH değerlerinin de yüksek çıkması üzerine Pediatrik Endokrinoloji bilim dalımızda aşağıda belirtilen tetkikler yapıldı:

- _ Serum tiroid hormonları (TT4, sT4) ve TSH
- _ Tiroid USG
- _ Tiroid sintigrafisi (Teknesyum 99 ile)
- _ Bebek ve anne idrar iyodu
- _ Kemik yaşı
- _ Gereken olgularda TRH testi

T4 değeri normalden düşük ve TSH değeri normalden yüksek bulunan olgular konjenital hipotiroidi olarak değerlendirildi. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgulara etyolojiye yönelik yukarıda belirtilen incelemeler yapıldıktan sonra hemen L-T4 (L-Tiroksin) tedavisi 10-15 µg/kg/gün dozunda başlandı. L-T4 sabahları beslenmeden 20-30 dakika öncesinde tek doz verildi. Ailelere konjenital hipotiroidi hakkında eğitim verildi. İlk ölçümler tedaviye başlandıktan 2 hafta sonra yapıldı. Tanı konulan olgulara ilk 6 ayda ayda bir, 6 ay -1 yaş arasında 2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 3 ayda bir, 3 yaşından sonra 4-6 ayda bir kontrolleri planlandı. İlaç dozlarını ayarlamak için her kontrolde sT4 ve TSH değerlerine bakıldı.

T4 değeri normal sınırdan olup TSH değeri yüksek olan olgular; ikinci ay kontrollerinde TSH değerlerinin istikrarlı olarak yüksek seyretmesi nedeniyle bu olgulara TRH testi (Ferring Pharmaceuticals Ltd. Kiel Germany, 7µg/kg iv.) uygulandı (35 olgu). TRH testinin 30.dakikasında bakılan TSH değerinin ≥ 35 µU/ml ölçülmesi abartılı yanıt olarak kabul edildi (31 olgu) ve olgularda subklinik kompanse hipotiroidi düşünülerek L-T4 tedavileri başlandı (61). TRH testine normal yanıt alınan 4 olgu ise ilaçsız izleme alındı (Tablo VIII.).

Takip ettiğimiz 45 olgudan 33 olgu L-T4 tedavisi almakta olup geri kalan 12 olgu ise ilaçsız izlenmektedir. L-T4 tedavisi alan 33 olgudan (2 kalıcı konjenital hipotiroidi olgusu hariç) tedavilerinin üç yılı dolan 21 olgunun tedavi kesildikten dört hafta sonrasında serum TSH ve sT4 değerlerine bakıldı. TSH ve sT4 değerleri normal çıkan 18 olgunun tedavilerine devam edilmedi. Bu olgular geçici hipertirotropinemi tanısı olarak belli aralarla izleme alındı. TSH değerlerinde yükselme saptanan 3 kompanse hipotiroidi olgusuna ise kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Tedavilerine yeniden başlandı. Tedavilerinin üç yılı henüz dolmayan diğer 10 olgu ise değerlendirmeye alınmadı. İlaçsız izlenen 12 olgudan 9'u geçici hipertirotropinemi tanısı aldı. Kalan 3 olgunun ise takiplerindeki üç yılları henüz dolmadı.

Takipteki olgularımızı doğum haftalarına göre değerlendirirken; <37 hafta doğanları preterm, 37-42 hafta arasında doğanları term, >42 hafta doğanları postterm kabul ettik(39).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmalarımızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows 11.5 paket programında (Statistical Package for Social Science) yapılmıştır. Değerlendirmelerde tanı grupları arasındaki karşılaştırmalarda ölçümle belirtilen veriler için Kruskall-Wallis varyans analizi, sayımla belirtilen veriler için Khi-Kare testi kullanılmıştır. Doğum haftasına ve yenidoğan TSH aralığına ölçümle belirtilen veriler için karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yenidoğan TSH düzeyine ilişkin 'cut off ' (eşik değeri) belirlemede ROC analizi uygulanmıştır. Sonuçlar ölçümle belirtilen verilerde ortalama \pm SS (standart sapma) ve medyan cinsinden; sayımla belirtilen verilerde ise frekans ve yüzdelik şeklinde ifade edilmiştir. Analizlerde en küçük anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edilmiştir ($p<0,05$).

BULGULAR

Ekim 2000-Ocak 2007 tarihleri arasında hastanemizde doğan 12.626 yenidoğanda TSH taraması yapıldı. 12.626 yenidoğandan 1136'sı yaşamlarının 3-5. günlerinde bakılan topuk kanlarında TSH değerlerinin yüksek çıkması üzerine geri çağrıldı. Geri çağırılma oranı toplamda % 8,99 olarak saptandı. 5 yenidoğanda kalıcı konjenital hipotiroidi saptandı. Taranan 12.626 yenidoğanda konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2525 olarak tespit edildi.

Ekim 2000-Haziran 2002 tarihleri arasında IRMA yöntemine ve TSH >10 µU/ml eşik değerine göre 476 bebek, Temmuz 2002-Ağustos 2003 tarihleri arasında ICMA yöntemiyle ve TSH >10 µU/ml eşik değerine göre 193 bebek, Eylül 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında IRMA yöntemi ve TSH >20 µU/ml eşik değerine göre 380 bebek, Aralık 2005-Ocak 2007 tarihleri arasında IRMA yöntemi ve TSH >25 µU/ml eşik değerine göre 87 bebek geri çağrıldı. Toplamda geri çağırılma oranı % 8,99 olarak saptandı. Dönemlere göre ise geri çağırılma oranı sırasıyla % 21,76, % 6,83, % 6,72 ve % 4,41 olarak bulundu (Tablo III).

Tablo III. Kullanılan TSH yöntemi ve 'cut off' değerlerine göre yapılan tarama sayıları.

	DÖNEMLER	YÖNTEM (TSH)	CUT-OFF (µU/ml)	ÖRNEK SAYISI	GERİ ÇAĞRILMA ORANI (%)
1	Ekim 2000-Haziran 2002	IRMA	10	2187	21,76
2	Temmuz 2002-Ağustos 2003	ICMA	10	2822	6,83
3	Eylül 2003-Kasım 2005	IRMA	20	5647	6,72
4	Aralık 2005-Ocak 2007	IRMA	25	1970	4,41
	TOPLAM			12.626	8,99

Tarama sırasında geri çağrılan 1136 yenidoğanda serum TSH, T4 değeri bakıldı. Serum TSH değeri yüksek çıkan (serum TSH >9,1µU/ml) 45 bebek tetkik edildi. 45 bebekten serum T4'ü düşük (<6,5µg/dl), serum TSH'sı yüksek (serum TSH >9,1µU/ml) saptanan 2 olguya başlangıçta konjenital hipotiroidi tanısı konuldu (56). Üç yıllık izlemleri sonucunda tedavisiz dört haftalık dönemi takiben alınan serum T4 ve TSH değerleri normal olan 27 olguya geçici hipertropinemi, serum T4'ü normal olup TSH değerleri yeniden yükselen ve başlangıçta kompanse hipotiroidi tanısı alan üç olguya ise kalıcı konjenital hipotiroidi tanıları konuldu. Bu üç olguya tedavileri tekrar başlandı. Böylece izlem sonunda konjenital hipotiroidi olgu sayımız 5'e ulaştı. İzlemdeki diğer 13 olgu ise üç yaşlarını henüz doldurmadıkları için takiplerine devam edilmektedir.

Taramanın başlangıcında konjenital hipotiroidi tanısı alan ilk olgunun doğum ağırlığı 3,580 kg, doğum boyu 48 cm olarak saptandı. Hastanemizde miadında doğan kız bebeğin fizik muayene bulguları doğaldı. Topuk kanında bakılan kapiller TSH'nın 25,02 µU/ml gelmesi üzerine kontrol serum TSH ve T4'leri alınmak üzere geri çağrıldı. TT4: 5,4 µg/dl, sT4: 0,59 ng/dl ve TSH: 35,99 µU/ml olarak gelince ileri tetkikler yapıldı. Tiroid USG ve tiroid sintigrafi sonuçları normal olarak bulundu. Bebeğe ve annede bakılan idrar iyotlarında iyot eksikliği saptanmadı. Anne ve babasında I. dereceden akrabalık olan ve Tg: 285,6 ng/dl olarak bulunan olguda KH etyolojisi olarak dishormonogenezis düşünüldü. İkinci olgumuz da hastanemizde miadında doğan kız bebektir. Doğum ağırlığı 3,300 kg, doğum boyu 50 cm olarak ölçüldü. Topuk kanında bakılan kapiller TSH'nın 403,25 µU/ml gelmesi üzerine kontrol serum TSH ve T4'leri alınmak üzere geri çağrıldı. TT4: 4,39 µg/dl, sT4: 0,65 ng/dl ve TSH: 446,68 µU/ml olarak gelince ileri tetkikler yapıldı. Tiroid USG'sinde normal lokalizasyonda tiroid bezi görülemedi. Tiroid sintigrafisinde lingual ektopik tiroid dokusu saptandı. Ayrıca bebekte bakılan idrar iyotu: 3,72 µg/dl gelince ek

olarak orta derecede iyot eksikliği de saptandı. Bu olguda KH etyolojisi olarak disgenezi (lingual ektopik tiroid) bulundu.

Üç yıllık izlemleri sonucunda KH tanıları kesinleşen 3 kompanse hipotiroidi olgusuna ait özellikler ise Tablo V.de gösterilmiştir. Bu olgularda T4 değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen TSH değerleri yüksek seyretmiştir. TSH değerleri ancak L-T4 tedavisiyle normal sınırlarda tutulabilmektedir. Bu bulgular da KH tanılarımızı doğrulamaktadır.

Takibe alınan 45 olgunun tanılarına göre sayısal dağılımı Tablo IV.de gösterilmiştir.

Tablo IV. Takibe alınan 45 olgunun dağılımı.

GRUP	TANI	SAYI (n)
KALICI	Konjenital Hipotiroidi	5
GEÇİCİ	Geçici Hipertirotropinemi	27
BİLİNMEYEN	Takipte Olan(3 yılı dolmayan)	13
	TOPLAM	45

Tablo V. Başlangıçta ve izlem sonucunda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların özelliklerini

OLGU	Etyolojisi	Cinsiyet	Doğum Ağırlığı(kg)	Doğum Boyu(cm)	Yenidoğan TSH (μ U/ml)	Kontrol Serum TSH	TT4 (μ g/dl)	sT4 (ng/dl)	Tiroid USG	Tiroid Sinigrafisi	Bebek İdrar İyonu(μ g/dl)	Annele Tiroid Hastalığı	Doğum Haftası (37-42 veya >37)
1. OLGU	Akrabalık+iyot eksikliği	Erkek	3,350	52	16,18	9,1	9,9	0,95	Normal	Normal	9,25 (HIE)	iyot eksikliği	Term
2. OLGU	Dishormonogenezis	Erkek	2,700	48	17,67	11,9	8,43	1,65	Normal	Normal	16,7	-	Preterm
3. OLGU	Dishormonogenezis	Erkek	3,250	51	19,01	18,49	6,76	1,02	Normal	Normal	16,0	-	Term
4. OLGU	Dishormonogenezis	Kız	3,580	48	25,02	35,99	5,4	0,59	Normal	Normal	19,1	-	Term
5. OLGU	Ektopik tiroid	Kız	3,300	50	403,25	446,68	4,39	0,65	Ektopik Tiroid	Lingual Tiroid	3,72 (OIE)	-	Term

HIE: Hafif iyot eksikliği OIE: Orta iyot eksikliği Doğum haftası 37-42 hf : Term Doğum haftası <37 hf : Preterm

Takibe alınan 45 yenidoğanın doğum kilolarının ortalaması 3,17 ($\pm 0,43$) kg; doğum boylarının ortalaması 49,62 ($\pm 1,94$) cm olarak bulundu.

Takipleri dolan ve geçici hipertirozinemi tanısı alan 27 olgunun takip süreleri 15 ay ile 54 ay arasında değişmekte olup ortalama 36,25 ($\pm 9,45$) ay olarak saptanmıştır. Kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alan 5 olgunun ise takipleri belli aralıklarla ömür boyu devam edecektir.

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan 5 olgunun 2'si taramanın başında tespit edilmiştir. 3 olgu ise 3 yıllık takip sonunda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı almıştır.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan olgular dışındaki takipteki bebeklerden 2'sinde hafif iyot eksikliği (5-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$) saptanırken 1'inde orta iyot eksikliği (2-5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) saptandı. Konjenital hipotiroidili olguların 2'sinde de ek olarak iyot eksikliğinin mevcut olduğu gözlemlendi (Tablo V.).

Anne idrar iyotlarına baktığımızda ise 4 annede hafif iyot eksikliği saptanırken, 2 annede orta iyot eksikliği saptandı.

Takipteki 45 olgunun ve annelerinin idrar iyotu ortalamaları Tablo VI.da gösterilmiştir.

Tablo VI. Takibe alınan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotu ortalama, medyan ve SS değerleri.

	Bebek İdrar İyotu ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	Anne İdrar İyotu ($\mu\text{g}/\text{dL}$)
Ortalama	13,55	12,82
Medyan	13,80	13,31
Standart Sapma (SS)	$\pm 3,53$	$\pm 3,38$

Takipteki olguların annelerinde tiroid bezi ile ilgili hastalık olup olmadığı araştırıldı. 45 annenin 33'ü normal bulunurken 6'sında iyot eksikliği, 4'ünde hipertiroidi, 2'sinde ise otoimmün tiroidit saptandı.

İzlemlerinde yapılan kemik yaşı, psikometrik değerlendirme ve kontrol kemik yaşları olguların hepsinde yaşlarıyla uyumlu olarak bulundu.

1136 geri çağrılan olgunun 531'i kız, 605'i erkek olup yüzdeleri sırasıyla % 46,7 ve % 53,32 idi.

TSH uygulama yöntemlerine göre bakılacak olursa;

IRMA yöntemi (BioDPC kiti) ile 943 olgu tarandı. Bu olguların 33'ünde TSH değeri yüksek (%3,5) bulundu. ICMA yöntemiyle ise 193 olgu tarandı. 12'sinde TSH değeri yüksek (%6,2) bulundu. Ancak yöntemler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Doğum haftalarına bakıldığında;

Takipteki olgulardan 38'i term (37-42 hafta), 7'si ise preterm (<37 hafta) olarak saptandı. Postterm (>42 hafta) olan olguya rastlanmadı. 7 preterm bebekten 5'i geçici hipertirotropinemi tanısı alırken, 1'i henüz takipteki 3 yılı dolmadığı için bilinmeyen grupta yer almakta idi. Diğer preterm bebeğin ise kompanse hipotiroidisi olup 3 yılın sonunda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı kanıtlandı.

İdrar iyot düzeyi ile doğum haftaları karşılaştırıldığında 38 term doğan bebekten 2'sinde iyot eksikliği (% 5,2) saptanırken, 7 preterm doğan bebekten 3'ünde iyot eksikliği (% 42,9) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$)

Preterm ve term olgularda idrar iyot ortalamaları Tablo VII.de karşılaştırılmıştır.

Tablo VII. Takibe alınan olguların pretem-term ayırımına göre idrar iyot ortalama, medyan ve SS değerleri.

İdrar İyot Düzeyi (µg/dL)	Preterm (<37 hf)	Term (37-42 hf)
Ortalama	11,72	13,89
Medyan	12,13	13,92
Standart Sapma (SS)	±4,80	±3,22

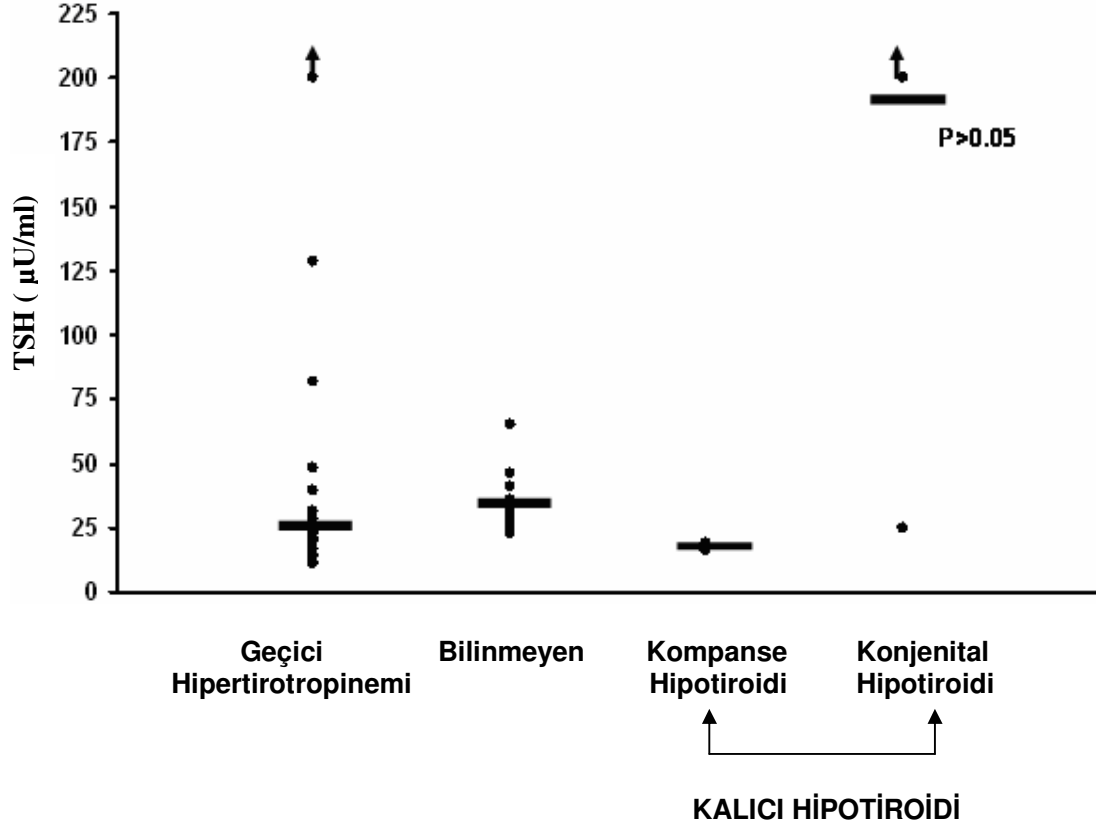
Yaptığımız çalışmada konjenital hipotiroidi tanısını hiç gözden kaçırmadan TSH 'cut off ' değerini % 100 sensitivite ve % 91,1 spesifite ile 22,15 µU/ml olarak saptadık.

Takipte olan 45 olgudan, kontrollerinde TSH değerleri istikrarlı olarak yüksek seyreden 35 olguya TRH testi uygulanmıştır. TRH testi sonuçlarına göre olguların sayıları Tablo VIII.de gösterilmiştir.

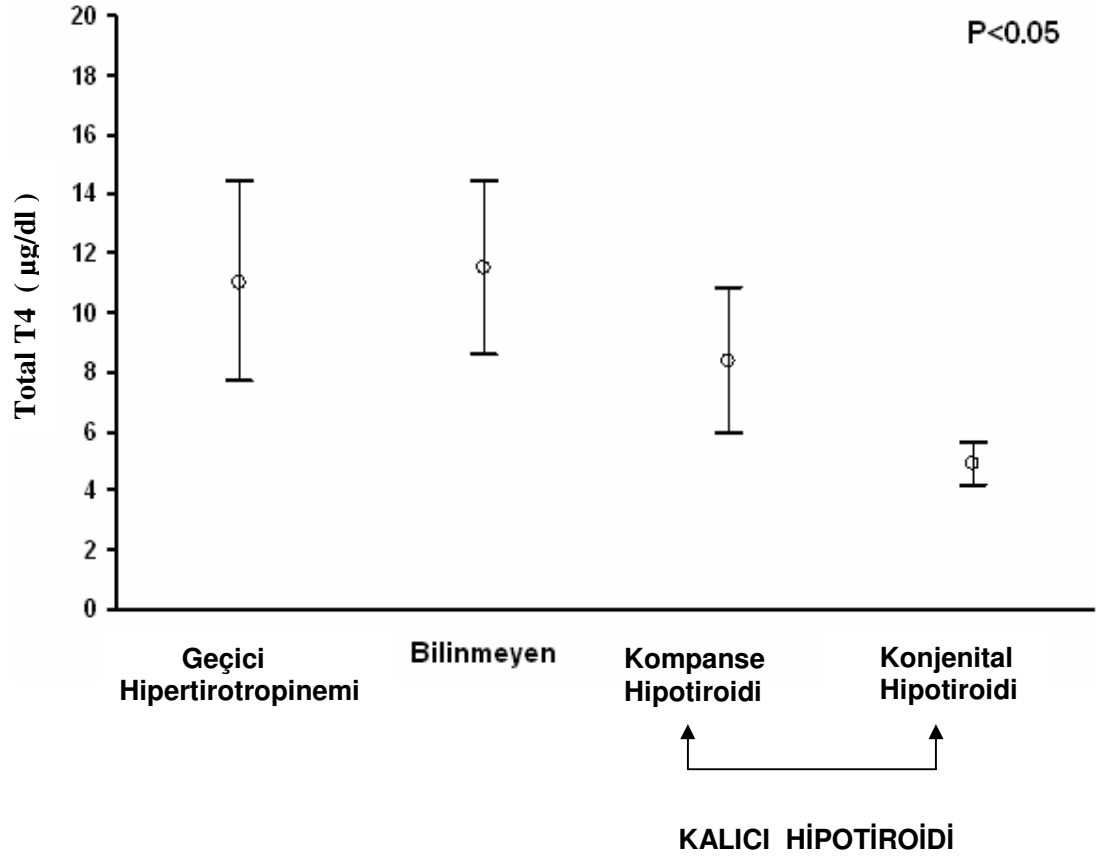
Tablo VIII. TRH testi yapılan olguların sonuca göre sayıları.

OLGULAR	TRH Testi Yapılan Olgular (n = 35)	
	Sonuç:Abartılı Yanıt	Sonuç:Normal
Kompanse Hipotiroidi	3	–
Geçici Hipertirotinemi	18	4
Takipte (Bilinmeyen)	10	–
Toplam	31	4

Tanı gruplarına göre TSH değerleri dağılımı Şekil 4. ve TT4 değerleri dağılımı Şekil 5.de gösterilmiştir.



Şekil 4. Tanı gruplarına göre TSH değerleri.



Şekil 5. Tanı gruplarına göre TT4 değerleri.

TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi önlenebilen zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden olmasına rağmen birçok ülkede halen ulusal düzeyde konjenital hipotiroidi taraması yapılmamaktadır. Türkiye de bu ülkeler arasında yer alırken Ocak 2007 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı ulusal düzeyde konjenital hipotiroidi taraması başlatmıştır. Böylece ülkemizde bu önemli ve gerekli organizasyona dahil edilmiştir.

1974 yılından beri Avrupa ve dünyanın birçok ülkesinde konjenital hipotiroidi taraması yapılmaktadır. Bu tarama çalışmalarındaki verilerden elde edilen sonuçlara göre konjenital hipotiroidi sıklığı ortalama 1/3500-4000 olarak saptanmıştır(56). Dünya ülkelerinden alınan verilerde oranlar 1/2364 ile 1/5700 arasında değişmektedir (50).

Türkiye’de yapılan çalışmalardan Yordam ve ark.(68) 1991-1992 yılları arasında 30.097 yenidoğanda yaptıkları pilot çalışmada, konjenital hipotiroidi sıklığını 1/2736 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmalarının devamında Ankara ve civarında 1991-2000 yılları arasında 158.248 yenidoğanı tarayarak kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığını 1/2512 olarak saptamışlardır.

Konjenital hipotiroidi ile ilgili bir diğer çalışma ise İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden Unutmaz (64) tarafından Mayıs 1989-Mart 1996 tarihleri arasında yapılmış olup 25.851 yenidoğan taranmış ve kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı 1/1847 oranında saptanmıştır.

Batı Karadeniz bölgesinde Bolu, Düzce, Zonguldak illerinde Karabay (47) Mayıs 1999-Aralık 2002 tarihleri arasında 18.606 yenidoğanda yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2326 olarak bulunmuştur.

Ege bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada Büyükgebiz ve ark.(10) 1991-1993 yılları arasında 11.400 yenidoğanı tarayarak konjenital hipotiroidi sıklığını 1/3800 olarak saptamışlar.

Hastanemizde doğan 12.626 yenidoğanı tarayarak yaptığımız çalışmamızda ise 5 kalıcı konjenital hipotiroidi olgusu bulundu. Konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2525 olarak saptandı.

Görüldüğü gibi bizim çalışmamız dahil olmak üzere yurdumuzda yapılan tüm çalışmalarda konjenital hipotiroidi sıklığı yukarıda verilen dünya ülkelerinden ve dünya ortalamasından (1/3500- 4000) yüksektir. Bu sonuçta konjenital hipotiroidinin ülkemizin genelini ilgilendiren öncelikli ve önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

TSH ölçümüne dayanan tarama programlarında geri çağırılma oranı %0,3-1,7 arasında değişmektedir (63). Ancak geri çağırılma oranını TSH ölçüm yöntemi, belirlenen 'cut off ' değeri ve bölgenin iyot durumu etkilemektedir. Delange F.(25) iyot eksikliği bölgelerinde geri çağırılma oranının iyot eksikliği bulunmayan bölgelere göre 13 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda geri çağırılma oranlarımız kullanılan TSH yöntem ve alınan TSH eşik değerlerine göre dönemsel farklılıklar göstermektedir. Başlangıçta 'cut off ' değerimizin çok düşük olması nedeniyle geri çağırılma oranımız oldukça yüksek saptanmıştır (%21,76). Bunun nedeni ise taramaya yeni başladığımız dönem olması ve bu dönemde olguyu gözden kaçırmama konusunda göstermiş olduğumuz titizlik olarak yorumlayabiliriz. Haziran 2002'de hastanemizin koşulları gereğince yöntem değişikliğine gidilerek kemiluminometrik yönteme geçilmiş ve geri çağırılma oranımızda % 6,83 değerine kadar azalma göstermiştir. Fakat birçok Avrupa ülkelerinin çalışmalarına bakacak olursak geri

çağırılma oranlarının % 0,4-2,7 arasında, 'cut off ' değerlerinin de 25 ile 30 μ U/ml arasında değiştiğini görmekteyiz (25,57).

Eylül 2003'te IRMA yöntemi ile taramaya devam edildi ve 'cut off ' değeri 20 μ U/ml'ye çıkarıldı. Kasım 2005'te taramamızı değerlendirdiğimizde geri çağırılma oranımızı % 6,72 olarak bulduk. Bu oran halen Avrupa ülkelerinin çalışmalarındaki orandan oldukça yüksekti. Tanı alan olgularımızın TSH değerleri 25 altında olmadığı için Kasım 2005'ten sonraki çalışmada 'cut off ' değerimizi 20'den 25 μ U/ml'ye çıkararak geri çağırılma oranımızı % 4,41'e kadar düşürebildik.

Yurtiçinde yapılan diğer pilot çalışmalara baktığımızda Yordam ve ark.(68) Ankara ilinde yaptıkları pilot çalışmada geri çağırılma oranını % 2,8, Büyükgebiz ve ark.(10) İzmir ilinde % 3,1, Unutmaz (64) İstanbul ilinde % 0,14, Karabay (47) Batı Karadeniz bölgesinde % 1,6 olarak rapor etmişlerdir.

Aynı ülkede ancak farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda benzer konjenital hipotiroidi sıklığının görülmesine rağmen geri çağırılma oranlarında farklılık olması bölgelerin iyot durumunu yansıttığını düşündürmektedir. İyot eksikliği Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Özellikle İç Anadolu bölgemiz de Türkiye'de iyot eksikliğinin görüldüğü bölgelerden birisidir.

Bizim çalışmamızdaki geçici hipertirotropinemili bebeklerden 3'ünde iyot eksikliği (2 olguda hafif, 1 olguda orta derecede iyot eksikliği) saptanırken, 2 konjenital hipotiroidili olgumuzda ise ek olarak iyot eksikliği (1 olguda hafif, 1 olguda orta derecede iyot eksikliği) bulunmuştur. Takipteki 45 bebeğin annelerini idrar iyodu yönünden incelediğimizde 4'ünde hafif, 2'sinde orta derecede olmak üzere toplam 6 annede iyot eksikliği saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki; Ankara ili ve çevresi iyot eksikliği

yönünden riskli bir bölgedir. Bu nedenle gebelikte annelerin iyot düzeylerinin saptanması ve düşük değerlerde bulunanlara iyot replasmanı yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda KH olguları dışında geçici tiroid fonksiyon bozuklukları olan olguları da saptadık. TSH'daki yükselme ile birlikte T4'leri normal değerlerde olan 27 olgu üç yıllık izlem sonucunda TSH değerleri normale dönmesi nedeniyle geçici hipertrotropinemi tanısı aldı. İzlemdeki 45 olgunun 27'sine geçici hipertrotropinemi tanısı konması önemli bir bulgudur. Bu sonuçlarla birlikte geçici hipertrotropinemi etyolojisindeki iyot eksikliğini de göz önüne alırsak birkez daha iyot eksikliği yönünden riskli bir bölge olduğumuzu vurgulayabiliriz.

Batı Karadeniz bölgesinde Karabay'ın(47) yaptığı çalışmada da yenidoğanların ve annelerinin medyan iyot değerleri hesaplanarak bölgenin hafif dereceden orta dereceye kadar değişen endemik iyot eksikliği bölgesi olduğu saptanmıştır.

Prematüre yenidoğanlar iyot eksikliği açısından miadında doğanlara oranla daha risklidir. Çünkü tiroid bezi iyotu intrauterin dönemde depolamaktadır. Prematüritenin derecesi ile orantılı olarak tiroid bezlerindeki iyot rezervleri düşük olacaktır(31). Prematürelere doğum sonrası ilk 1-2 haftada iyot dengeleri negatiftir(1). Bizim çalışmamızda da termlere oranla prematüre doğanlarda iyot eksikliğinin daha sık görülmekte olduğu gösterilmiştir.

Konjenital hipotiroidi sıklığı yurdumuzda birçok Avrupa ülkesinden yüksektir. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksekliği de dishormonogenezis gibi ailesel özellik gösteren olguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da 3 konjenital hipotiroidi olgusunun etyolojisinde dishormonogenezis düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada konjenital hipotiroidi tanısında en güvenilir TSH 'cut off ' değerini %100 sensitivite ve %91,1 spesifite ile 22,15 μ U/ml olarak saptadık. Aynı

zamanda çalışmamızdaki 3 konjenital hipotiroidi olgusunun kapiller TSH değerlerini <25 μ U/ml olarak bulduk (TabloV). Bu bulgular 'cut off 'değerimizi her ne kadar geri çağrılma oranlarımızı dūřürmek için de olsa >25 μ U/ml alamayacağımızı gösterdi.

Sonuç olarak ũlkemizde konjenital hipotiroidi sıklığının beklenenden daha yũksek olduğu, TSH için 'cut off ' değerinin her taramanın kendi içinde belirlenmesi gerektiği, iyot eksikliğinin halen sorun olarak devam ettiği saptanmıştır. Bu çalışmamızın verileri ışıkında; Sağlık Bakanlıkđı tarafından Ocak 2007 tarihinde ulusal dũzeyde konjenital hipotiroidi tarama çalışması başlatılması oldukça isabetli olmuştur.

SONUÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 2000-Ocak 2007 tarihleri arasında doğan 12.626 yenidoğanda yaptığımız konjenital hipotiroidi taraması sonucunda; 5 yenidoğanda kalıcı konjenital hipotiroidi saptandı. Taranan 12.626 yenidoğanda konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2525 olarak tespit edildi.

12.626 yenidoğandan 1136'sı yaşamlarının 3-5. günlerinde bakılan topuk kanlarında TSH değerlerinin yüksek çıkması üzerine geri çağrıldı. Geri çağrılma oranı toplamda % 8,99 olarak saptandı. Dönemlere göre değerlendirdiğimizde ise sırasıyla % 21,76, % 6,83, % 6,72 ve % 4,41 olarak belirlendi (Tablo III).

1136 geri çağrılan olgunun serum TT4, sT4 ve TSH değerleri bakıldı ve sonuçlara göre 45 yenidoğan takibe alındı. 6 yıllık çalışmamızın sonunda 45 olgunun 27'sinde geçici hipertirotropinemi, 5'inde kalıcı konjenital hipotiroidi (3'ü kompanse hipotiroidi) saptandı. Geriye kalan 13 olgunun ise henüz 3 yıllık izlemlerini doldurmadıkları için kesin tanıları bilinmemektedir.

Sonuç olarak bölgemizdeki konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2525 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu değer dünya ülkelerinin birçoğundan oldukça yüksektir. Tanısı geciktiği zaman zeka geriliğine neden olan bu hastalığın ülkemiz açısından büyük bir risk teşkil ettiğini görmekteyiz. Yaptığımız çalışmada ülkemizde konjenital hipotiroidi sıklığının beklenenden daha yüksek olduğu, TSH için 'cut off ' değerinin her taramanın kendi içinde belirlenmesi gerektiği, iyot eksikliğinin halen sorun olarak devam ettiği saptanmıştır. Ocak 2007'de Sağlık Bakanlığımızın ulusal düzeyde konjenital hipotiroidi tarama programı başlatması bu konuda atılan kararlı ve önemli bir adım olmuştur. Bizim çalışmamızdaki veriler de ulusal düzeydeki bu tarama programına büyük katkıda bulunacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada Ekim 2000-Ocak 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan yenidoğanlardan alınan TSH tarama sonuçlarını değerlendirerek konjenital hipotiroidi sıklığını ve geri çağırılma oranını belirlemek amaçlandı. Bu nedenle 12.626 yenidoğanın topuklarından özel filtre kağıtlarına kan alınarak TSH değerleri ölçüldü. Taramada konjenital hipotiroidi açısından geri çağırılma eşik değeri dönemlere göre $>10, >20$ ve $>25 \mu\text{U/ml}$ olarak alındı. Geri çağırılan 1136 olguda serum TT4, sT4 ve TSH çalışıldı. Sonuçlara göre 45 yenidoğan takibe alındı. 3 yıllık izlemleri sonrasında 27'sinde geçici hipertirotropinemi, 5'inde kalıcı konjenital hipotiroidi (3'ü kompanse hipotiroidi) saptandı. 13 olgu ise 3 yılları henüz dolmadığı için takipleri devam etmektedir. Toplamda altı yıllık sürede 12.626 yenidoğan tarandı. Konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2525 ve geri çağırılma oranı toplamda % 8,99 (dönemlere göre sırasıyla % 21,76, % 6,83, % 6,72 ve % 4,41) olarak bulundu.

Yaptığımız çalışmada TSH 'cut off ' değerini %100 sensitivite ve %91,1 spesifite ile $22,15 \mu\text{U/ml}$ olarak saptadık.

Sonuç olarak bölgemizdeki konjenital hipotiroidi sıklığı ve geri çağırılma oranları dünyadaki birçok ülkeden yüksektir. Türkiye'nin geneli konjenital hipotiroidi açısından risk altındadır. Daha önceden yurdumuzun çeşitli bölgelerinde yapılmış olan pilot çalışmalardaki konjenital hipotiroidi sıklıkları da bunu göstermektedir. Bu konuda Ocak 2007'de Sağlık Bakanlığımızın ulusal düzeyde konjenital hipotiroidi tarama programı başlatması ise isabetli bir karar olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J: Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1074-1112, 1997
2. Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ: Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 57: 529-537, 2002
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B: Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3-126, 2003
4. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 23: 38-89, 2002
5. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM: Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 136: 292-297, 2000
6. Brown RS: The thyroid gland: Clinical Pediatric Endocrinology. Dördüncü baskı. Brook CGD, Hindmarsh PC (eds) Blackwell Science 2001, S. 288-320
7. Brown RS, Bellisario RL, Botero D: Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1147-1151, 1996

8. Brown RS, Bhatia V, Hayes E: An apparent cluster of congenital hypothyroidism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 12-18, 1991
9. Brown RS, Shaloub V, DeVito W, Joris I, Lian J, Stein G: Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology* 141: 340-345, 2000
10. Büyükgebiz A, Ören H, Eroğlu Y, Şen A, Özdamar F, Yenici O: İzmir'de Konjenital Hipotiroidi Taraması. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 4: 113-117, 1994
11. Calaciura F, Motto RM, Miscio G: Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3209-3214, 2002
12. Calvo R, Obergon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F: Congenital hypothyroidism as studied in rats: crucial role of maternal thyroxine (T4) but not of 3,5,31 triiodothyronine (T3) in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 86: 889-899, 1990
13. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A: Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 111: 1055-1060, 2003
14. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet* 19: 399-401, 1998
15. Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C: The differing outcomes of hyperthyrotropinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16: 375-378, 2003

16. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE: Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the " Wolff-Chaikoff effect " is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 154: 1287-1292, 1988
17. Czernichow P: Thyrotropin and thyroid hormones: İkinci baskı. Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds) Williams &Wilkins, Maryland 1993, S.79-87
18. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P: Three year follow up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 136: 53-56, 2000
19. Damante G, DeFelica M, DiLauro R: Molecular events in the differentiation of thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 18: 117-119, 1995
20. Damante G: Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 139: 563-566, 1998
21. Davies TF, Hay ID, Larsen PR, Schlumberger MJ: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders: Williams Textbook of Endocrinology. Onuncu baskı. Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS (eds) Saunders, Philadelphia 2003, S. 331-373
22. De Escobar GM, Obregon MJ, Del Rey FE: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 225-248, 2004
23. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Di Lauro R: A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 19: 395-398, 1998
24. Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 48: 51-61, 1997

25. Delange F: Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 8: 1185-1192, 1998
26. Devriendt K, Van Hole J, Matthijs G, de Zegher F: Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 338: 1317-1318, 1998
27. Di Laura R: Transcription factors in thyroid development: how many genes for congenital hypothyroidism? *Topical Endocrinol (Suppl X)*: 26-29, 2001
28. Dussault JH, Morissette J: Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab* 56: 849-852, 1983
29. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH: Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 144: 643-647, 2004
30. Fisher DA: Thyroid physiology in the fetus and newborn: current concepts and approaches to perinatal thyroid disease: *Diabetes and Other Endocrine Disorders During Pregnancy and in the Newborn*. New MI, Fisher RH (eds) Alan R. Liss, New York 1976, S. 221-233
31. Fisher DA: The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1701-1703, 1997
32. Fisher DA: Disorders of the thyroid in the newborn and infant: *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Sperling MA (ed) Saunders, Philadelphia 2002, S.164-172
33. Fisher DA: The thyroid: *Rudolph's Pediatrics*. Yirmibirinci baskı. Üçüncü cilt. Rudolph CD, Rudolph AM (eds) The McGraw-Hill Companies, United States of America 2002, S. 2059-2079

34. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 304: 702-712, 1981
35. Frot P, Lifshitz F, Bellisario R: Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 104: 545-549, 1984
36. Germak JA, Foley TP: Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 117: 211-219, 1990
37. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 18: 404-433, 1997
38. Glinoe D, Delange F: The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 10: 871-887, 2000
39. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE: Assessment of gestational age: Neonatology. Dördüncü baskı. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1999, S.21-28
40. Gönç NE, Yordam N: Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları: Pediatrik Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara 2003, S. 261-360
41. Grüters A, Biebermann H, Krude H: Neonatal thyroid disorders. *Horm Res* 59 (Suppl I): 24-29, 2003
42. Günöz H: Tiroid bezi: Pediatri. Üçüncü baskı. İkinci cilt. Neyzi O, Ertuğrul T (eds) Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul 2002, S. 1229-1247
43. Heyerdahl S, Oerbeck B: Congenital Hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 13: 1029-1038, 2003

44. I'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B: Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 28: 42-49, 1987
45. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T: Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 137: 272-276, 2000
46. Kaplan EL, Sugg SL: Surgery of the thyroid: Endocrinology. Dördüncü baskı. İkinci cilt. Degroot LJ, Jameson JL (eds) Saunders, Philadelphia 2001, S. 1567-1608
47. Karabay D.M: Bolu, Düzce ve Zonguldak illerinde konjenital hipotiroidi taraması (Pilot çalışma). Uzmanlık tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Enver Şimşek, 2003
48. Kimuar S, Hara Y, Pineau T: The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain and pituitary. *Genes Develop* 10: 60-69, 1996
49. Klein RZ, Mitchel ML: Hypothyroidism in infants and children: Werner and Ingbar's the Thyroid. Yedinci baskı. Braverman LE, Utiger RD (eds) Lippincott Raven, Philadelphia 1995, S. 984-988
50. Klett M: Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Suppl): 19-23, 1997
51. Kopp P: Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid* 9: 65-69, 1999
52. LaFranchi SH: Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 9: 71-78, 1999

53. LaFranchi SH: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 9: 735-740, 1999
54. LaFranchi SH, Dussault JH, Fisher DA: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines: American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association. *Pediatrics* 91: 1203-1209, 1993
55. Macchia PE, Krude H, Lapi P: PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 19: 83-86, 1998
56. MacGillivray MH: Congenital Hypothyroidism: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Pescovitz OH, Eugster EA (eds) Lippincott Williams &Wilkins, USA 2004, S. 490-507
57. Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S: The screening programme for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. *Acta Paediatr* 394 (Suppl): 47-51, 1994
58. Özer G: Hipotiroidizm. *Pediatric Endokrinoloji* 288: 37-57, 1982
59. Özön A: Konjenital hipotiroidi: *Pediatric Endokrinolojide Aciller: Katkı Pediatri Dergisi*. Altuncı sayı. Yirmiyedinci cilt. Kale G (ed) Ankara 2005, S. 678-686
60. Rapaport R, Rose SR, Freemark M: Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 139: 182-188, 2001
61. Rapaport R, Sills I, Patel U, Oppenheimer E, Skuza K, Horlick M, Goldstein S, Dimartino J, Saenger P: Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 889-94, 1993
62. Roti G, Gnudi A, Braverman LE: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 4: 131-149, 1983

63. Simsek E, Karabay M, Kocabay K: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 59(3): 336-341, 2004
64. Unutmaz T: 25851 yenidoğanda sistematik TSH taraması ile konjenital hipotiroidi insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sezer Hatemi, 1996
65. Van Vilet G: Neonatal hypothyroidism: Treatment outcome. *Thyroid* 9:79-84, 1999
66. Willi SM, Moshang T: Diagnostic Dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 38(3): 555-566, 1991
67. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology: Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 52:49-52, 1999
68. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N: Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe + Experience. *Horm Res* 60 (Suppl 2): 1-175, 2003
69. Yordam N, Özön A: Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 21(3): 315-329, 2000

