

**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ İLİ DOĞUMSAL HİPOTİROİDİZM TARAMA PROGRAMI 2009  
YILI SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yusuf KUŞDAL**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ İLİ DOĞUMSAL HİPOTİROİDİZM TARAMA PROGRAMI 2009  
YILI SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yusuf KUŞDAL**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ HATUN**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ HATUN**

**2011**

**Etik Kurul Onayı: İAEK 3/13 27.10.2009**

## **İÇİNDEKİLER**

<b>ÖNSÖZ</b> .....	4
<b>KISALTMALAR</b> .....	5
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	6
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	7
<b>A. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	9
<b>B. GENEL BİLGİLER</b> .....	12
1. Tiroid bezi embriyolojisi.....	12
2. Tiroid bezi histolojisi.....	12
3. Tiroid bezi anatomisi.....	13
4. Fonksiyonel gelişim .....	13
5. Tiroid sisteminin gelişiminde plesentanın rolü .....	14
6. Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması.....	15
7. Tiroid hormonlarının fizyolojik işlevleri.....	16
8. Tiroid hormonlarının spesifik vücut mekanizmalarına etkileri.....	17
9. Tiroid hormon salgısının düzenlenmesi.....	19
10. Tiroid fonksiyon testleri.....	19
10.1. TSH .....	19
10.2. TT4.....	20
10.3. TT3.....	21
10.4. Reverse T3.....	21
10.5. Tiroglobulin .....	21
10.6. Tiroid otoantikorları.....	22
11.1. Yenidoğanda tiroid fonksiyonları .....	22
11.2. Prematürede tiroid fonksiyonları .....	23
11.3. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde tiroid fonksiyonları .....	23
12. Yenidoğan döneminde karşılaşılan geçici tiroid fonksiyon bozuklukları .....	24
12.1. Geçici idiyopatik hipertirotinemisi.....	24
12.2. Düşük T3 sendromu .....	24
12.3. Prematürel hipotiroksinemisi .....	24

<b>13. Hipotiroidizm</b> .....	<b>25</b>
<b>13.1. Konjenital hipotiroidizm</b> .....	<b>25</b>
<b>13.1.1. Epidemiyoloji</b> .....	<b>25</b>
<b>13.1.2. Klinik</b> .....	<b>26</b>
<b>13.1.3. Konjenital hipotiroidizmin etiyolojik sınıflaması</b> .....	<b>28</b>
<b>13.1.4. Geçici konjenital hipotiroidi</b> .....	<b>29</b>
<b>13.2. Sekonder ya da santral hipotiroidi</b> .....	<b>30</b>
<b>13.3. İzole TSH eksikliği</b> .....	<b>30</b>
<b>13.4. Tiroid hormon metabolizmasındaki periferel defektler</b> .....	<b>31</b>
<b>13.5. TSH direnci</b> .....	<b>31</b>
<b>13.6. Kalıcı konjenital hipotiroidi</b> .....	<b>31</b>
<b>13.7. Tiroid disgeneziler</b> .....	<b>32</b>
<b>13.8. Tiroid hormon biyosentezinin doğumsal bozuklukları</b> .....	<b>34</b>
<b>13.8.1. TSH yanıtı zayıflığı</b> .....	<b>35</b>
<b>13.8.2. İyodid tutulum bozuklukları</b> .....	<b>35</b>
<b>13.8.3. Peroksidaz sistem bozuklukları</b> .....	<b>36</b>
<b>13.8.4. Pendred sendromu</b> .....	<b>36</b>
<b>13.8.5. Tiroglobulin sentez bozuklukları</b> .....	<b>37</b>
<b>13.8.6. İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları</b> .....	<b>37</b>
<b>14. Tanı</b> .....	<b>38</b>
<b>15. Tedavi</b> .....	<b>39</b>
<b>16. Dozaj</b> .....	<b>40</b>
<b>17. Prognoz</b> .....	<b>41</b>
<b>18. Yenidoğan tiroid tarama testleri</b> .....	<b>43</b>
<b>19. Teyit edici serum tiroid testi</b> .....	<b>44</b>
<b>20. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan tarama stratejileri</b> .....	<b>45</b>
<b>21. Ayırıcı tanı</b> .....	<b>46</b>
<b>22. Genetik danışma</b> .....	<b>47</b>
<b>23. Antenatal teşhis</b> .....	<b>48</b>
<b>24. Konjenital hipotiroidi yönetimi</b> .....	<b>49</b>
<b>25. Tedavi amaçları</b> .....	<b>49</b>
<b>26. Önerilen takip</b> .....	<b>50</b>

<b>C. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	<b>51</b>
<b>1. Yöntem</b> .....	<b>51</b>
<b>2. Laboratuvar değerlendirmeler</b> .....	<b>53</b>
<b>3. İstatiksel analiz</b> .....	<b>53</b>
<b>D. BULGULAR</b> .....	<b>55</b>
<b>1. Genel özellikler</b> .....	<b>55</b>
<b>2. Venöz kan alınabilen bebeklerin özellikleri</b> .....	<b>57</b>
<b>3. Venöz kan alınması gereken ve bizim ulaşabildiğimiz 89 vakanın özellikleri..</b>	<b>58</b>
<b>4. Tedavi başlanan ve bizim ulaşabildiğimiz vakaların genel özellikleri</b> .....	<b>64</b>
<b>E. TARTIŞMA</b> .....	<b>74</b>
<b>F. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	<b>84</b>
<b>G. ÖZET-TÜRKÇE</b> .....	<b>87</b>
<b>H. ÖZET-İNGİLİZCE</b> .....	<b>89</b>
<b>I.EK-1. SEVK FORMU</b> .....	<b>54</b>
<b>J.EK-2. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMI DEĞERLENDİRME FORMU</b> .....	<b>91</b>
<b>K. KAYNAKLAR</b> .....	<b>95</b>

## ÖNSÖZ

Tüm dünyada 1970’li yıllarda başlayan konjenital hipotiroidi tarama programına ülkemizde de 2005 yılında uygulamaya geçilmiştir. Tarama programının her aşamasında karşılaşılan sorunları ortaya koymak ve bunların çözümlerini bulmak açısından tezimin amacına ulaştığını düşünüyorum.

Tez çalışmamın her aşamasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve aynı zamanda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız olan Prof. Dr. Şükrü Hatun’a, eğitimim süresinde katkılarından dolayı büyük destek veren başta rektör yardımcımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp olmak üzere anabilim dalında görev yapan diğer tüm öğretim üyelerimize saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet bilim dalından Doç. Dr. Filiz Çizmecioglu, Uzm. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu ve Elif Özsu’ya tezimin ilerleyişi konusunda bana yol gösterdikleri için teşekkür ederim.

Ayrıca tezime katkılarından dolayı başta Kocaeli İl Sağlık Müdürü Dr. Hasan Aydınlık olmak üzere AÇSAP şube müdürü Dr. Fatih Güray, müdür yardımcısı Dr. Sabri Medişoğlu’na, NTP birim hemşirelerinden Nagihan Morgül, Serap Güray, Nasiye Yıldırım’a, veri giriş elemanlarından Meral Kater, Çiğdem Sümer, Esra Çelik’e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması esnasında verdiği büyük destek ve katkılarından dolayı sevgili eşim Mürüvvet Ertan Kuşdal’a özellikle vermiş olduğu psikolojik destekten dolayı çok teşekkür ederim.

## **KISALTMALAR**

ABD/USA: Amerika birleşik devletleri

ACSAP: Ana çocuk sağlığı aile planlaması

Anti TG: Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

C/S: Sezeryan

GH: Gebelik haftası

GIS: Gland in-situ

gr: Gram

HT: Hipotiroidi

KH/KHT: Konjenital hipotiroidi

KOÜ: Kocaeli üniversitesi

L-T4: Levotiroksin

mcg: Mikrogram

mU/L: Mikroünite/litre

ng/dl: Nanogram/desilitre

NSVY: Normal spontan vajinal yol

pg/dl: Pikogram/desilitre

PH: Primer hipotiroidi

sT3: Serbest triiyodotironin

sT4: Serbest tiroksin

TT4: Total tiroksin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

TK: Topuk kanı

TSH: Tiroid sitümülan hormon

uIU/ml: İnternational ünite/mililitre

USG: Ultrasonografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Konjenital hipotiroidi diagnostik algoritma .....	44
Şekil 2: Tarama programı ile ilgili terimler .....	53
Şekil 3: Konjenital hipotiroidi akış şeması .....	56
Şekil 4: Birinci topuk kanı ile kesin sonuç verilmesi arasındaki günlerin zaman çizelgesi üzerinde gösterilmesi.....	60
Şekil 5: Tedavi başlanan vakaların sınıflandırılması .....	64



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Yaşa göre önerilen iyot miktarları.....	15
<b>Tablo 2:</b> Serum T4, TSH, TBG ve Tg düzeylerinin yaşla birlikte değişimi.....	20
<b>Tablo 3:</b> Başlangıç L-Tiroksin dozu ile serum T4 ve TSH'nın normalizasyon zamanı.....	42
<b>Tablo 4:</b> Konjenital hipotiroidi yenidoğan tarama test stratejilerinin avantaj ve dezavantajları .....	46
<b>Tablo 5:</b> Birinci topuk kanında TSH>15 mU/L olan 3355 vakanın TSH aralıkları .....	57
<b>Tablo 6:</b> TSH aralıklarına göre venöz kan alınması gereken vaka sayısı.....	57
<b>Tablo 7:</b> Birinci topuk kanında (1.TK.) TSH>15mU/L olan vakalarla, venöz kan alınması gereken vakaların doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 8:</b> İlk topuk kanı ile aileye haber verilmesi arasındaki geçen süre.....	59
<b>Tablo 9:</b> İlk topuk kanı ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre .....	59
<b>Tablo 10:</b> Aileye haber verilmesi ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre .....	59
<b>Tablo 11:</b> Venöz kan alınması ile sonuçların değerlendirilmesi arasındaki geçen süre .....	60
<b>Tablo 12:</b> İlk venöz TSH sonuçları ile ailelerin başvurduğu merkezler.....	61
<b>Tablo 13:</b> Venöz kan alınan ve bizim ulaşabildiğimiz 89 vakanın ilgili merkezlerde bakılan ilk venöz kan tiroid fonksiyon testlerinin (TFT) ortalama değerleri.....	61
<b>Tablo 14:</b> Tedavi almayan 54 vakanın ilk venöz kan TFT ortalama değerleri.....	61
<b>Tablo 15:</b> Tedavi alan ve almayan 89 vakanın Anti TPO ve Anti TG'lerinin karşılaştırılması .....	62
<b>Tablo 16:</b> Geç TSH yüksekliği tanısı alan 2 vakanın genel özellikleri .....	62
<b>Tablo 17:</b> İlk venöz kan sonuçlarını değerlendiren hekime göre vaka sayıları.....	63
<b>Tablo 18:</b> En son mesajı veren hekime göre vaka sayıları .....	63
<b>Tablo 19:</b> Geçici primer hipotiroidizm tanısı alan 2 vakanın genel özellikleri.....	65
<b>Tablo 20:</b> Venöz kan alınan ve bizim ulaşabildiğimiz 89 vakanın tanılarına göre sınıflanması .....	65
<b>Tablo 21:</b> Halen tedavi almakta olan 35 vakanın son tanılarına göre sınıflanması.....	65
<b>Tablo 22:</b> Tedavi başlanan vakaların doğum ağırlığı aralıkları.....	66
<b>Tablo 23:</b> Tedavi başlanan vakaların gebelik hafta aralıkları.....	66

<b>Tablo 24:</b> 1.TK.'da TSH>50 mU/L olan 12 vakanın, ve 2.TK.'da TSH>15 mU/L olan 23 vakanın son tanısı .....	67
<b>Tablo 25:</b> Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz kanı hangi hastanede alındı.....	67
<b>Tablo 26:</b> Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz kan TFT ortalama değerleri.....	68
<b>Tablo 27:</b> Tedavi alan 35 vakanın venöz kan TFT sonuçları ile ilk başvurduğu merkezler ...	69
<b>Tablo 28:</b> Tedavi alan 35 vakanın başvurduğu merkezlerde bakılan TFT ortalama değerleri	69
<b>Tablo 29:</b> Tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu ile tiroid disgenenezis grubunun tedavi öncesi ilk venöz TFT sonuçlarının karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 30:</b> Tedavi alan 35 vaka ile almayan 54 vakanın ilk venöz TFT sonuçlarının karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 31:</b> Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz kan TFT sonuçlarını değerlendiren hekime göre vaka sayısı .....	70
<b>Tablo 32:</b> Tedavi alan 35 vakanın en son mesajını veren hekime göre vaka sayısı .....	70
<b>Tablo 33:</b> Tedavi alan 35 vakaya yapılan tetkikler.....	71
<b>Tablo 34:</b> Tedavi alan 35 vakanın kontrol TFT sonuçları ve ortalama değerleri .....	71
<b>Tablo 35:</b> Tedavi alan vakalara ulaştığımız andaki venöz kan TFT sonuçları ortalama değerleri .....	72
<b>Tablo 36:</b> Tedavi ve takip süresince vakaların durumu.....	72
<b>Tablo 37:</b> Ailedeki guatr varlığına göre vaka sayısı.....	72
<b>Tablo 38:</b> Ailedeki guatr varlığına göre vaka sayısı.....	73

## A. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde uzun zamandır yenidoğan döneminde konjenital hipotirodizm (KH) tarama programı yürütülmektedir. Tarama programlarının çoğunluğu topuk kanında TSH ölçümüne dayalı ( Bir kısmı T4 ölçümüne dayalı) programlardır. Yalnızca Hollanda programı topuk kanında T4 ve TSH'ı birlikte ölçmektedir. Dünyadaki programlarda kullanılan yöntemle ilgili olarak tarama programının “kaçırması”nın kaçınılmaz olduğu vakalar vardır. Biz bu çalışmada;

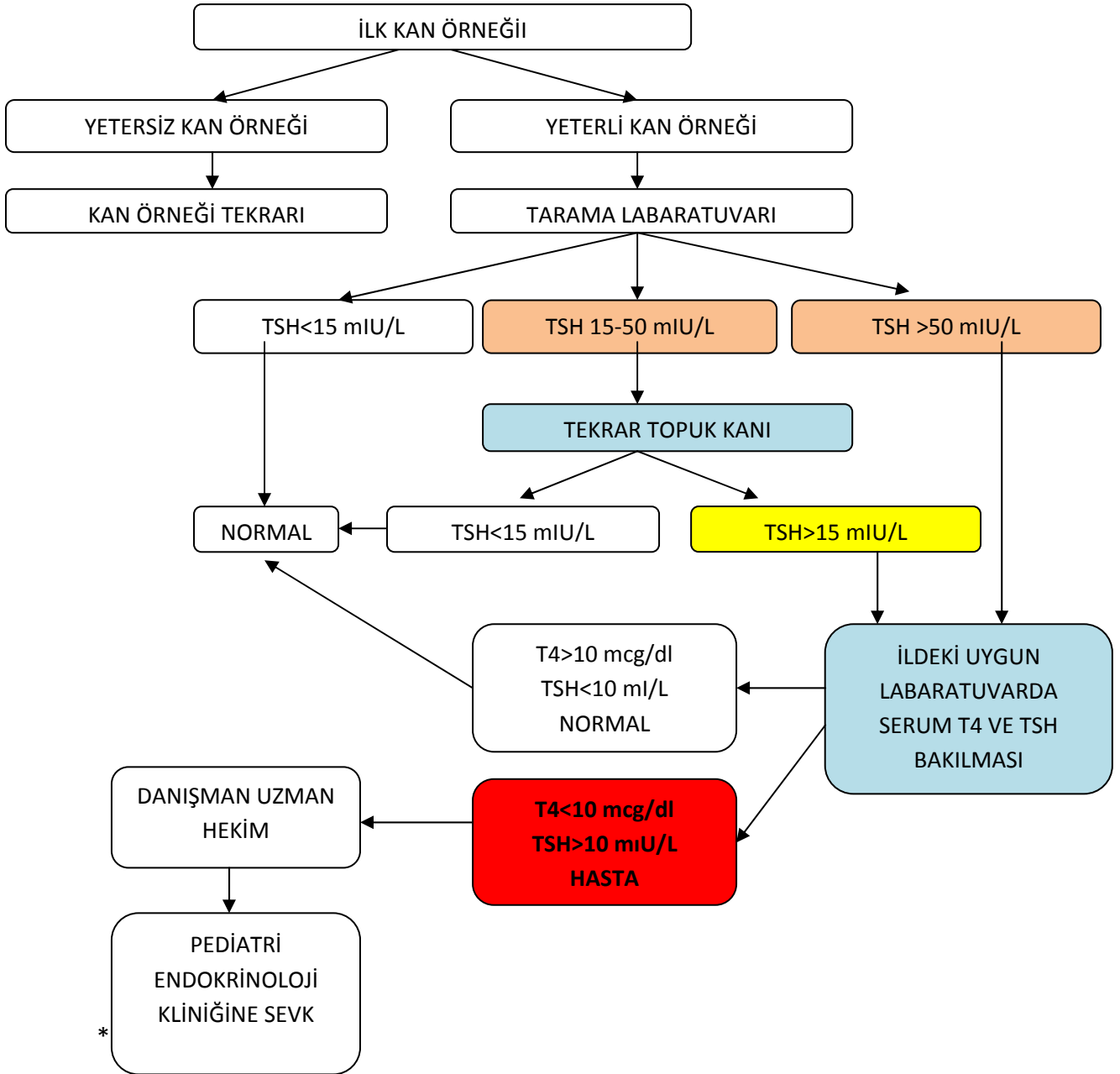
- ✓ Tarama programlarının başarısı için zamanında topuk kanı alınması (İdeal olarak ilk 48 saatten sonra),
- ✓ Gereken vakalarda kan örneğinin tekrar alınması,
- ✓ Topuk kanı örneklerinin zamanında laboratuara ulaştırılması, tekrar topuk kanı alınması gereken vakalarda bu işlemin hızlı bir şekilde yapılması,
- ✓ Sonuçların doğru bir şekilde değerlendirilmesi,
- ✓ Venöz kan alınması gereken bebeklerin ailelerine en hızlı şekilde haber verilmesi ve venöz kan örneğinin bir an önce alınması,
- ✓ Venöz kan sonuçlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve
- ✓ Son olarak tedavi başlanacak vakalarda kesin tanı için gerekli girişimlerin hızlı bir şekilde yapılıp tedavi başlanması gibi basamakları inceledik.

Sonuç olarak bir tarama programının en önemli amacı topuk kanı alınma zamanı ile tedavi gerekenlerde tedavi başlama arasında geçen zamanın mümkün olan en kısa süreye indirmektir. Genel olarak bilişsel gelişimin normal olabilmesi açısından bu sürenin 2 haftanın altında olması gerekmektedir. Biz bu çalışmada programın hangi aşamalarında aksaklıklar var, bunu inceledik.

Ülkemizde 2005 yılından itibaren topuk kanından TSH bakılmasına dayalı tarama programı başlatılmıştır. Program, Anaçocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğüne bağlı “Neonatal tarama programı ünite”leri tarafından yürütülmektedir. Ülkemizdeki tarama programının akış şeması aşağıdaki şekilde sunulmuştur. Ülkemizdeki programda tekrar topuk kanı ve/veya venöz kan alınması gereken vakalara sağlık ocakları yoluyla veya doğrudan ulaşılmakta, venöz kandaki incelemler aileye en yakın devlet hastanesinde yapılmakta ve oradaki çocuk hekimlerince değerlendirilmektedir. Bu hekimlerin önerisi üzerine gereken vakalar üniversitelerdeki çocuk endokrin ünitelerine gönderilerek son değerlendirme yapılmaktadır. Ulusal program yerel düzeyde üniversitelerin çocuk endokrin öğretim

üyelerinin danışmanlığında yürütülmektedir. Şu anda bu danışmanlar vakalar kendilerine geldiğinde uygun değerlendirme ve tedavi için katkıda bulunabilmekte, programın bütün aşamalarına katkıda bulunamamaktadır.

### KONJENİTAL HİPOTİROİDİ AKIŞ ŞEMASI



Yakın zamanda tarama programının Marmara bölgesindeki sonuçları değerlendirilmiş ve programın her aşaması ile ilgili sorunlar tartışılmıştır. Genel olarak topuk kanı alınma zamanı ile tedavi başlama zamanı arasındaki sürenin istenenden uzun olduğu, tarama programı birimi, aile ve son değerlendirmenin yapıldığı 3. basamak kurum arasındaki iletişimlerde aksama olduğu, bazı KH vakalarının tarama programı dışında kalarak tanı aldığı noktaları üzerinde duruldu. Bu genel değerlendirmelerin bir lokal program ölçeğinde daha ayrıntılı incelenmesinin ve bu inceleme sonucunda elde edilen verilerin programın güçlendirilmesi için kullanılması önerildi.

## **AMAÇLAR**

a. Kocaeli ili Konjenital Hipotiroidizm tarama programında topuk kanı alınma zamanı ile son başvuru noktası arasındaki sürecin (süre, karşılaşılan sorunlar vs açısından) ayrıntılı olarak değerlendirilmesi,

b. Lokal programla Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve elde edilen bilgiler temelinde ulusal program için önerilerde bulunulması,

c. Topuk kanı, venöz kan ve daha sonra yapılan incelemelere göre bebeklerin tanılarının gözden geçirilmesi.

## B. GENEL BİLGİLER

### 1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi, farinks tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekumla belirginleşecek bir noktada, epiteliyal bir proliferasyon şeklinde ortaya çıkar. Daha sonra tiroid, faringeal barsağın önünden, iki loblu bir divertikül halinde aşağı iner (1).

Gebeliğin 16.-17. günlerinde yutak tabanının epitelinde önce bir kalınlaşma olur, bunu bir divertikulum oluşumu izler. Tiroidin santral komponentini oluşturan bu divertikül gelişimin ilerlemesi ile kaudal yönde ilerleyerek hamileliğin 7. haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzünde nihai lokalizasyonuna yerleşir ve 8.-9. haftaya kadar istmus ve lateral loblardan oluşan görünüm kazanır (2-3).

Tiroid, kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği üçüncü ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar. Folliküler hücreler, tiroksin ve triiodotironin kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir. Ultimobrankial cisimden türeyen parafolliküller veya C hücrelerinden de kalsitonin salgılanır (3).

Tiroglossal kanal gebeliğin 7.-8. haftalarına kadar kaybolur. Tiroid orijinini 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.

### 2. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid parankim dokusu stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitelyum hücre topluluğundan oluşur. Bu hücreler:

**a. Follikül hücreleri:** Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olup hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturur.

**b. Parafolliküler C hücreleri:** Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur. Follikül epitelyum hücreleri arasında veya tiroid intertisyumunda lokalizedir.

**c. Ultimobrankial cisim** artıklarından oluşan, görevini yitirmiş epitelyum hücreleridir (4).

Tiroidin fonksiyonel ünitesi folliküldür. Follikül, kolloid (jelatinimsi bir madde) içeren lümeni tek tabaka kuboid epitelle çevrili küresel bir yapıdır. Yapısal olarak tiroid bezi tek bir arter ile beslenen 20-40 follikül içeren lobüllerden oluşur.(5). Follikül hücreleri TSH uyarımına bağlı olarak skuamöz (yassı) veya kolumnar (prizmatik) görünüm kazanabilir.

Tiroid, salgısı kendi içinde çok miktarda depolanan tek iç salgı bezidir. İnsanlarda folliküllerin içinde organizmaya 3 ay yetecek kadar hormon bulunur (6).

### **3. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ**

Tiroid bezi (glandula thyroidea); trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İstmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Nadiren istmus bulunmayabilir. Sıklıkla orta hattın hemen sol yanında istmusdan hyoid kemiğe doğru uzanan bir lob (lobus piramidalis) mevcuttur. İstmus 1.2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Her iki lobun tepesi tiroid kıkırdağının üst sınırına, tabanı 4. veya 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır.

Tiroid bezi capsula fibroza adı verilen bir bağ dokusu ile sarılıdır. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek bezi loblara ve lobüllere ayırır (4).

Tiroid bezi iki arter ile kanlanır. Arteria karotis eksternanın dalı olan arteria thyroidea superior ile arteria subklavia'nın bir dalı olan turunkus thyrocervicalis'den köken alan arteria thyroidea inferiordur.

Tiroid bezinin yüzeyinde zengin venöz pleksus vardır. Tiroidin üst bölümünü vena thyroidea superior, lateral kısımlarını vena thyroidea media direne eder. Her iki grup ven, sonunda vena jugularis internaya açılır. Vena thyroidea inferior tiroidin kaidesini direne eder ve vena brachiocephalica'ya açılır.

### **4. FONKSİYONEL GELİŞİM**

Gebelikte maternal TRH plesentayı geçer. Ancak fetusta TSH salınımını uyarmak için yeterli değildir. Fetusta hipofizin TSH sentez ve sekresyonu gebeliğin 10-13. haftasında ortaya çıkar. Bu haftalardan itibaren hipotalamusun maturasyonu TRH salınımında artma gebeliğin 18-20. haftaları arasında serum TSH düzeyinde yükselmeye neden olur. Bundan sonraki süreçte fetusta TSH düzeyi annenin TSH düzeyinden yüksek değerlerde doğuma

kadar devam eder.(5-7). Fetusta TSH düzeyi 12. haftada 4 mU/L'den, doğum öncesi yaklaşık 8-10 mU/L'ye yükselir (2-5).

Fetusta tiroid bezi fonksiyonu gebeliğin 10-11. haftasında başlar. Bezin fonksiyonel maturasyonunun tamamlanması ise gebelik süresince devam eder. Tiroid hücreleri tiroglobulin sentez kapasitesini fetal yaşamın 4-5. haftasında kazanır (5). İyodid tutulumu ve tiroksin sentezi ise 10-11. haftalarda ortaya çıkar (5-8). Bununla beraber tiroid hormon sentezi 18-20. haftaya kadar sınırlıdır. Bu haftalarda follikül hücrelerinde iyodid tutulumu yükselir ve serum T4 düzeyi artmaya başlar. Gerek total T4 gerekse sT4 düzeylerindeki bu yükseliş gebeliğin son haftasına kadar devam eder (5-8). Fetusta serum T3 düzeyi 30. haftaya kadar düşüktür (8), ve daha sonra yükselmeye başlar. Bu durum fetusta periferik dokuda T4'ün T3'e dönüşümünün sınırlı olması ve serum T3 kaynağının tiroide bağımlı bulunması ile açıklanmaktadır (8). Fetusta tip 1 iyodotironin monodeiyodinaz (MDI-1) düzeyi düşüktür ve fetusun dokularında T4'ün T3'e dönüşümü göreceli olarak düşük olur. Tip 2 MDI (MDI-2) dönüşümünü sağlayarak gerekli T3 kaynağını oluşturur. Hipotiroid fetusta MDI-1 aktivitesi azalır, MDI-2 aktivitesi ise artar. Böylece hipotiroid fetus T4'ü karaciğerden beyine yönlendirerek beyin ve hipofizde hücre içi T3'ün kaynağını yükseltir (8-9).

## 5. TİROİD SİSTEMİNİN GELİŞİMİNDE PLESENTANIN ROLÜ

a. Tiroid 'releasing' hormon (TRH) plsentada sentezlenir, ayrıca annenin dolaşımındaki TRH'ya plsentaya geçirebilir. Bununla beraber TRH'nın fetusa etkisi azdır.

b. Memeli plsentası tirotropine (TSH) geçirgen değildir.

c. Tiroglobülin tiroid agenezisi saptanan bebeklerin serumunda saptanmamıştır. Bu bulgu tiroglobüline plsentanın geçirgen olmadığını kanıtı olabilir.

d. Plsentaya iyodid geçişine engel olmaz.

e. Plsentada bulunan tip 3 monodeiyodinaz (MDI-3) önemli rol oynar. Bu enzim T4'ü 3,3,5' triiyodotironine (rT3), T3'ü ise 3,3' diiyodotironine (T2) çevirir. Plsentaya tip 2 monodeiyodinaz da (MDI-2) içerir. Bununla beraber gebelik süresince plsentada MDI-3 aktivitesi MDI-2 den her zaman daha yüksek bulunur (10).

Sonuç olarak plsentaya son derece kompleks bir sistemdir ve gelişmekte olan fetusun gebelik haftasına ve tiroidin hormon sentez kapasitesine göre anne hormonlarının (T3 ve T4)



fetus dolaşımına geçen miktarını düzenleme yeteneğini gösterir. Fetus ötiroid olduğunda T3 ve T4'ün geçişi sınırlı olup fetus hipotiroid olduğunda ise anne serum T4'ünün plasentadan geçişi bu bebeğe doğumda normalin 1/3-1/2'sini sağlamaya yetecek miktarda olduğu bildirilmektedir (11).

## 6. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ VE SALGILANMASI

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin ve % 7'si triiyodotironin'dir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı sonunda dokularda triiyodotironine dönüşür. Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir, fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarda bulunur ve kanda çok daha kısa süre kalır (12).

Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı folliküllerden (100-300 mikron çapında) oluşur, bunlar follikül içine salgı yapan kübik epitelyum hücreleriyle çevrilidir. Kolloidin ana bileşeni, molekülü içinde tiroid hormonlarını kapsayan bir büyük glikoprotein olan tiroglobulindir. Salgı folliküle girdikten sonra, vucudda işlev görebilmesi için, önce follikül epitelinden geriye kana alınması gerekir (12).

Tiroksinin normal oluşumu için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 miligram veya yaklaşık 1 mg/hafta iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için adi sofraya tuzu, yaklaşık olarak 100.000'de bir oranında sodyum iyodür katılarak iyotlanır (12).

**İyodür pompası (iyodür tutulması):** İlk aşama iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve folliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücreleri bazal memranı iyodu aktif olarak hücre içine pompalar. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır. İyodür pompası, normal bezde iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 30 katına kadar konsantre eder. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, konsantrasyon oranı 250 kata kadar yükselebilir. TSH tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi azaltır (12). Yaşa göre günlük alınması önerilen iyot miktarları aşağıda belirtilmiştir (13).

**Tablo 1: Yaşa göre önerilen iyot miktarları**

<b>Okul öncesi (0-6 yaş)</b>	<b>90 µg</b>
<b>Okul çağı (6-12 yaş)</b>	<b>120 µg</b>
<b>12 yaş üzeri ve erişkin (&gt;12 yaş)</b>	<b>150 µg</b>
<b>Gebe ve emziren kadın</b>	<b>200 µg</b>

Endoplazmik Retikulum ve Golgi apereyi; tiroglobulin denen bir glikoproteini follikül içine salgılar. Her tiroglobulin molekülü 70 tirozin amino asidi içerir. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk adım tirozin amino asidiyle birleşecek iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. İodidin bu oksidasyonu peroksidaz enzimi sayesinde hidrojen peroksitle olur. Peroksidaz ya hücrenin apikal membranında ya da ona bitişik bulunur (12).

Tiroglobulin molekülü Golgi apereyinden serbestleşince ya da apikal hücre membranından folliküle salgılanırken, iyot tiroglobulin molekülü içindeki tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur. Tirozin önce monoiyodotirozine, daha sonra diiyodotirozine iyotlanır. Bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birleşerek triiyodotironin oluşur. Bir molekül diiyodotirozin ile bir molekül diiyodotirozin birleşerek ise tiroksin oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir tiroglobulin molekülünde 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulunur. Bu şekilde vücudun tiroid hormon ihtiyacını 2-3 ay için karşılamaya yetecek düzeyde depo edilir (12).

**Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid bezinden serbestleşmesi:** Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar gönderir. Bunlar tiroid hücresinin apeksinden içeri giren pinositik vezikülleri oluşturur. Daha sonra lizozomlar bu veziküllerle birleşerek kolloidle karışmış şekilde lizozom sindirim enzimlerini kapsayan, sindirim veziküllerini oluştururlar. Bu enzimlerden proteinazlar tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksinle triiyodotironini serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroid hücresinden kana serbestleşmiş olur (12).

**Tiroksin ve Triiyodotironinin Dokulara Taşınması:** Kanda tiroksin ve triiyodotironin esas olarak karaciğerde yapılan tiroksin bağlayıcı globuline, çok az kısmı ise tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlı olarak dokulara taşınır. Bunlar doku hücrelerine girerek hücre içi proteinlere bağlanarak etkisini gösterirler (12).

## 7. TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekdeki transkripsiyonunu sağlamaktır. Önce, tiroidden salgılanan tiroksinin büyük kısmı, triiyodotironin oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Triiyodotironinin hücre içi tiroid hormon reseptörlerine karşı yüksek bağlanma affinitesi vardır (12).

Tiroid hormon reseptörleri ya DNA genetik ipliklerine bitişik veya hemen onlara yakın bulunurlar. Tiroid hormonuyla bağlanınca reseptörler aktif hale gelir ve transkripsiyon olayını başlatır. Sonra çok sayıda farklı tipte haberci RNA'lar oluşur. Bunu izleyen süreçte yüzlerce yeni protein tipleri oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA transkripsiyonu gözlenir (12).

Böylece tiroid hormonları hücrel metabolik aktiviteyi, mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini, hücre zarlarındaki iyonların aktif transportunu artırır (12).

## **8. TİROİD HORMONUNUN SPESİFİK VUCUD MEKANİZMALARINA ETKİLERİ**

**a. Karbonhidrat metabolizmasının uyarılması:** Bunlar; glikozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikoneojenezde artma, sindirim sisteminde emilim hızının artması hatta insülin salgılanmasında artmadır (12).

**b. Yağ Metabolizmasının Uyarılması:** Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini artırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma konsantrasyonunun büyük oranda artmasına ve hemen hemen daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar.

Tiroid hormonunun plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarından birisi, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır (12).

**c. Vitamin gereksiniminin artması:** Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksiniminde artışa yol açar (12).

**d. Bazal metabolizma Hızında Artma:** Aşırı miktarlardaki hormon, bazal metabolizma hızını bazen normalin yüzde 60-100'ne kadar artırır (12).

**e. Vücut Ağırlığında Azalma:** Tiroid hormonunun çok artması, iştahı artırarak vücut ağırlığında azalmaya neden olur (12).

**f. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi:** Dokulardaki metabolizma artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına neden olarak; kan akımı ve kalp debisinde artmaya, kalp hızında artmaya ve kalbin atım gücünde artmaya neden olur. Ortalama arteryel basınç genellikle değişmez (12).

**g. Solunumda artma:** Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır (12).

**h. Gastrointestinal Motilitede artma:** Hipertiroidizmde sıklıkla ishal gözlenir, hipotiroidizmde ise kabızlık olabilir (12).

**ı. Merkezi Sinir Sisteminde Eksitatör Etkiler:** Hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, ankisiyete, aşırı endişe ve paronaya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilir (12).

**i. Kas Fonksiyonlarına Etkisi:** Tiroid hormonu çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir aynı zamanda kaslarda tremor gelişir. Diğer taraftan, tiroid hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer (12).

**j. Uyku üzerine Etkisi:** Tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler (12).

**k. Diğer Endokrin Bezlere Etkisi:** Tiroid hormonu kemik yapımıyla ilgili birçok metabolik aktiviteyi artırır ve sonuçta, paratiroid hormon gereksinimini artırır. Son olarak tiroid hormonları, adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır (12).

**l. Seksüel Fonksiyonlara Etkisi:** Erkeklerde tiroid hormon eksikliği libido kaybına yol açması olasıdır; diğer taraftan hormonun çok fazlalığı impotansa yol açar. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye neden olurken tiroid yetmezliğinin düzensiz periyodlarda ve hatta bazen amenoreye bile yol açabilir (12).

**m. Büyümeye Etkisi:** Hipotiroid olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroid olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaşır ve epifizler erken yaşta kapanır; bu nedenle büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmıştır.

Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayat sırasında ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır (12).

## 9. TİROİD HORMON SALGISININ DÜZENLENMESİ

Vücutta, metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için tiroid hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen özel feedback mekanizmaları tiroid salgı hızını kontrol eder (14).

Tiroid ön hipofizde üretilen ve sekrete edilen bir glikoprotein olan TSH ile regüle edilir. Bu hormon tiroid bezinde adenilat siklazı aktive ederek tiroid hormonlarının salınımını etkiler. TSH iki nonkovalant olarak bağlı subunitten (zincir) oluşur; alfa ve beta. Her bir hormona spesifitesini beta subuniti verir. TSH sentez ve salınımı, hipotalamusta sentez edilen ve hipofize sekrete edilen tiroid relaising hormon (TRH) tarafından stimüle edilir. Tiroid hormon üretiminin azaldığı durumlarda, TSH ve TRH artar. Eksojen tiroid hormonu veya tiroid hormon sentezinin artması TSH ve TRH üretimini inhibe eder. Yenidoğan dönemi dışında serum TRH düzeyi çok düşüktür (14).

Kandaki tiroid hormon düzeyleri periferde de kontrol edilir. Birçok tiroid dışı hastalıkta, T3'ün tiroid dışı üretimi azalır; tiroksin-5'-deiyodinazı inhibe eden faktörler açlık, kronik malnütrisyon, akut hastalık ve bazı ilaçlardır. T3 düzeyi ciddi oranda azalabilirken, serbest T4 ve TSH normal kalır. T3 düzeyinde düşmenin oksijen tüketimini, substrat kullanımını ve diğer katabolik süreçleri azalttığı düşünülmektedir (14).

## 10. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

### 10.1. TSH

İntrauterin yaşamın ortalarında TSH fetüsün serum ve hipofizinde ölçülür hale gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte erişkin TSH düzeyinin çok üstüne çıkar ve daha sonra azalmaya başlar. Erişkin ve adolesan yaş grubunda TSH düzeyinde önemli değişiklikler olmaz (Tablo 2)

**Tablo 2: Serum T4, TSH, TBG ve Tiroglobulin düzeylerinin yaşla birlikte değişimi (Refetoff S: Inherited thyroxine binding globulin abnormalities in man. Endoc Rev 1989; 10:275-293)**

YAŞ	TSH*( $\mu$ U/mL)	T4*( $\mu$ g/dL)	TBG*(mg/dL)	Tg*(ng/mL)
KORT KANI	10.0 (1-20)	10.8 (6.6-15.0)	3.0 (0.8-5.2)	24 (2-54)
1-3 GÜN	12.0 (1-20)	16.5 (11.0-21.5)	3.0 (0.8-5.2)	45 (1-110)
1-4 HAFTA	2.3 (0.5-6.5)	12.7 (8.2-17.2)	2.8 (0.6-5.0)	
1-12 AY	2.3 (0.5-6.5)	11.1 (5.9-16.3)	2.6 (1.6-3.6)	
1-5 YAŞ	2.0 (0.6-6.3)	10.5 (7.3-15.0)	2.1 (1.4-2.8)	
6-10 YAŞ	1.9 (0.6-6.3)	9.3 (6.4-13.3)	2.1 (1.4-2.8)	35 (2-65)
11-15 YAŞ	1.9 (0.9-6.3)	8.1 (5.5-11.7)	2.1 (1.4-2.8)	18 (2-36)
16-20 YAŞ	1.5 (0.5-6.0)	8.0 (4.2-11.8)	2.1 (1.4-2.8)	18 (2-36)
21-50 YAŞ	1.5 (0.5-6.0)	7.3 (4.3-12.5)	1.9 (1.2-2.6)	4 (2-25)

\*Ortalama ve %95 aralık

•Ortalama ve 2 standart deviasyon

Son yıllarda TSH'nın diurnal varyasyonu olduğu gösterilmiştir (15). TSH özellikle akşam ile gece arasındaki periyoda en yüksek değerine ulaşır. TSH'nın diurnal varyasyonu hafif primer hipotiroidizmi olgularda korunurken santral hipotiroidizm, açlık ve nontiroidal hastalık durumlarında gözlenmez (16-17).

Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Bu ters ilişkinin korunmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken, TSH artmaz ise) santral hipotiroidizm, ilaç alımının yanı sıra TSH reseptör mutasyonları (18) ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı (19) düşünülmektedir.

## 10.2. TOTAL T4

İntrauterin yaşamın ortalarında fetüste total T4 düzeyi çok düşük değerlerde iken son trimesterde erişkin düzeylerine ulaşır. Doğumdan sonraki birkaç saat içinde hızlı bir yükselme gözlenir. Daha sonra T4 düzeylerinde düşme görülse de yaklaşık altı yaşa kadar erişkin sınırların üzerinde kalır.

Serum T4 düzeyi hipotiroidizmde düşer ve hipertiroidizmde yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 düzeyindeki yükseklik ve düşüklükler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler özellikle de TBG ile ilgilidir. Bu durumda olgular ötiroid olup sT4 ve TSH düzeyleri normal sınırlar içinde kalır. Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması, daha nadir olarak herediter TBG artışı TBG düzeyini yükselterek total T4 düzeyini artırır (20).

### 10.3. TOTAL T3

Total T3 düzeyi T4'ün aksine doğumda düşük olup erişkin düzeyinin yarısı kadardır. İlk 24 saatte erişkin düzeyinin iki katına çıkar ve daha hızla düşer. Yaşamın ilk bir yılına kadar erişkin düzeylerinin üst sınırına yakın seyrederek. Serum total T4 düzeylerini etkileyen taşıyıcı protein düzeylerindeki değişiklikler total T3 düzeyinde de aynı şekilde etkilidir. Total T3 düzeyi hipotiroidizmde düşerken, hipertiroidizmde yükselir. Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm, iyot eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Serum T3 düzeyi hipertiroidizmde, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır. Ayrıca T3 tirotoksikozu olarak adlandırılan klinik tabloda serum T4 düzeyi normal sınırlarda iken T3 düzeyi yüksek bulunur. T3/T4 oranında düşmenin en önemli nedeni nontiroidal hastalıktır (ötiroid 'sick' sendromu) (21).

### 10.4. REVERSE T3 (rT3)

Reverse T3, T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı periferel dokularda T4'ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü, T4'ün hem metabolizmasını hem de periferel dokudaki düzeyleri hakkında indirekt fikir verir. Kord kanında ve yenidoğan döneminde yüksektir, daha sonra hızla düşer. Hipotiroidizmde düşük bulunur ancak tiroksin tedavisi alanlarda normal düzeylerine çıkar. Hipertiroidizmde yüksektir. rT3'ün kullanıldığı en önemli alanlardan biri nontiroidal hastalıktır. Nontiroidal hastalıkta düşük T3 ve T4 değerlerinin hipotiroidizme bağlı olmadığını göstermek için normal veya artmış rT3 düzeylerinden yararlanır.

### 10.5. TİROGLOBULİN (Tg)

Yenidoğan döneminde Tg, erişkin düzeyinin 2-4 katı kadardır. Süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan döneminde progresif olarak azalır ve erişkin düzeylerine ulaşır.

Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda (hipertiroidizm), inflamasyonda ve travmada, differansiye tiroid kanserlerinde, endemik guatrda serum Tg düzeyinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, süpresif dozda tiroid hormon alımlarında, Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür (22). Tg ayrıca, yenidoğan hipotiroidizminde tiroid ageneziyi diğer nedenlerden ayırtetmede de kullanılan yararlı bir parametredir (23).

## 10.6. TİROİD OTOANTİKORLARI

Antitiroglobulin (antiTg) ve antitiroid peroksidaz (antiTPO-eski adı ile antimikrozomal) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Hashimoto tiroiditinde anti TPO pozitifliği %90 oranında görülür; anti Tg pozitifliğine ise özellikle çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkla rastlanır (24). Graves hastalığı tiroid antikolarının yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir (25).

TSH reseptör antikoları özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığında tanısını desteklemek amacı ile kullanılır. Neonatal geçici hipotiroidizimli olgularda TSH reseptör blokan antikör ölçümü ayırıcı tanı yönünden yararlıdır (26).

## 11.1. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Umbilikal arter kanında serum T4 düzeyi 10.8 µg/dL (6.6-15 µg/dL), serum sT4 düzeyi 1.7 ng/dL (2-4.5 ng/dL), serum T3 düzeyi 50 ng/dL (14-86 ng/dL) olup rT3, T3 sulfat düzeyleri yüksek bulunur. Serum TBG düzeyi yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşük değerdedir (5-27).

Doğumu izleyen ilk saatler içinde tiroid fizyolojisinde önemli değişiklikler ortaya çıkar. Doğumdan sonraki ilk 30 dakika içerisinde serum TSH düzeyi 60-70 mU/L'ye kadar yükselir (28). TSH'nın pik değere ulaşmasını takiben ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve genellikle bu süre sonunda 20 mU/L'nin altındadır. TSH değeri 48 saat sonunda stabilleşir, 4.günde 1.3-16 mU/L arasında değişir. Anensefalik yenidoğanlarda TSH'da artış saptanmamıştır. Ayrıca TRH düzeyi ilk 24 saatte yüksek bulunmuştur (29).

Serum T4 ve sT4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde yükselme gözlenir (28). B undan sonra her iki fraksiyonda da ilk hafta süresince kademeli azalma gözlenir. Serum T4 düzeyi 1-3. günlerde 16.5 µg/dL (11-22 µg/dL), 1-4. haftalarda ortalama 12.7 µg/dL (8.2-17.2 µg/dL) bulunduğu bildirilmektedir (27). Serum sT4 düzeyi 1-3. günlerde ortalama 4.2 ng/dL, 1-4. haftalarda 2.0 ng/dL (1.9-2.3 ng/dL) bulunmuştur (27).

Serum T3 düzeyinde doğumdan sonra ilk 24 saat içinde umbilikal arter değerlerine göre 3-4 kat artış izlenir. Bunu izleyen birkaç gün içinde T3 düzeyinde artış devam eder. Serum T3 değeri 1-3. günlerde 220 ng/dL (110-330 ng/dL), 1-4. haftalarda ise ortalama 170 ng/dL (117-263 ng/dL) bulunur (27).



## **11.2. PREMATÜRELERDE TİROİD FONKSİYONLARI**

Prematüre bebeklerde doğumdan sonra yeni bir ortama geçişin getirdiği stres, bu bebeklerde hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matürasyonundaki yetersizlik ile örtüşür. Prematürelerde TRH'nın sentez ve salınımı göreceli olarak azdır. Tiroid bezinin TSH'ya yanıtı henüz matüritesini kazanmamıştır. Tiroid folikül hücrelerinin tiroglobulinin tirozil rezidülerinde iyodinasyon kapasitesi yetersizdir. T4'ün T3'e deiyodinasyonu düşüktür. TBG düzeyi göreceli olarak düşük bulunur. Böylece prematüre bebek tiroid fonksiyonu yönünden aynı gebelik haftasındaki fetusun özelliklerini taşır. Prematürelerde serum T4 ve sT4 düzeyleri düşüktür. Serum TSH ve T3 düzeyleri normal ile düşük değerler arasındadır (30). Zamanında doğan bebeklerdeki T4 ve sT4 düzeylerinin gebeliğin 25-27. haftalarında doğan bebeklerinkine göre 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda serum T4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur.

Prematüre bebeklerdeki doğum sonrası TSH'nın dramatik salınımı ve serum T4 ve T3 düzeylerinde yükselme zamanında doğan bebeklerle kıyaslandığında kalitatif olarak benzer, kantitatif olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (9). Komplikasyonu olmayan prematüre bebeklerde yaşamın ilk 24 saati içinde serum T4 ve T3 düzeyinde hafif bir yükselme gözlene de sıklıkla ilk hafta süresince kort kanındaki düzeyin altında bulunur (32-33).

## **11.3. SÜT ÇOCUKLUĞU VE ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE TİROİD FONKSİYONLARI**

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde T4, sT4, T3 ve TSH düzeylerinde yavaş ve progresif bir düşme gözlenir, rT3 düzeyinde ise değişiklik olmaz veya hafifçe artar. Bu yaş grubunda erişkinden farklı olarak T4 döngüsü çok yüksektir. Tg düzeyi yenidoğan döneminden sonra düşmeye başlar ve 6. ayda erişkin düzeye iner.

Tiroid bezi yenidoğanda yaklaşık 1 gr iken 15 yaşa kadar her yıl 1 gr artarak erişkin yaştaki ağırlığı olan 15-20 gr'a ulaşır (28).

## **12. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KARŞILAŞILAN GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

### **12.1. GEÇİCİ İDİYOPATİK HİPERTİROTROPİNEMİ**

Özellikle TSH ölçümü ile yapılan KH yenidoğan tarama programlarında karşılaşılan bir problemdir. Genellikle prematüre yenidoğanlarda görülür. Etiyolojisi henüz açıklık kazanmamıştır. İdiyopatik hipertirotropinemi olan olgularda tiroid hormonları normal sınırlarda iken TSH düzeyi yüksektir. Klinik olarak olgular ötroiddir. Tiroid sintigrafileri normaldir. Mutlaka primer hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Bu hastalarda tedaviye gerek yoktur. Olguların çoğunda yaşamın ilk bir yılı içinde TSH düzeyleri normale döner (8).

### **12.2. DÜŞÜK T3 SENDROMU**

Yenidoğan döneminde görülen TSH, T3 ve T4 düzeylerindeki artış yaş küçüldükçe azalır. Özellikle T3 düzeyi prematüre bebeklerde, zamanında doğan bebeklere göre daha düşük bulunur. Serum total T4 düzeyi de hafif düşük olmakla birlikte sT4 düzeyi normal sınırlar içindedir.

Düşük T3 sendromunun patogenezinin birkaç durum sorumlu tutulmaktadır. Prematüre bebeklerde beslenme yetersizliği olması düşük T3 sendromuna zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca T4'ü T3'e çeviren tip 1 deiyodinaz enzimi düşük gestasyonel yaşta maturasyon kazanmayabilmektedir. Prematüre bebeklerin sıklıkla maruz kaldıkları doğum travmaları, solunum yetmezliği, hipoksi, intrakranial kanamalar, enfeksiyon ve metabolik dengesizlikler gibi stres durumlarında T4'ün T3'e dönüşümü bloke olmaktadır. Düşük T3 düzeyleri bebek iyileşmeye ve kilo almaya başladığı döneme kadar devam edebilmektedir. Düşük T3 sendromlu bebeklerde tedaviye gerek yoktur (8).

### **12.3. PREMATÜRELİK HİPOTİROKSİNEMİSİ**

Özellikle 30 haftadan küçük doğan bebeklerin yaklaşık yarısında normal veya düşük TSH düzeyine eşlik eden düşük T4 düzeyi ile karşılaşılabilir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki immatürasyon nedeni ile düşük T4 düzeyine yanıtız TSH düzeyi ile karşılaşılır. TBG düzeyinin bu yaş grubunda düşük olması nedeni ile sT4 düzeyindeki düşüklük total T4 düzeyindeki kadar belirgin değildir. Organifikasyondaki yetersizlik sonucu serum Tg düzeyi yüksek bulunur.

Prematürelilik hipotiroksinemisinde saptanan düşük T4 ve düşük/normal TSH düzeyleri aynı zamanda santral hipotiroidizmde laboratuvar bulguları olduğu için iki hastalığın ayırıcı tanısı çok önemlidir. Prematüre bebeklerde kalıcı KH sıklığı zamanında doğan bebeklere göre farklı değildir. Ancak bu bebeklerde TSH düzeyindeki yükselme gecikebilir (34). Prematürelere TSH düzeyinin 20 mU/L'nin üzerinde olması KH lehine kabul edilmektedir.

## **13. HİPOTİROİDİZM**

Hipotiroidi, tiroid hormon üretimindeki veya tiroid hormon reseptör aktivitesindeki defektten kaynaklanır. Bu durum, fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa konjenital hipotiroidizm, çocukluk ve adolesanda bulgu verirse juvenil veya akkiz hipotiroidizm olarak tanımlanır. Semptomlar normal tiroid fonksiyonlarının olduğu bir dönemden sonra ortaya çıkarsa hastalık edinsel olabilir veya geç bulgu veren konjenital bir defekt olabilir.

### **13.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM**

Konjenital hipotiroidizm (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur. Bu hastalığın önemi, toplumda sık rastlanması ve önlenebilir zeka geriliğinin en sık görülen nedeni olmasıdır; ayrıca tedavisi etkin, kolay ve ucuzdur.

Tiroid hormonu, beyin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan bir hormondur; nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda görev alır (35).

#### **13.1.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Yenidoğan tarama programının ortaya çıkışından önce, konjenital hipotiroidi insidansı, ortaya çıkan klinik bulgulardan sonra tanı alabildiği için, insidansı 1/7.000-1/10.000 sıklığındaydı (36). Yenidoğan tarama programının gelişimiyle birlikte sıklık 1/3.000-1/4.000 aralığında bildirildi (37). Devlet, bölge, ulusal tarama tekniği programlarıyla edinilen deneyimlere göre, insidans coğrafi bölgeye göre değişir. 20 yıllık bir periodu özetleyen Fransız Yenidoğan Tarama Programı, kalıcı hipotiroidizm sıklığının 1/10.000 olduğunu ortaya çıkardı (38). Bunun yanında 11 yılı aşkın bir süreyi kapsayan Kıbrıs nüfusunu içeren Yunan raporu ise yenidoğanlarda sıklığın 1/800 olduğunu ortaya çıkardı (39).

Yakın tarihli bir rapor ise ABD'de insidansın; 1987'de 1:4.094, 2002'de 1:2.372'ye çıktığını gösterdi (40). Artmış insidansın sebebi belli değildir ama muhtemelen test etme

stratejisindeki değişiklikler olabilir. TSH metodlarının hassasiyeti, duyarlılığı ve doğruluğunun artması nedeniyle; ABD ve dünyadaki diğer programlar primer olarak T4 ardından TSH yaklaşımını primer TSH testi olarak kabul etmişlerdir. **Eğer TSH cutoff değeri düşürülürse hafif konjenital hipotiroidizmi daha fazla yenidoğan teşhis edilecektir.** Ek olarak farklı ırk ve etnik gruplar arasında insidansta bazı varyasyonlar vardır. Birçok ABD programı; Asya, Yerli Amerika ve Kızıldereli nüfusta daha fazla bir insidans bulunduğunu rapor etmiştir ve beyaz nüfusa kıyasla zenci amerikalıların daha düşük insidansa sahip oldukları rapor edilmiştir. 2000-2003 yılları arasında New York'un yaptığı programda konjenital hipotiroidizm sıklığında bazı ilginç demografik varyasyonlar olduğu gösterilmiştir (40). Konjenital hipotiroidizm insidansı; beyaz nüfusta 1/1815 ve zencilerde 1/1902 olarak saptanmıştır, insidans daha düşükken Kızılderililer de daha yüksek (1/1559) ve asya nüfusunda en yüksek (1/1016) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ikiz doğumlardaki (1/876) KH insidansı, tekli doğumdan (1/1765) daha yüksektir, hatta çoklu doğumlarda (1/575) en yüksektir. 39 yaşın üstündeki annelerde insidans 1/1.328 iken, 20 yaşın altındaki annelerde 1/1703 oranıyla daha yüksek insidansa sahiptirler (40). Preterm bebeklerdeki insidans, term bebeklere göre daha yüksektir. Preterm bebeklerde konjenital hipotiroidizmin geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu belli değildir. Preterm doğumların insidansı son 20 yılda yaklaşık % 20 artmıştır. Neredeyse bütün tarama programları bir dişi üstünlüğünün (2:1 dişi/erkek) olduğunu rapor eder (41). Quebec'ten bir rapor dişi üstünlüğünün çoğunlukla tiroid ektopisi ile ve daha az olarak agenezi ile ortaya çıktığını gösterir (42).

### 13.1.2. KLİNİK

KH yenidoğan döneminde genellikle bulgu vermez. Tarama ile tanı alan yenidoğan bebeklerin çok az bir kısmında hipotiroidizm belirti ve bulguları saptanmıştır (43). Hastalığın pek çok klinik bulgusu genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarı oluştuktan sonra ortaya çıkar. KH'li olguların yenidoğan tarama programlarından önce ancak %10'nunun ilk bir ay içinde, %35'nin 3 ay içinde, %70'nin birinci yılda tanı aldığı, bu oranın 3-4 yaşında %100'e çıktığı bildirilmiştir (44). Klinik bulgular KH'in etiyolojisi, süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Özellikle intrauterin etkilenmiş bebeklerde (agenezi veya ağır dishormonogenezis olgularında) yenidoğan döneminde belirti ve bulgular ortaya çıkabilir (28).

Yenidoğan döneminde görülebilecek KH bulguları gebelik haftasının 42 haftanın üzerinde olması, beslenme güçlüğü, respiratuar distres, gayta pasajında gecikme, hipotermi,

büyük ön fontanel, arka fontanel çapının 5 mm'den büyük olması ve indirek hiperbilirubinemidir (28).

Hastaların doğum ağırlığı ve boyları genellikle normal sınırlardadır ancak doğum ağırlığı artmış olan olgular da bulunabilir (45). Tanıda gecikme, büyümede yavaşlamaya neden olur. Dil büyüklüğü kaba ses ve yüz görünümü, umblikal herni, hipotoni, ciltte kuruluk, soğukluk, dalgalanma ve letarji gibi klinik bulgular yenidoğan döneminden sonra, hastalığın süresi arttıkça ortaya çıkar (28). Hastaların doğum ağırlıkları ve boyları genellikle normal sınırlardadır ancak doğum ağırlığı artmış olan olgularda bulunabilir (45). Üçte birinin doğum ağırlığı 19 persentil üzerindedir (46). Tanıda gecikme, büyümede yavaşlamaya neden olur. X ray; var olmayan femoral epifizleri %54 oranında ortaya çıkarır (39).

Yenidoğan tarama programının gelişinden önce hipotiroid infantın tipik görünüşü; sarılık, puffy yüz, geniş arka fontanel ve açık suturalardır. Nazal köprü düzdür, gözlerde psudohipertelorizm vardır. Ağız biraz açık ve makroglossi vardır, bradikardi ve geniş umblikal herni ile birlikte şiş abdomen ortaya çıkabilir. Deri dokunduğunuzda soğuk ve alacalıdır (46).

KH'li olgularda konjenital malformasyonlara sık rastlanır. Özellikle konjenital kalp hastalıkları, ventriküler ve atrial septal defektler normal popülasyondan 4 kat daha sık görülür (47).

### 13.1.3. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZMİN ETİYOLOJİK SINIFLAMASI

#### 1. PRİMER HİPOTİROİDİZM

**TİROİD DİSGENEZİSİ:** Gelişimsel anomaliye bağlı hipotiroidizm

(Tiroid ektopisi, aterosiz, hipplazi, hemiagenezi)

Mutasyonlar: (Bunlar tiroid disgenezi vakalarının yalnızca %2'sini oluşturur, %98'i bilinmiyor)

- TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-9

**TİROİD DİSHORMONOGENEZİSİ:** Bozulmuş hormon üretimine bağlı hipotiroidizm

Mutasyonlar:

- Somyum-iyot simporter defekti
- Tiroid peroksidaz defektleri
  - \*Hidrojen peroksit defektleri (DUOX2, DUOX2A2 gen mutasyonları)
  - \*Pendrin defekti (Pendrin sendromu)
  - \*Tiroglobulin defekti
  - \*İyodotirozin Deiyodinaz defekti (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)

**TSH BINDING REZİSTANSI**

Mutasyonlar

- TSH reseptör defekti
- G-Protein mutasyonu: Pseudohipoparatiroidizm tip 1a

#### 2. SANTRAL HİPOTİROİDİZM (SEKONDER HİPOTİROİDİZM)

**İZOLE TSH EKSİKLİĞİ** (TSH $\beta$  subunit gen mutasyonu)

**TRH DEFEKTİ**

İzole, pituitary stalk interruption sendromu (PSIS), hipotalamik lezyon, hemartom...

**TRH REZİSTANSI**

TRH reseptör gen mutasyonları

**HİPOFİZER GELİŞİM YADA FONKSİYONUNUDA İÇEREN YETERSİZ TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNDEN KAYNAKLI GELİŞEN HİPOTİROİDİZM**

HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

#### 3. PERİFERİK HİPOTİROİDİZM

**TİROİD HORMON DİRENCİ**

Tiroid reseptör  $\beta$  mutasyonu

**TİROİD HORMON TRANSPORT ANOMALİLERİ**

Allan-Herndon-Dudley sendromu (Monokarboksilaz transport 8 (MCT8) gen mutasyonu)

#### 4. SENDROMİK HİPOTİROİDİZM

**PENDRED SENDROMU-** (hipotiroidizm-sağırılık-guatr) **pendrin mutasyonu**

**BAMFORTH-LAZARUS SENDROMU-** (hipotiroidizm-yarı damak, dik saç) **TTF-2 mutasyonu**

**EKTODERMAL DİSPLAZİ-** (hipohidrotik-hipotiroidizm- silier diskinezi)

**HİPOTİROİDİZM-** (dismorfizm-postaksiyal polidaktili-entelektüel defisit)

**KOCHER-DEBER-SEMİLANGE SENDROMU-** (müsküler psödohipertrofi-hipotiroidizm)

**BENİNG KORE-** hipotiroidizm

**KAREOATETOZİS-** (hipotiroidizm-neonatal respiratuvar distres) **NKX2.1/TTF-1 mutasyonu**

**OBEZİTE-KOLİT-** (hipotiroidizm-kardiyak hipertrofi-gelişimsel gecikme)

#### 5. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Maternal antitroid ilaç alımı

Maternal TSH blokan antikörlerin plental geçişi

Maternal ve neonatal iyot eksikliği ya da fazlalığı

THOX2 ya da DUOX2A2'nin heterozigot mutasyonları, Konjenital hepatik hemanjiyom/hemanjiyoendotelyoma

### 13.1.4. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Geçici KH Avrupa'da (1/1000), A.B.D.'ye (1/50.000) göre daha sık rastlanan bir durumdur (38). Yirmi yılı aşkın süredir yapılan Fransız Yenidoğan Tarama Programındaki bir raporda geçici KH insidansının %40 olduğu saptanmıştır (38). Geçici KH sebepleri;

**a. İyodin eksikliği:** Özellikle Avrupa da ve diğer iyot eksikliği olan bölgelerde geçici hipotiroidizmin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Bunun temel sebebi annenin diyetle yetersiz iyot alımından kaynaklanır (38-48-49). İyot eksikliği özellikle preterm yenidoğanlarda görülür. Bir iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde yürütülen en geniş kapsamlı tarama sonuçlarında ise geçici KH sıklığı 1/1236 olarak belirlenmiştir (50).

**b. Maternal blokan antikor transferi:** Geçici KH'in en önemli nedeni anneden fetusa geçen antitiroid antikorlardır. TSH reseptör blokan antikorlar KH olgularının yaklaşık %5'inden sorumludur (51), TSH reseptör blokan antikor dışındaki antikorlar (antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz) KH'e neden olmaz. Annedeki antikorlar bebekten 3-6 ay içinde atıldıktan sonra hipotiroidizm tablosu düzelir (52-53).

**c. Antitiroid ilaçlara fetal maruziyet:** Annenin aldığı antitiroid ilaçlar doğumdan sonraki birkaç günden iki haftaya kadar süren neonatal tiroid hormon sentezinin azalmasına sebep olarak geçici KH'e neden olur.

**d. Maternal iyot maruziyeti:** Maternal olarak kullanılan amiodaron bu annelerin çocuklarında geçici hipotiroidizme sebep olabilir. Bu durum 4-5. aylara kadar devam edebilir ve nörolojik problemlere neden olabilir (54). Geçici KH aynı zamanda, iyodin kontrast ve antiseptiklere maruz kalmasıyla da meydana gelebilir ve bu maruz kalma süresiyle ilişkilidir. Son dönemdeki bir çalışma hamilelik süresince kontrast iyot verilen 21 annenin bebeğinde anormal tiroid fonksiyonlarının bulunmadığını göstermiştir (55).

**e. Neonatal iyot maruziyeti:** Yenidoğanların yüksek miktarda iyota maruz kalmaları hipotiroidizme neden olabilir. Özellikle preterm infantlarda görülür (56).

**f. Karaciğer hemanjiyomu:** Konjenital karaciğer hemanjiyomlarının büyük miktarlarda tip 3 iyodotirozin deiyodinaz enzimi ürettiği rapor edilmiştir. Bu, yüksek dozlardaki tiroksinin ötiroidizmi koruması için gerekli olan kompsüptif tipli hipotiroidizmi üretir. Serum T4 seviyesi düşük, TSH ve rT3 seviyeleri artmıştır (57).

g. **DUOX2 (THOX2) ve DUOXA2'deki mutasyonlar** geçici KH'e neden olabilir (58-59).

### **13.2. SEKONDER YA DA SANTRAL HİPOTİROİDİZM**

Santral hipotiroidizm, tiroidin TSH tarafından yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizmi tanımlar. Bu durum hipotalamus ve/veya hipofizin anatomik veya fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkar. Önceleri hipofiz kökenli patolojilerin neden olduğu TSH eksikliğine bağlı hipotiroidizm sekonder hipotiroidizm, hipotalamus kökenli patolojilerin neden olduğu TRH eksikliğine bağlı hipotiroidizm ise tersiyer hipotiroidizm olarak tanımlanır ve dışarıdan verilen TRH'ya alınan TSH yanıtına göre birbirinden ayrılırdı. TRH verilmesinden sonra TSH yanıtı yetersiz ise hipofizer patoloji, TSH yanıtı yeterli ise hipotalamik patolojiyi yansıttığı benimsenirdi. Son yıllarda bu iki durumda TRH'ya TSH yanıtları değerlendirildiğinde TSH profilleri arasında önemli derecede kesişme fark edilmesi, diğer yönden TSH'nın kantitatif yetersizliğinin yanı sıra kalitatif yetersizliğinin moleküler çalışmalar ile gösterilmesi bu antitenin tanımlanmasında santral hipotiroidizm teriminin tercih edilmesine neden olmuştur.

Santral hipotiroidizm sıklığı 1/25.000-1/100.000 arasında olup A.B.D.'de yürütülen tarama programlarında KH'li olguların %10'nundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (51). Santral hipotiroidizm olgularına T4'ünde ölçüldüğü tarama programlarında tanı koymak mümkündür, TSH ile yapılan taramalarda bu olgular tanı alamaz. Santral hipotiroidizmle birlikte yenidoğanlarda orta hat defektleri görülebilir. Konjenital sekonder ya da santral hipotiroidizm genellikle TSH üretimindeki defektlerden kaynaklanır ve konjenital hipopitüitarizmin bir parçasıdır. Konjenital hipopitüitarizm sıklıkla septo-optik displazi ya da yarık damak dudak gibi orta hat defektleriyle ilişkilidir. Pitüiter gland gelişimini düzenleyen genlerdeki mutasyonların (bunlar; **HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1**) ailesel hipopitüitarizmin bir sebebi olduğu raporlanmıştır. TSH eksikliğinin yanında diğer pitüiter hormonlar da (GH, ACTH, ADH) genellikle eksiktir. Nadiren de olsa spesifik gen defektleri santral hipotiroidizme öncülük edebilir. Bunlar izole TSH eksikliği ve TRH genindeki mutasyonlar sonucu oluşan TRH rezistansını içerir.

### **13.3. İZOLE TSH EKSİKLİĞİ**

İzole TSH eksikliği nadir görülen, otozomal resesif kalıtıldığı düşünülen bir hastalıktır. Bu hastalarda TSH- $\beta$  alt grub geninde mutasyonlar saptanmıştır (60-61). Bu



kalıtsal bozukluklara ek olarak son yıllarda izole santral hipotiroidizme neden olan TRH reseptör geninin mutasyonları da tanımlanmıştır.

#### **13.4. TİROİD HORMON METABOLİZMASINDAKİ PERİFERAL DEFEKTLER**

Tiroid hormonunun hücrelere geçişini, **tiroid hormon plazma membran transportları** kolaylaştırır. Monokarboksilaz Transportör 8'i (**MCT8**) kodlayan gendeki mutasyon sonucu X'e bağlı geçen mental retardasyonla ilişkili hipotiroidizm ve kuadriplejiyi içeren nörolojik anormallikler 5 erkek çocukta rapor edilmiştir. Defektif transportör, T3'ün nöronlara geçişini bozar ve artmış serum T3 seviyesi, düşük T4 ve normal TSH ile karakterize edilir (62). Bu aynı zamanda **Allan-Herndon-Dudley sendromu** olarak da bilinir.

Tiroid hormonuna periferik rezistans tanımlanmıştır. Tiroid hormon reseptör beta'yı (**TR $\beta$** ) kodlayan genlerdeki mutasyonlar vakaların %90'ını oluşturur. Bu mutasyonlar otozomal dominantla geçer ve etkilenen bireyler genelde ötiroiddir, yine de bazı hipotiroidili bireyler tanımlanmıştır. Dolaşımdaki T3 ve T4, TSH supresyonu olmaksızın hafifçe yükselir. Bu yüzden bu yenidoğanlar genellikle tarama programıyla tespit edilemez (63).

#### **13.5. TSH DİRENCİ**

TSH direncinin birkaç formu vardır. Tiroid hipoplazisine neden olan TSH reseptör geninde mutasyonlar bulunmuştur (64). TSH direncinin diğer bir formu 15. kromozomun uzun koluna bağlı olarak dominant kalıtlıdır (65). Direnç, TSH reseptör mutasyonu olmadığına meydana gelir ve tiroid hipoplaziye neden olur (66). Stimulatör guanin binding protein'inin (Gs alfa) alfa subunitindeki mutasyonların sebep olduğu pseudohipoparatiroidizm tip 1a; defektif TSH belirtisiyle sonuçlanır (67). Gs protein alt birim bozuklukları gösterilmiş olan otozomal dominant kalıtım gösteren psödohipoparatiroidizmli ve Albright herediter osteodistrofili olgularda TSH duyarsızlığı ve buna bağlı kompanse aşikar hipotiroidizm bildirilmiştir (8).

#### **13.6. KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM**

İyodun yeterli olduğu ülkelerde KH'nin %85'i tiroid disgenezisi yüzündendir. Bu tiroid glandın embriyolojik gelişiminin aberrasyonu olarak tanımlanır. Vakaların geri kalan %10-15'lik kısmı tiroid hormon sentezinin doğuştan hatalarından kaynaklanır, buna ayrıca dishormonogenezis de denir (68).

### 13.7. TİROİD DİSGENEZİLER

Tiroid disgeneziler KH'li olguların % 80-85'ni oluşturur ve çoğu sporadiktir (28). Yine de son dönemdeki bulgular genetik bileşim ihtimaline işaret eder. Tiroid disgenezilerin %2'sinin ailesel olduğu bulunmuştur. Ek çalışmalar ise konjenital hipotiroidili infantların birinci derece akrabalarının % 7'sinde tiroid gelişim anomalisi olduğu gösterilmiştir.

Tiroid disgenezileri kızlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür, özellikle ırka özgü bir dağılım gösterir. Hastalığın sıklığı Afrika kökenli Amerikalılarda 1/32.000, Japonya'da 1/5700, Kuzey Amerika'da 1/4500, Batı Avrupa'da 1/3300, İspanyol kökenlilerde 1/2.000, ülkemizde ise 1/3517 olarak bildirilmiştir (28-50).

Tiroid gelişimi sırasında santral komponentin gelişmemesi tiroid bezi yokluğu, diğer bir deyişle 'agenezis veya atirozis' olarak adlandırılır. Tiroid hemiagenezisi ise tiroidin sadece bir lobunun geliştiği gelişimsel bir bozukluktur. Tiroid hemiagenezili olguların %80'inde sol lob yoktur. Genellikle varolan tiroid lobu büyür. Ektopik tiroid, tiroid gelişimi sırasında tiroidi oluşturan materyalin bir kısmı veya hepsinin normal yerleşim bölgesine inişinde duraklama sonucu gelişir. Lingual, sublingual, supra veya infrahyoid veya intratrakeal yerleşimli olabilir. Bazı olgularda tiroid dokusunun tümü veya bir kısmı normal yerleşiminden daha aşağıya, üst mediastende sternumun arkasında aortik arkın yakınına veya aorta ile pulmoner arter arasına, perikardium içine, hatta interventriküler septumda yerleşebilir. Ektopik tiroidlerin büyük bir kısmı sublingual yerleşimlidir. Ektopik tiroid dokusu olan olguların %70'inde normal yerleşimli bir tiroid bezi bulunmaz, nadiren büyüyerek disfaji, disfoni ve dispneye neden olabilir (3). Ektopik tiroid tüm tiroid disgenezi olgularının 2/3'ünü oluşturur (37).

Disgenezi etiyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle transkripsiyon faktörlerinden TTF-1, TTF-2, Pax-8 mutasyonu olan olgularda tiroid disgenezileri tarif edilmiştir. Tiroid gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal pozisyonuna yerleşmesinden sorumlu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOXB-3, HOX-A3 ve NKX-2.5) tiroide spesifik olmadığı halde, bir kısmı tiroid bezinin gelişiminde spesifik rol oynar. En az 3 'homeobox' geni tiroid bezinin gelişimini programlamada özel görev alır. Folliküler hücre fonksiyonları, normal tiroglobulin, tiroid peroksidaz 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. Bu faktörlerden her biri değişik hücre

gruplarında eksprese olur. TTF-1 tiroid, akciğer, beyinde; TTF-2 tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde; ve 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.

TTF-1 geni kromozom 14q12-13.3 lokalizasyonunda yer alır. Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu (aynı zamanda NKX2.1'de denir) olan insanlarda KH ve ağır respiratuar distres sendromu, ataksi ve benin kore tanımlanmıştır (69-70). TTF-2 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır. Homozigot TTF-2 gen mutasyonu tanımlanan iki kardeşle ise tiroid disgenezisi, yarık damak ve koanal atrezi gösterilmiştir, bu durum son zamanlarda **Bamforth Lazarus sendromu** olarak tanımlanır (71). PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. Homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir. Ancak heterozigot olan üç hastada farelerdekine benzer tiroid hipoplazisi, genitouriner malformasyonlar ve renal agenezi bildirilmiştir (72-73).

PAX-8 geninin parafoliküler hücre gelişimi üzerinde etkisi olmadığı, TTF-1 ve TTF-2 genlerinin ise hem foliküler hem de parafoliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca HOX-A3 mutasyonlarının parafoliküler hücrelerin gelişim bozukluğuna neden olduğu rapor edilmiştir (74).

KH, artmış konjenital malformasyonlarla beraberlik gösterir. KH'li 1420 infantta yapılan bir çalışmada eksta tiroidal konjenital malformasyonların prevalansı %8.4 olduğu tespit edilmiştir, bunların çoğunluğu kardiyaktı (47). KH'nin insidansı down sendromlu hastalarda artış gösterir (75).

Uzun süren KH'nin bir klinik manifestasyonu **Kocher-Debre-Semelaigne sendromudur**. Bu sendrom baldır hipertrofinin eşlik ettiği proksimal kas güçsüzlüğüdür ve tiroid hormon tedavisi ile çözülür (76).

Dünya genelindeki laboratuvarlar aşağıdaki genetik bozuklukların çoğu için genetik tarama imkanı sunuyor. Bunlar;

- TSH $\beta$  mutasyonları
- TSH reseptör inaktive mutasyonlar
- Tiroid disgenezisi
  - TTF-2 mutasyonları
  - NKX2.1 mutasyonları

- PAX-8 mutasyonları
- Tiroid dishormonegenezisi
  - Sodyum-iyodid simportır mutasyonları
  - Hidrojen peroksit mutasyonları (DUOX2 ve DUAX2A mutasyonları)
- Tiroid peroksidaz mutasyonları
  - Pendred Sendromu (PDS): pendrin gen mutasyonu
- Tiroglobulin mutasyonları
- Deiyodinaz mutasyonları
- Tiroid hormon transport defektleri
  - MCT8 mutasyonu

### 13.8. TİROİD HORMON BİYOSENTEZİNİN DOĞUMSAL BOZUKLUKLARI

Tiroid bezinin görevi dolaşımdan iyodidi yakalayarak aktif tiroid hormon sentezini gerçekleştirmek ve bu hormonları periferal dokulara geri döndürmektedir. Tiroid hormon sentezi için gereken en önemli maddeler iyodid ve tirozindir. Bu maddelerden tiroid hormon sentezi için hız sınırlayıcı özelliği taşıyan iyodiddir.

Tiroid hormon biyosentezi TSH'nın follikül hücreleri üzerinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanması ile uyarılır. Bu uyarılma sonucu cAMP aktive olur ve ardından bir dizi biyokimyasal olaylar gerçekleşir. Bunlar;

1. Hücre membranından iyodid transportu,
2. Tiroglobulin sentezi,
3. İyodidin oksidasyonu ve organifikasyonu,
4. Kolloid endositozun aktivasyonu ve hücre içi fagolizozom oluşumu,
5. Tiroglobulinin hidrolize olarak iyodotirozin (MIT-monoiyodotirozin, DIT-diiyodotirozin) ve iyodotironinlerin salıverilmesi,
6. MIT ve DIT'nin iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodinasyonu,
7. T4 ve T3'ün dolaşıma verilmesi.

Tiroid hormon biyosentez bozukluğu, KH'in %10'undan sorumludur, sıklığı 1/30.000'dir (51). TSH bağlanma veya aktivitesinde, iyodid tutulumu veya organifikasyonunda, tiroglobulin yapımında veya fonksiyonunda, iyodotirozin deiyodinasyonunda bozukluklar olabilir. Bu bozukluklar otozomal resesif kalıtılmakta olup genellikle KH'e neden olur. Dishormonogenezisli olguların karakteristik özelliği guatr olması ve ailevi geçişin gösterilmesidir. Hastaların tiroidindeki büyüme doğumdan itibaren her yaşta

ortaya çıkabilir.

### **13.8.1. TSH YANITSIZLIĞI (TSH UNRESPONSIVENESS)**

TSH tiroid bezi içinde bir dizi, birbiriyle yakın ilişkili biyolojik olayları uyararak görev yapar. Bu olaylar TSH'nın hücre membranındaki reseptörüne bağlanması ile başlar, ardından cAMP sentezi, protein kinazların yapımı, reseptör proteinlerin fosforilasyonu, tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı ile sonlanır. TSH'ya yanıtızsızlık durumlarında bu basamaklarda bozukluk olur.

Günümüze değin az sayıda hastada TSH yanıtızsızlığı rapor edilmiştir. Bu hastaların bir kısmı yenidoğan döneminde KH klinik bulguları, düşük T4 ve artmış TSH düzeyi ile tanı alır. Tiroidin iyot tutulumu düşük veya normalin alt sınırındadır ve dışarıdan verilen TSH'ya duyarsızdır. Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu görülmemesi, ultrasonografide ise normal lokalizasyonunda, küçük bir tiroid dokusu saptanması karakteristiktir (50).

TSH reseptör geni 14. kromozom üzerinde yer alır. Bu gende fonksiyon kaybı ve fonksiyon kazanımı ile giden mutasyonlar tariflenmiştir. Fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlar sonucunda hipotiroidizm olabileceği gibi pek çok olguda asemptomatik hipertirotropinemi bulunabilir. Bu hastalar genellikle 'compound' heterozigot olup ebeveynleri normal kliniğe sahip heterozigot bireylerdir. Az sayıda olguda tiroide iyodid tutulumunda azalma ve tiroid hipoplazisi bildirilmiştir.

### **13.8.2. İYODİD TUTULUM BOZUKLUKLARI**

Tiroid hormon sentezindeki ilk basamak follikül hücre stoplazmasında plazmadan iyodid transportudur. Hücre membranında yer alan iyodid pompası tiroid/serum gradientini 20-30'ların üzerine çıkarır. İyot eksikliği, Graves hastalığı veya tiroid hormon sentezini bozan ilaç alımı gibi durumlarda bu oran birkaç yüz kata çıkabilir.

Günümüze kadar iyodid transport bozukluğu 50'den az olguda bildirilmiştir. Hastalarda KH bulguları vardır. Tanı guatr varlığında sintigrafik olarak iyodid tutulumunda yokluk veya yetersizlik olması ile konur. Parsiyel iyodid alım bozuklukları olan olgular da bildirilmiştir.

İlk kez 1996 yılında sodyum/iyodid 'symporter' (NIS) geni klonlanmış olup KH'li bazı olgularda bu gende mutasyon bildirilmiştir (8).

### **13.8.3. PEROKSİDAZ SİSTEM BOZUKLUKLARI**

Normal koşullarda tiroid follikül hücreleri içine alınan iyodid okside olur ve organik halde tiroglobuline bağlanır. İyodid organifikasyonu iki basamakta gerçekleşir: iyodidin oksidasyonu ve tiroglobuline bağlı tirozinlerin iyodinasyonu. Bu işlemler sonunda iyodotirozinler, MID ve DIT oluşur. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ve bir DIT birleşerek T3 yapımı gerçekleşir. Hem iyodinasyon, hem de birleşme işlemleri tiroid peroksidaz enzim sistemi ile katalize edilir. Tiroid peroksidaz membrana bağlı demir içeren bir protein olup işlev görebilmesi için hidrojen peroksit ve tiroglobulin gereklidir. Tiroid peroksidaz geni 2. kromozom üzerinde yer alır.

Günümüze kadar organifikasyon defekti olan 200 civarında olgu bildirilmiştir. En sık görülen tiroid hormon biyosentez bozukluğudur. Bu olgularda tiroid peroksidazın kantitatif veya kalitatif eksikliği olabilir. Ayrıca hidrojen peroksid eksikliğinde de bu enzim aktivitesini gösteremez. Tam eksikliklerin tanısında perklorat deşarj testi yardımcı olabilir. Perklorat deşarj testi ile, organifikasyon bozukluklarında perklorat ile tiroide tutulan radyoaktif iyotun hızlı bir şekilde tiroidden atıldığı gözlenir.

Klinik olarak olguların büyük çoğunluğunda hipotiroidizm saptanır. Olguların bir kısmı ise ötiroid veya hafif hipotiroid olduğu halde guatr ve uygulanan perklorat deşarj testinde kısmi iyot atılımı ile dikkat çekerler. Peroksidaz apoenzimindeki bir defekt nedeni ile demire bağlanmanın yetersiz olduğu hastalarda, peroksidaz aktivitesinin hematin verilmesi ile düzeldiği gösterilmiştir. Hidrojen peroksit yapımında bozukluk olan hastalarda ise tedavide riboflavin, FMN (flavin mononükleotid), okside stokrom b2, sitokrom C, nikotinamid adenin dinükleotidin redükte formu (NADH) veya NAD fosfatın redükte formu (NADPH) kullanılarak iyodinasyon sağlanabilmektedir. Bu durumda hidrojen peroksit yapımındaki bozukluğun riboflavinden flavin adenin dinükleotid yapımının gerçekleşmemesine bağlı geliştiği düşünülmüştür (8).

### **13.8.4. PENDRED SENDROMU**

Pendred sendromu otozomal resesif kalıtım gösteren, ailevi guatr ve konjenital sağırılık ile karakterize bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada sağır çocukların %6'sında bu sendrom olduğu belirlenmiştir. İyodid organifikasyonunda hafif veya orta dereceli defekt vardır. Çoğunlukla çocuklar iyot eksikliği ile karşılaştıklarında bulgular belirginleşir. Guatr genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Bu hastalarda tiroid peroksidaz aktivitesi normal bulunurken perklorat deşarj testinde organifikasyon bozukluğu saptanır. Son dönemlerde dual

oksidaz 2 enzimidaki mutasyonlar (DUOX2 ya da THOX2) bulunmuştur, bunlar dishormonogenezise öncülük ederler ve otozomal dominant kalıtılırlar. Fenotipleri heterojendir, kalıcı ya da geçici türde olabilirler, total ya da kısmi iyodin organifikasyon kusurlarına neden olabilirler. Dual oksidaz mutasyon faktör 2 (DUOXA2) genindeki mutasyonlar benzer mekanizmalarla kusurlu iyodin organifikasyonlarına yön verirler ve kısmi iyodin organifikasyon defektlerine sebep olabilirler (59). DUOX2 (THOX2) ve DUOXA2'deki mutasyonlar geçici KH'e öncülük edebilir. Dishormonogenezisin nadir sebepleri; sodyum/iyodin transportundaki defektlerdir ve bunların sebebi sodyum/iyodin simportörünü kodlayan gendeki mutasyonlardır (77).

Pendred sendromunda 7. kromozom üzerinde bulunan pendrin genindeki (klor-iyodid transport proteini) defekt sonucu oluşur. Pendrin follikül hücresinin apikal bölgesindeki iyot transportunda görev alır. Pendred sendromlu hastalarda sağırılık nedeni henüz aydınlanmamıştır (8).

#### **13.8.5. TİROGLOBULİN SENTEZ BOZUKLUKLARI**

Tiroglobulin kolloidin en önemli protein kısmını oluşturur ve organifikasyondaki ana madde özelliğini taşır. Tiroglobulin iyot bağlanmış bir glikoproteindir. İki monomerik zincirden oluşur, her zincirde 67 tirozin molekülü ve 20 glikolizasyon bölgesi bulunur. Tirozin moleküllerinin üçte biri iyodinasyona hazır durumdadır.

Tiroglobulin geni 8. kromozom üzerinde yer alır, bu gendeki defektler tiroglobulin eksikliğine, yapısal veya fonksiyonel bozukluğa neden olabilir. Tiroglobulin sentez bozuklukları 1/80.000-1/100.000 yenidoğanda görülür. Genellikle doğumda hipotiroidizm bulguları ve guatr vardır ancak hafif bozukluklarda bu bulgular ileri yaşlarda ortaya çıkabilir (8).

#### **13.8.6. İYODOTİROZİN DEİYODİNAZ BOZUKLUKLARI**

İyodotirozin deiyodinaz eksikliğinin ağır formu KH'e, hafif formu ise ailevi guatra neden olur. MİT ve DİT deiyodinasyona uğramadığı takdirde, tiroidden kaçarak idrarla atılır ve iyot kaybına neden olur. İyodotirozin deiyodinaz hem tiroid hücrelerinde, hem de periferik dokularda bulunan bir enzimdir. Sadece periferik dokuda, sadece tiroid dokusunda veya her iki dokuda birden tanımlanan kısmi enzim eksiklikleri rapor edilmiştir.

Hastalar genellikle hipotiroid olup, doğumda veya hemen sonra gelişen guatr dikkat çekicidir. Radyoaktif iyot verildiğinde, tiroidin iyot alımının normal olduğu ancak kısa sürede vücuttan atıldığı gözlenir. Hastaların serumunda iyodotirozin konsantrasyonları yüksektir. Normal kişilere intravenöz iyodotirozin verildiğinde idrarda serbest iyodid atılımı gözlenirken, bu hastalarda idrarda iyodotirozin atılımı saptanır. Hafif enzim eksikliği olan olgularda iyot verilmesi ile klinik tabloda düzelme beklenir (8).

#### 14. TANI

KH'de tanı T4, sT4 ve TSH düzeyi ölçülerek konur. Düşük T4, sT4 ve yüksek TSH (>20 mIU/L) primer KH tanısını doğrular. Santral hipotiroidizmde ise düşük T4, sT4 ve normal veya düşük TSH düzeyi bulunur.

Hipotiroidizmin başlama zamanı ve ağırlığını belirlemek üzere yenidoğan döneminde diz grafisi çekilebilir. Femurun distal epifizi intrauterin 36. haftada çıkar. Zamanında doğan bir bebekte bu epifizin olmaması hipotiroidizmin fetal yaşamda etkili olduğunu gösterir. Diz grafisinde epifizlerin varlığı kadar yüz ölçümleride önemlidir ve hastalığı prognozu hakkında bilgi verir. Quebec'te yürütülen tarama programında tanı anındaki T4 düzeyi düşük ve diz grafisinde epifiz alanı küçük olan olguların ileri dönemde IQ düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (78).

KH tanısı konduktan sonra etiyoloji belirlemek üzere görüntüleme tetkikleri yapılır. Bu tetkikler özellikle hastalığın kalıcı ya da geçici olduğunu göstermek için gereklidir. Bu amaçla 99mTc veya 123I sintigrafileri ile tiroid bezinin varlığı, lokalizasyonu ve büyüklüğü değerlendirilebilir. Ektopik tiroid tanısı için çok sensitif bir yöntemdir. Sintigrafide tiroid bezi görüntülenemediği takdirde agenezi tanısını doğrulamak amacı ile tiroid ultrasonografisi çekilir. Sintigrafide görüntülenemediği halde USG'de tiroid bezi gösterildiğinde ayırıcı tanıda iyodid alım defekti, aşırı iyoda maruz kalma, anneden bebeğe geçen TSH reseptör blokan antikörlerin varlığı veya TSH reseptör mutasyonları düşünülmelidir.

İdrarda iyot miktarı ölçümü, iyot eksikliği veya aşırı miktarda iyot alımı hakkında bilgi verir. İyodid alım defektin de idrarda iyot atılımı artar. Ancak ailede guatr ve hipotiroidizmi olan bireylerin varlığı iyodid tutulum defekti lehine kabul edilir.

Serum tiroglobulin düzeyi, var olan tiroid dokusu miktarı ve tiroid bezinin uyarılma derecesi ile ilişkilidir. Tiroglobulin düzeyi tiroid agenezisinde düşük, ektopik tiroidte orta,



dishormonogenezde yüksek düzeyde bulunur (28). Ancak bu düzeylerde kesişen noktalar bulunması nedeniyle tanısal değeri düşüktür. Tiroglobulin düzeyinin tanısal değer taşıdığı en önemli hastalık tiroglobulin sentez ve salınım bozukluğu olup, bu durum guatra eşlik eden çok düşük tiroglobulin düzeyi ile karakterizedir.

## 15. TEDAVİ

KH tedavisinde amaç, en kısa sürede tiroid hormonlarını normal düzeylere getirerek normal büyüme gelişmeyi sağlamaktır. Tedavide levotiroksin (L-T4) ilk seçenektir. T3 biyolojik olarak daha aktif bir hormon olmasına rağmen beyinde T3 yapımının T4'ün lokal deiyodinasyonuna bağlı gerçekleşmesi nedeni ile tedavide T4 tercih edilir. Önerilen L-T4 dozu 10-15 mcg/kg/gündür. Bu doz, serum T4 düzeyini kısa süre içinde normal sınırlara getirerek hipotiroidizme bağlı beyin hasarını en aza indirir. Özellikle tiroid agenezi gibi ağır hipotiroidizm varlığında yüksek doz L-T4 kullanmak çok önemlidir. Bu tedavi ile 7 gün içinde T4 düzeyi 10 mcg/dL'nin üzerine çıkmakta ve bir ay içinde TSH düzeyi normal sınırlara gelmektedir (80-81). Düşük dozda (6,4 mcg/kg/gün) ve yüksek dozda (9.0 mcg/kg/gün) L-T4 kullanan iki grup karşılaştırıldığında yüksek doz kullananların IQ değerlerinin 7 puan daha fazla olduğu gösterilmiştir (79). Tanı anında serum T4 düzeyi çok düşük olmayan olgularda tedaviye daha düşük dozda L-T4 ile başlanabilir (28).

İzlem sırasında serum T4 düzeyi 10-16 mg/dL, sT4 düzeyi 1.4-2.3 ng/dL ve TSH düzeyinin normal sınırlar içine suprese olması amaçlanır.

Levotiroksin aç karnına, günde tek doz olarak kullanılmalıdır. Şuanda, Amerika'da sadece L-tiroksin içeren tabletler kullanılmaktadır. Bireysel ve özel eczaneler tarafından hazırlanan tiroid süspansiyonları güvenilir olmayan dozlar ile sonuçlanabiliyor, bununla beraber Avrupada da L-tiroksin ilaçları (damlaları) başarılı bir şekilde kullanılıyor (82). L-tiroksin tabletlerin ezilip, su, formül ya da anne sütü ile karıştırılıp bebeğe verilmesi gerekir. Özellikle soya, demir, kalsiyum, aliminyum hidroksit ve lifli gıdaların absorpsiyonu bozması nedeniyle bu gıdalar L-T4 ile birlikte verilmemelidir. Son olarak, uzamış ateşe maruz kalmak L-tiroksin tabletinin etkisini azaltabilir.

Geçici KH olgularını belirlemek üzere 3 yaşını doldurmuş hastaların tedavisi kesilerek yeniden tanısal değerlendirme yapılır. Ektopik tiroid, agenez, dishormonogenez tanıları kesinse KH kalıcıdır ve bu olguların 3 yaşında tedavilerinin kesilmesine gerek yoktur. Diğer

olguların levotiroksin tedavileri 1 ay süreyle kesilerek T4, sT4 ve TSH düzeyleri ölçülür. Geçici KH'li olguların tedavi kesiminden sonra ölçülen tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içindedir (51). KH tedavisinde levotiroksin dozunun aşırı miktarda verilmeside az miktarda verilmesi kadar önemlidir. Levotiroksinin fazla miktarda verilmesi (doz aşımı;) kranial süturların erken kapanması, boy ve kemik gelişiminin ilerlemesi ve kişilik problemlerine neden olabilir.

## 16. DOZAJ

Tiroid hormon replasmanı başlama zamanı optimal nörokognitif gelişimin tamamlanması için önemlidir. Serum T4 normalizasyonunda bir haftadan fazla bir gecikme daha düşük zeka seviyesi ile sonuçlanabilir (83). Yapılan bir çalışmada, T4 normalizasyonu 2 haftayı geçen hastaların davranışsal ve kognitif testlerindeki seviyenin iki haftadan daha kısa zaman içinde durumu normal hale getirilen hastalardan daha düşük olduğu ortaya çıkıyor (84). Bu nedenle, tedavinin amacı serum T4 seviyesini normal tutmak için mümkün olduğu kadar hızlı 129 mmol/L'dan fazla değildir. Tavsiye edilen L-tiroksin başlangıç dozu Amerikan Pediatri Akademisi ve Avrupa toplumu tarafından yeniden düzenlendi ve pediatrik endokrinoloji için her gün 10-15 mcg/kg miktarı belirlendi (85). Bebeklik döneminde bu oran günlük 37.5 ve 50 mcg arasında değişebilir (86). Daha önce belirtilen çalışmada, günlük 50 mcg alan bebekler matematikte, hecelemede, okumada ve davranış performanslarında daha yüksek puan almayı başardılar.

Ciddi KH'li bebekler gelişimsel gecikme için büyük bir risk altındalardır. Bu durum Amerika, Kanada ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda örneklerle açıklandı. Bu yüzden, yeterli L-tiroksin dozu ile hızlı değişim bilhassa önemlidir. Bu durum doğumda üç farklı tiroid hormonu başlangıç dozu alması belirlenen 83 yenidoğan bebeğin olduğu bir çalışmada gösterildi. İlk grup günde 6.0-8.0 mcg/kg doz aldı, ikinci grup günde 8.1-10 mcg/kg doz aldı ve üçüncü grup 10.1-15 mcg/kg dozu aldı. Bu bebeklerin dört yaşındaki bedensel ve entelektüel gelişimleri izlendi. Bu çalışmada en yüksek dozla başlanılan ciddi KH'li bebeklerin en yüksek zihinsel puana sahip oldukları görüldü (87). 61 bebekle yapılan başka bir çalışma yüksek doza karşı düşük doz ile geç tedaviye karşı erken tedavi karşılaştırıldı. Sonuçlar erken tedavi ile yüksek doz alan ağır konjental hipotroidizmli bebeklerin 10- 30 aylık olduğu dönemlerde normal psiko-motor gelişime sahip olduklarını gösteriyor (83). TSH normalizasyonu için zamanın, sinirsel gelişim ile ters olarak ilişkili olduğunun belirtilmesi

önemlidir (86). Araştırmacılar tedavinin ilk yılında TSH ve T4 yoluyla zihinsel gelişim indexi ve sözel IQ üzerindeki puanları tahmin edebilmeyi keşfettiler (88). Bu nedenle, bu bebeklerin yakından takip etmek ve istenilen seviyeye ulaşılan kadar sık sık L-tiroksin dozunu ayarlamak önemlidir.

## 17. PROGNOZ

Tarama programları başlamadan ve erken tanı konmadan önce KH olgularının %40'nın özel eğitim alması gerekirken, taramanın başlamasından sonra bu oran %10'lara düşmüştür. Ancak bu %10 oran dahi normal toplumda beklenenden 4 kat fazladır (89). Yenidoğan taramalarından önceki dönemlerde, KH tanısı klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanındığından, çalışmalar tanı yaşıyla IQ arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle tanı anında düşük T4 ve kemik matürasyonunda gecikme saptanan ağır KH'li yenidoğanlarda, ileri dönemde zeka kaybının fazla olduğu gösterilmiştir (78). Son çalışmalar erken dönemde (< 2 hafta) ve yüksek doz L-tiroksin (10-15 mcg/kg/gün) ile tedavi edilen olgularda zeka kaybının önlenildiğini gösterilmiştir. Ayrıca zeka düzeyinden bağımsız olarak KH 'li çocuklarda sensorinöral işitme kaybı, dikkat eksikliği ve bilişsel becerilerde bozukluk olduğu saptanmıştır. Bununla beraber özellikle işitme kaybı ve dikkat eksikliğinin derecesinin erken tanı ve tedavi ile azaldığı bildirilmektedir (89).

Pittsburgh çocuk hastanesindeki bir çalışmaya göre, tiroid hormon tedavisi ilk 3 ayda başlarsa, ortalama IQ 89 (64-107 arası), 3-6 ay arası başlarsa 71 (35-107), eğer 6 aydan sonra başlarsa IQ 54'e (25-80) düşmektedir. İsveçteki bir rapora göre, yenidoğanlar için etkin bir ulusal sağlık programı olmasına rağmen, %52 vakada 3 aydan sonrasına kadar tanısı gecikiyor (90).

1970'lerin ortalarında yenidoğan taramasındaki gelişmeler, KH için infantların erken tanınması ve tedavi edilmesine imkan tanıdı. İleri nörokognitif bulguların ortaya çıkması engellendi. Son açıklanan 51 raporda, KH'li infantların IQ'ları, kontrol grubuna göre, 18'inde fark yok, 33'ünde ise 5-25 puan arası anlamlı fark saptandı (91). Bu farklar, tedaviye başlama yaşı, L-tiroksin tedavi dozu, ve hipotiroidizmin ağırlığından kaynaklanmaktadır.

•Tedaviye başlama yaşı: Fransız ulusal tarama programındaki bir çalışmaya göre, tiroid hormon tedavisine başlama yaşı 4 zaman periyoduna ayrılmış. Eğer infantlar tedaviye 30 günden sonra başladıysa ortalama IQ:109.8; 22-30 gün arası başlamışsa IQ:107,7, 15-21

gün arası başlamışsa IQ:115,3 , 15 günden önce ise IQ=119,2 (p=.008). Avustralyadaki bir rapora göre; 14 günden sonra başlayanlarda IQ:98.1 , 14 gün öncesi 99,6. İtalya'da ise 21 gün altı ve üstü infantlar, iki tedavi grubuna ayrıldı. 8.1-10 mcg/kg/gün doz alanlar IQ:91 (>21 gün) ve 96 (<21 gün). Yüksek doz 10,1-15 mcg/kg/gün başlananlarda ise iki grupta IQ:98 (87). Buna göre önce ve sonrası gibi IQ üzerine etkili faktörlerde ayrıca doz gibi başka etmenlerde rol oynamaktadır.

•L-troxin başlama dozu: 1970 ortalarında tarama programları yeni çıktığında önerilen L-troxin dozu 6-8 mcg/kg/gün'dü. Tecrübeler sonucu T4'ü yükseltmek ve TSH'ı düşürmek için daha yüksek dozlar gerektiği saptandı (Tablo 3). Şimdilik bu doz iyi sonuç vermektedir. The New England KH kuruluşuna göre 6 yaşında sözel IQ skoru 109, performans IQ 107, tüm skala IQ ise 109 olmaktadır (92).

**Tablo 3: Başlangıç L-Tiroksin dozu ile serum T4 ve TSH'nın normalizasyon zamanı: LaFranchi-Austin. J Pediatr Endocrinol Metab 20:559-578, 2007 (80)**

Tarama Programı	L-Tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	Serum T4 zamanı (T4>10 ug/dL) gün	Serum TSH zamanı (TSH<9.1 mU/L) gün
Quebec	6	45-90	
Toronto	7-9	74	
Fransa	8	15	60
İngiltere	10	31	
USA 150	pensilvanya	10-14	7
İtalya	10-15	30	30
USA (Oregon)	12-17	3	14

Torontodaki bir tarama programı raporuna göre infantlarda 6,4 ve 9,0 mcg/kg/gün dozları karşılaştırıldığında (79) sözel IQ 98,6'ya 106,3; performans IQ 103,8'e 108,2 (p=NS); full skala IQ 100,0'e 107,6 (P< .01) bulunmuştur. US. Kuzeybatı Bölgesel Tarama Trogramı raporuna göre ise, yüksek L-tiroksin dozu başlanan infantlarda (50mcg/gün) IQ skoru düşük dozlulara göre (37,5 mcg/gün) 11 puan daha yüksek bulunmuştur (84).

•Hipotroidizmin ağırlığı: KH'li infantların değişik derecelerde tiroid hormon eksiklikleri var ve ağırlığı genellikle altta yatan etiyojiye göre olmaktadır (agenezi, hipoplazi, ektopi, dishormonogenezis). Şunu da söylemek gerekir ki, hipotroidizmin derecesi sadece rezidüel tiroid dokusunun büyüklüğü ile ilgili değildir. Bazı dishormonogenezis vakalarında, büyümüş gland olmasına rağmen ağır bir KH tablosu olmaktadır. İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda'daki tarama programlarına göre, tedavi öncesi serum T4<3,3 ug/dl olan vakaların T4>3,3 vakalara göre 11,6 puanlık IQ düşüklükleri saptanmıştır (93). Quebec

tarama programı; tedavi öncesi  $T4 < 2$  ug/dl ve epifizyal yüzey alanı  $< 0.05\text{cm}^2$  ile ağır durumdaki hipotroidizm vakalarıyla; tedavi öncesi  $T4 > 2$  ug/dl ve epifizyal yüzey alanı  $> 0.05\text{cm}^2$ 'lik orta hipotroidizm vakalarını takibe almış (78), 6mcg/kg/gün tedavi verilmiş. 12 yaşına geldiklerinde ağır hipotroidizm vakalarında orta ağırlıktaki vakalara göre 16 puanlık düşüklük saptanmış ( $P < .007$ ).

•Hayatın ilk 2 yılında düşük serum T4 seviyesinin etkileri: Normal beyin gelişimi ilk 2 ya da 3 yılda tiroid hormon seviyesine bağlıdır. Düşük tiroid hormon düzeyleri geri dönüşsüz hasara neden olabilir, 3 yıldan sonraki hasarlar ise genellikle düzeltilebilir. New England Konjenital Hipotroidizm derneği (collaborative)'in raporuna göre, düşük T4 seviyesi olan (8,6ug/dl) ve düşük L-tiroksin dozu ( $< 5\text{mcg/kg/gün}$ ) kullanan 18 infantın IQ seviyesi:87 (94), doğru tedavi edilen ve hedef T4 seviyesi (11,2 ug/dl) sağlananlarda IQ seviyesi 105 saptanmış. Bu çalışma bize dozları verirken serum serbest T4 ve T4 hedef değerlerini ilk 2-3 yılda takip etmemiz gerektiğini belirtir.

## 18. YENİDOĞAN TİROİD TARAMA TESTLERİ

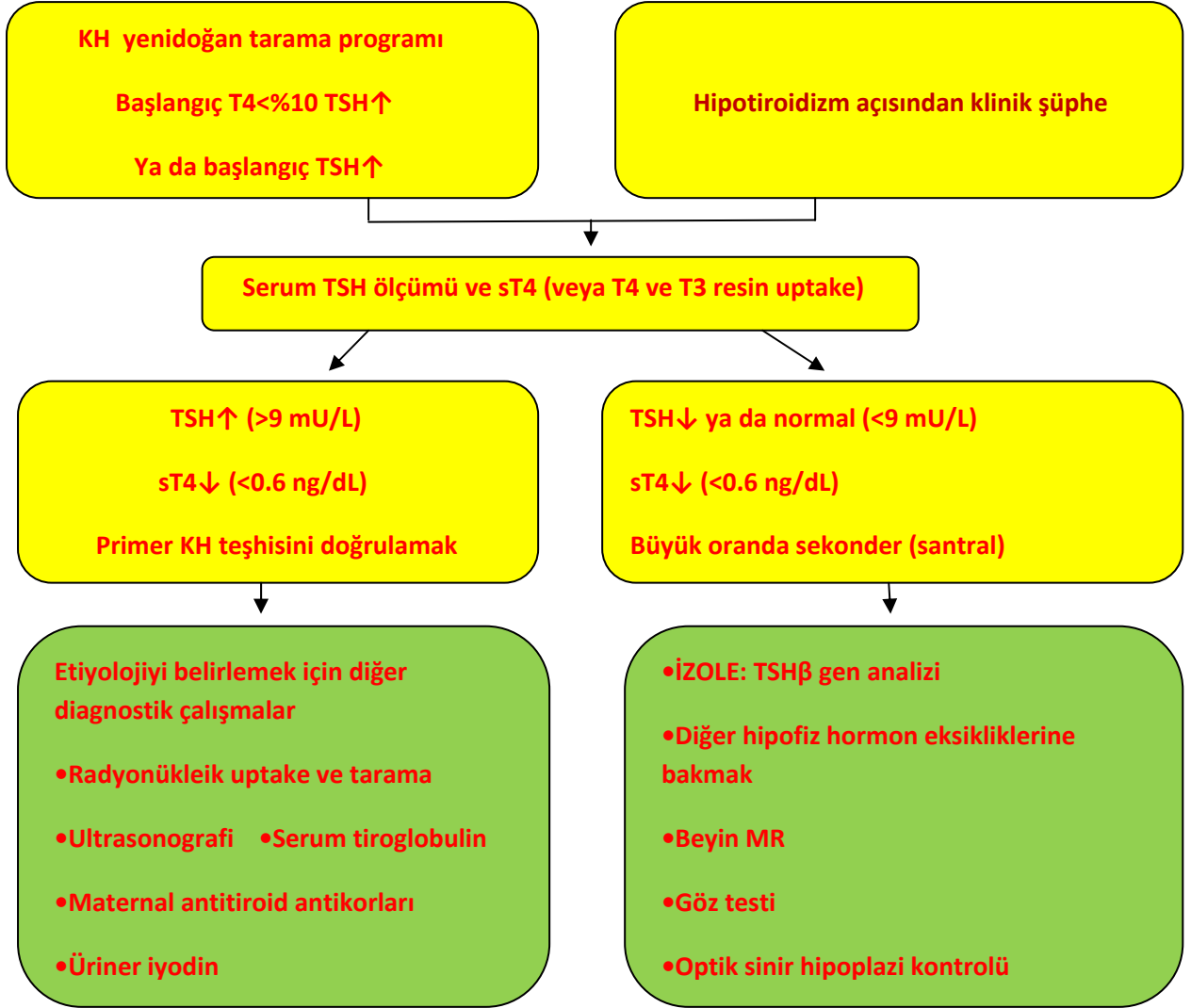
Bu testler için kullanılan örnekler özel filtre kağıtlarına topuk kanı emdirilmek suretiyle alınır. Örnekler rutin 2-5. Günlerde alınır. Bazı programlar tarama için kordon kanını kullanırlar. Ek olarak bazı programlar da rutin olarak 2. Ya da 6. Haftalarda ikinci bir örnek alır. Bu filtre kağıtları daha sonra test için merkez laboratuvarına gönderilir. Tarama deneyiminden önceki zamanlarda birçok program T4 cut-off değerinin altında olan infantlara önce T4 ardından TSH testlerini uyguladılar. TSH ölçümünün artan doğruluğuyla birlikte şuan birçok tarama programı KH'i saptamak için başlangıç TSH testini uygulamışlardır. Herbir program kendi T4 ve TSH cut-off değerlerini geliştirmelilerdir. Aşağıda T4 ve TSH için tipik cut-off örnekleri gösterilmiştir.

- Başlangıç  $T4 < 10$  persentil →→→ ardından TSH
- Başlangıç  $TSH > 30$  mU/L serum ( $> 15$  mU/L kandaki); bazı programlar daha yüksek persentil TSH cut-off değeri kullanır, örneğin  $> 97$ s persentil

Diğer tiroid bozukluklarının teşhisinde her yaklaşımın avantaj ve dezavantajları vardır. Primer T4 ardından TSH test stratejisi sekonder ya da santral hipotroidizimli infantları ve geç TSH yüksekliğini saptayabilir. Diğer yandan primer TSH test stratejisi ise subklinik hipotroidizimli infantları teşhis edebilir.

## 19. TEYİT EDİCİ SERUM TİROİD TESTİ

KH tarama programında anomali tespit edilen infantlar acilen muayeneye geri çağrılmalı ve teyit edici serum testi için venöz kan örneği alınmalıdır. T3 resin uptake gibi bağlayıcı proteinlerin ölçümü ile beraber sT4 ya da TT4 ve TSH için teyit edici serum örneği alınmalıdır.



Şekil 1: Konjenital Hipotiroidizm: Diagnostik Algoritma

Serum sonuçlarını yaşa göre normal referans aralıklarıyla karşılaştırmak önemlidir. Yaşamın ilk günlerinde serum TSH 39 mU/L değerine kadar çıkabilir. Bunun sebebi doğumdan kısa bir süre sonra gerçekleşen TSH dalgalanmasıdır (filtre kağıdı tarama testi cut-off değerinin yaklaşık 30 mU/L olmasının sebebi budur). Yaşamın ilk 4 haftasındaki serum sT4, TT4 ve TSH yaklaşık normal referans değerleri tabloda gösterilmiştir.

Artmış serum TSH seviyesi ve düşük sT4 ya da TT4 primer hipotiroidizm teşhisini doğrular. Normal sT4 ya da TT4 ile beraber artmış serum TSH bulgusu subklinik primer hipotiroidizmle uyumludur. Beyin gelişiminin tiroid hormonunun optimal konsantrasyonuna bağlı olması sebebiyle infantların subklinik hipotiroidizmde de tedavi edilmeleri öneriliyor.

Birinci tarama testi, preterm infantlar ya da zamanında doğmuş primer hipotiroidizimli infantlarda artan TSH seviyesini göstermeyebilir. Bu yüzden birçok program bu infantlarda ikinci bir tarama testini rutin olarak önerir. Böylece 1/18.000 yenidoğanda bir görülen gecikmiş TSH yüksekliği tespit edilebilir (95).

## **20. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM İÇİN YENİDOĞAN TARAMA STRATEJİLERİ**

1970'lerin ortalarında, KH'li yenidoğan popülasyonu taramasının ilk raporları Kuzey Amerikada yayınlandı. KH'li vakaların çoğu ailesel değildir, bu yüzden KH'li bebek doğurabilecek yüksek riskli gebe grubu belirlenememektedir. Böylece tarama amaçlı T4 ve TSH çalışmaları 1970'lerin ortalarında yenidoğan taramalarına eklenmiştir.

Başlangıçta Kuzey Amerikadaki birçok program, bazı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve İsrail programları ilk T4 ölçümü yapmaktaydı. Belli bir cut-off değeri altındaki ya da 10 persentil altındaki T4 değerleri için ardından TSH ölçümü yapılmaktaydı. Avrupadaki diğer programlar ve Japonya primer TSH ölçümünü kullanmaktaydı. Bu programlar KH insidansını yaklaşık 1/4000 olarak raporladılar. Deneyimler her iki testinde KH prevalansının aynı olduğunu saptadı. Ancak tiroid bozukluklarının diğer tiplerinde (hipopituiter hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve gecikmiş TSH yüksekliği) ve her iki testin geri çağırma oranları arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Bu yüzden Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralyadaki birçok tarama programı primer T4'den TSH testi yaklaşımına dönmüştür. Kuru kan örneğindeki TSH ölçümlerinin sensitivitesinin daha yüksek olması, normal ile etkilenmiş infantları daha iyi ayırmakta ve daha az geri çağırma oranına neden olmuştur.

**Tablo 4: KH yenidoğan tarama test stratejilerinin avantaj ve dezavantajları \***

	<b>Yenidoğan insidansı</b>	<b>Primer T4-ardından TSH</b>	<b>Primer TSH</b>	<b>Kombine T4 ve TSH</b>
<b>Primer KH</b>	1/3.000	İYİ	İYİ	MÜKEMMEL
<b>Hipopituater hipotiroidizm</b>	1/16.000-1/100.000	BİRAZ	HAYIR	BİRAZ
<b>Subklinik primer KH</b>	~1/30.000	HAYIR	EVET	EVET
<b>Geç TSH yüksekliği</b>	~1/18.000	BELKİ	YALNIZ 2. ÖRNEK ŞARTI	BELKİ
<b>Geri çağırma oranı</b>	-----	%1.44	%0.3	~%0.2

\*(J InheritMetab Dis (2010) 33 (Suppl 2):S225-233)

İlk T4 ve ardından TSH kullanan testler hipopituiter hipotiroidizm ve geç TSH yüksekliğini yakalamakta fakat daha fazla geri çağırma oranına sahiptir. Diğer yandan ilk TSH kullanan programlar hafif subklinik hipotiroidileri yakalarken ve daha az geri çağırma oranına sahiptir. Eğer rutin ya da isteğe bağlı ikinci bir topuk kanı örneği alınırsa tek TSH ölçümü ile de geç TSH yüksekliği yakalanabilmekte. Bu yüzden bazı programlar TSH ve T4'ü beraber kullanmaktadır.(tablo avantaj ve dezavantaj)

Orta dereceli KH'li vakaları saptama sıklığı tarama programının kullandığı TSH cut-off değerne bağlıdır (Corbetta et al 2009). Corbetta ve arkadaşları Lombardy bölgesinde eski yüksek TSH cut-off değerleri ile yeni düşük TSH cut-off değerleri arasındaki insidansı araştırmışlar. Tsh cut-off değerini azaltmak (20 mU/L'den 10-12 mU/L'ye) KH insidansını 1/2654'den 1/1146'ya yükseltmiş.

## **21. AYIRICI TANI**

KH tanısı, yenidoğanlar için yapılan tarama testleri ile ortaya çıkarılır ve teşhis serum tiroid fonksiyon testleri ile desteklenir, bir klinik farklılık dikkate alınmaz. Sonuçlar, konjenital hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve bazı programlarda ise sekonder ve santral hipotiroidizmin teşhisine yönlendirebilir.

Yenidoğan tarama programının olmadığı durumlarda, KH'in teşhisi klinik hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra konur. Semptomlar ve bulgular doğumdan sonra zamanla ortaya çıktığı ve arttığı için, KH'in teşhisi ilk başta zor olabilir. Klinik bulguların ortaya çıkış



zamanlaması hipotiroidizmin ciddiyetine bağı olarak değişiklik gösterebilir. Miksödemli yüze ait özellikler, basık burun, makroglossi ve hipotoni; down sendromu ya da bir metabolik depo hastalığını akla getirebilir. Uzun süren sarılık ve bir şiş abdomen, bilier atrezi gibi doğuştan gelen bir karaciğer hastalığının var olduğu izlenimini verebilir. Yavaş boy gelişimi, tam gelişmemiş vücut ölçüleri ile birlikte büyük bir kafa ve epifizeal disgenezinin radyolojik özellikleri; bir iskelet displazisi ya da hipofizer cüceliğe benzetilebilir. Sonuç olarak, klinik semptomlar ve bulgular KH'e yönlendirebilir ve tiroid fonksiyon testleri bu teşhisi destekleyebilir.

## 22. GENETİK DANIŞMA

KH'e sebep olan tiroid disgenezisinin en yaygın sebebi genellikle sporadiktir ve bu nedenle ileriki hamileliklerde yenileme riski yoktur. Hem monozigotik hem de dizigotik ikizlerdeki tiroid disgenezisi için bir uyumsuzluk olduğunu gösteren ikiz çalışmaları ile sporadik özellik destekleniyor (96). Tiroid disgenezisinin bazı durumlarında kalıtsal olduğuna dair kanıtlar vardır. Fransız tarama programı ile tanımlanan 2472 KH'li hastanın raporunda tiroid disgenezinin bir sonucu olarak, 48 vakada (%2) kalıtsal olduğu görülüyor (genellikle kardeşlerde ya da kuzende fakat aynı zamanda bazı anne-babanın erkek ve kız çocuklarında ortaya çıkıyor) (97). KH'lilerin %21,4'nün birinci derece akrabalarında tiroglossal kist, hemiagenezi, pramidal lob gibi asemptomatik tiroid gelişim anomalileri saptanmıştır. Bu çalışma tiroid disgenezisi ile bu gelişimsel anomaliler arasında genel genetik bir bileşenin olduğunu gösteriyor. Tiroid agenezi durumlarının nadir bir kısmı TSH reseptör mutasyonları sonucu fonksiyon kaybı olan hastalarda görülüyor. Özetle, eğer bir hastada konjenital hipotiroidizm saptanıyorsa ve görüntüleme çalışmaları tiroid disgenezisinin bazı formlarını gösteriyorsa, ailelere tekrar görülme riskinin düşük ve yaklaşık %2 oranında olacağı söylenebilir.

Az bir hastada, KH tiroid hormonu biyosentezinin herediter bir defekti olarak gelişiyor. Guatrlı ve KH saptanan yenidoğan bir bebekte dishormonogenezisten şüphelenilebilir. Tiroid hormonu biyosentezinin bu kalıtsal sorunları sodyum-iyodid simporter, tiroid peroksidaz, tiroglobulin ya da iyodotirozin deiyodinaz genlerindeki mutasyonlarının sonucudur. Bu kalıtsal sorunların hepsi otomozal resesiftir ve bu nedenle onlar gelecekteki hamileliklerde %25 oranında yinemeleme riski taşıyor. Bir spesifik bozukluk, Pendred sendromu sensörinöral sağırlık, guatr ve bozulmuş iyodid organifikasyonundan

meydana geliyor. Pendred sendromu otozomal resesif olarak 7q22-33.1 kromozunda bulunan troidde ve iç kulaktaki klorid-iyodid transport protein mutasyonundan kaynaklanır (98). Pendred sendromlu hastalar doğumda hipotroidi geliştirebilirler fakat çoğunlukla klinik ve biyokimyasal olarak ötroidlerdir.

Tirotropin reseptör blokan antikor (TRB-Ab) ile ilişkili otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin doğurduğu çocuklarda hipotroidizmin görülme riski yüksektir. Diğer kardeşlerde KH'in yineleme durumlarında TRB-Ab için annelerin incelenmesi gerekir. TRB-Ab plasentayı geçer ve fetal troid dokusu gelişimini bloke eder. Sık görülmeyen bir sebep olsada, anneler yüksek bir TRB-Ab konsantrasyonuna sahip olurlarsa, ileriki hamileliklerin riskli olduğu annelere belirtilmelidir (52).

### **23. ANTENATAL TEŞHİS**

Konjental hipotiroidizmin genellikle kalıtsal bir hastalık değil, çoğunluğu sporadik olduğu düşünüldüğünde, fetal hipotiroidizm açısından yüksek risk altında olan hamile kadınların belirlenmesi mümkün değildir. Bazı spesifik hamileliklerde daha önce doğmuş konjental hipotiroidizimli bebek öyküsüne göre düşünülebilir. Örneğin, anneye ait TRB-Ab ya da dishormonogenezise bakılarak belirlenebilir. Çoğu durum yine de kalıtsal olarak değil, rutin ultrasonografide fetal guatrın varlığıyla keşfediliyor (99). Buna ek olarak, eğer Graves hastalığı olan hamile bir kadın antitiroid ilaçlar ile tedavi edilirse, fetüs hipotiroidizm için yüksek risk altındadır. Ayrıca, eğer hamile bir kadın 8-10 haftalık bir gebelikten sonra yanlışlıkla radyoaktif iyodid alırsa, fetal troid RAI uptakei yapacak, tiroid ablasyonu ve hipotroidizm ile sonuçlanabilecektir. Daha önceki kardeşin KH'in bir türüne sahip olduğu belirlenen ailelerde, sonraki hamileliklerinde de görüldüğü ile ilgili raporlar var. Fetusun yüksek hipotiroidizm riski altında olduğu vakalarda örneğin, dishormonogenezisinin sebep olduğu KH'li olarak daha önce doğan bir bebek ya da kalıtsal tiroid disgenезisinin nadir türlerinden biri ya da tiroid hormonu iletimindeki bir defekt, genetik bir defektin tanımlandığı vakalarda, fetal amniosentezle ile şimdiki hamileliğin etkilenip etkilenmediği belirlenebilir. Bu nadir vakalarda, %25 oranında rekürrens riski ile, sonraki hamileliklerde artmış amniyon sıvısı ve bradikardi ile birlikte, fetal guatrın ultrason bulgularına bakılarak şüphe duyulabilir. Genelde, amniyotik sıvıda TSH ya da tiroid hormonu seviyesinin ölçümü güvenilir değildir ve kordon kanı örneğinin alınması fetal hipotiroidizmin teşhisi için zorunludur (100). Genelde,

amniyosentezle elde edilen fetal hücreler üzerinde genetik test yapmak fetal kordon kanı örneği alınımından daha kesin ve daha güvenilir bir teşhis metodudur.

Antenatal olarak teşhis edilen hipotiroidizmin birkaç vakasında L-tiroksinin intra-amniyotik enjeksiyonu ile tedavi edildi. Genellikle, 250 mcg L-tiroksinin (250 ile 600 mcg arası) haftalık olarak amniyotik sıvı içerisine enjekte edildi (101). Tedavinin daha sonraki dozları için tekrarlanan fetal kordon kanı tiroid düzeyi ve fetal guatrın boyutunun azalmasına etkisi baz alınır. Antenatal izlem ve tedavi iyi tolere edilse de, tekrarlayan amniyotik sıvı enjeksiyonlarının ve fetal kord kanı örnekleme kanama ve enfeksiyon gibi riskleri olmaktadır. Birçok vakanın iyi bir psikomotor gelişim ile sonlandığı rapor edilmesine rağmen, fetal hipotiroidizmin antenatal tedavisinin herhangi sistematik bir çalışması yoktur. Yeni doğan bebekler için yapılan taramalar KH saptanan bebeklerin tedavisine ilk 2 veya 4 hafta içerisinde başlandığı takdirde, bu bebeklerin çoğunluğunun durumunun iyi olduğu göz önünde bulundurulursa, fetal guatrın küçülmesinde başarılı olduğu açık olmasına rağmen antenatal tedavinin nörokognitif sonuçları için gerekli olup olmadığı belli değildir.

## **24. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TEDAVİ SÜRECİNİN YÖNETİMİ**

KH mental retardasyonun tedavi edilebilir nedenlerinden en yaygın olanlarından biridir. Yapılan çalışmalar terapinin zamanlamasının nörolojik gelişim açısından oldukça önemli olduğunu gösteriyor. Gerçekten, teşhiste IQ ile yaş arasında ters bir ilişki vardır (91). Teşhis erken konulduğu zaman bile, eğer ilk 2 ya da 3 yaşları arasında tedaviye başlanmaz ise nörolojik gelişim zarar görebilir. Bu yüzden hastanın tedaviye erken başlaması ve yakın takibi önemlidir. Tedavinin en genel amacı, bu hastalara genetik potansiyellerine mümkün olduğu kadar en yakın bedensel ve zihinsel gelişime sahip olabilmelerini sağlamaktır.

## **25. TEDAVİ AMAÇLARI**

Amerikan pediatri akademisi tarafından belirtilen tedavi amaçları, yenidoğan taramasının geliştirilmesi ve konjenital hipotiroidizmin tedavisi açısından Avrupa topluluğu pediatrik endokrinolojisinin önerileri ile benzerlik göstermektedir (86).

- Serum sT4 ya da total T4 yaşamın ilk yılında yüksek tutulmalıdır.
- İlk yıl boyunca hedef değerler serum T4 için 130 -260 nmol/L ve sT4 için 18- 30 pmol/L arasında olmalıdır.

- Serum TSH 5 mU/L altında tutulmalıdır.

Yüksek L-tiroksin dozu yaşamın 7 ve 8. yıllarında özellikle sözel hafıza ve sözel ifade alanlarında daha yüksek İQ'larla ilişkilidir (79). Yaşamın ilk yılında serum T4 ve TSH'daki değişimler zihinsel gelişim indexi ve sözel zeka oranındaki değişiklikler ile ilişkilidir (88). Yüksek düzeydeki L-tiroksin dozu genel gelişim sonlanımının daha iyi olmasını sağlıyor. Yine de, yapılan son bir çalışma yüksek L-tiroksin dozu ile yapılan tedavi yönteminde agresiflik, hiperaktivite ve suça yatkınlık gibi bazı problemlere sahip olduğunu da vurguluyor (79). Diğer çalışmalar yüksek serum T4 seviyesinin okul çağındaki çocuklarda dikkat eksikliğine neden olduğunu ortaya çıkarıyor (102). Yapılan bu çalışmalar konjental hipotroidizmin aşırı tedavisinin zararlarını vurguluyor. 4 yaşına kadar yüksek doz tedavisindeki çocukları takip eden bir çalışmada, günlük 15 mcg/kg ile başlayan hastalarda iskeletin olgunlaşmasında ve büyümedeki ters etkileri olmadan daha yüksek zihinsel oranlar gözlemlendi (87).

## 26. ÖNERİLEN TAKİP

Yaşamın ilk yıllarında serum T4 ya da sT4 ve TSH'nın sık sık ölçümü ile birlikte, klinik değerlendirmelerin her birkaç ayda yapılması gerekir. Amerikan Pediatri Akademisi aşağıdaki kontrol programını öneriyor (86).

- L-tiroksin tedavisinin başlanmasından sonraki 2 ve 4. haftada
- İlk altı ay boyunca her birkaç ayda
- Altı ay ve üç yaş arasında her üç dört ayda bir
- Gelişim tamamlanana kadar her altı ile on iki ayda bir
- Dozdaki herhangi bir değişiklikte her dört haftada bir

Sonuçlar normal dışı olduğunda ya da uyuşmazlıktan şüphelenildiğinde bu takipler daha sık yapılabilir.

Serum T4'ün bir iki hafta içinde normal hale getirilmesi gerekir ve serum TSH'un bir aylık tedaviden sonra birçok bebekte normale dönmesi gerekmektedir. Bazılarında, normal serum T4 ya da tam tersi olmasına rağmen yüksek TSH devam edebilir. Bu normal dışı durum tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda görüldüğü düşünülüyor. Yapılan çalışmalar daha küçük yaşta gruplarda tiroid hormon resistansı daha yaygın.

## C. MATERYAL VE YÖNTEM

### 1. YÖNTEM

Araştırma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı ile Kocaeli Sağlık Müdürlüğü'nün işbirliği ile Kocaeli Neonatal Tarama Birimi 2009 verileri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca ilk topuk kanında TSH> 50 mIU/L olan veya tekrar topuk kanında TSH> 15 mIU/L olması nedeniyle venöz kan alınması gereken 108 bebekten 89 tanesine ulaşıldı ve aşağıdaki sorular çerçevesinde bilgi alınarak ve o andaki tiroid fonksiyonlarına bakılmıştır.

#### **Bu çerçevede;**

- ✓ 2009 yılında topuk kanı alınan toplam bebek sayısı,
- ✓ 2009 yılında doğan bebek sayısı,
- ✓ Yeni numune (doğumda alınan ilk topuk kanı) alınma zamanı,
- ✓ Mükerrer numune (sağlık ocağında ilk hafta alınan 2. topuk kanı) alınma zamanı,
- ✓ Tekrar numune (TSH>15 mIU/L olan veya teknik nedenler ile gerekli olduğu için tekrarlanan topuk kanı örnekleri) alınma zamanı,
- ✓ Numunelerin Sağlık İl Müdürlüğüne gelme tarihi (Kayıt tarihi),
- ✓ Sağlık İl Müdürlüğünden Refik Saydam Hıfzısıhha merkezine gönderilme tarihi (Gönderi tarihi) (2 gün/hafta),
- ✓ Numunelerin Refik Saydam Hıfzısıhha merkezinde çalışıldığı ve Sağlık İl Müdürlüğüne geri bildirildiği tarih (Onay tarihi),
- ✓ İlk alınan topuk kanı TSH ortalaması (<15, 15-50, >50 mIU/L) vaka sayıları,
- ✓ İlk alınan topuk kanında TSH>15 mIU/L olan vaka sayısı,
- ✓ İlk alınan topuk kanında TSH> 50 mIU/L olan vaka sayısı,
- ✓ İlk alınan topuk kanındaki teknik vs hatalar nedeniyle tekrar topuk kanı alınma oranı,
- ✓ TSH (>15) 15-50 mIU/L arasında olduğu için veya başka nedenlerle kontrol topuk kanı alınma oranı gibi bilgileri topladık.

#### **Aileden alınacak bilgiler ise;**

- ✓ Doğduğu yer,
- ✓ Şüpheli topuk kanı olan vakalara en son mesajın kimin tarafından verildiği (doktor, ebe, hemşire, diğer),

- ✓ Venöz kan alınma ihtiyacı olan bebeklerden doğumdan sonra kaçınıcı günde venöz kan alındığı,
- ✓ İlk venöz kanın nerde alındığı/tarihi,
- ✓ İlk venöz kan tiroid fonksiyon testi sonuçları ( TT4, FT4, TSH varsa T3, ST3),
- ✓ Venöz kan sonucunun kim tarafından değerlendirildiği (hangi merkez, sağlık personeli),
- ✓ Venöz kan sonucu veya başka nedenle Kocaeli üniversitesine gönderilen vakaların endokrin bilim dalına ulaşma günü (bebek kaç günlük iken bize geliyor ? ),
- ✓ Aileye en son mesaj nedir?/nerede ve kim tarafından veriliyor.
- ✓ Elimizde venöz kan sonucu olan bebeklerin; gestasyon haftası, doğum ağırlığı, bilinen bir hastalığı olup olmadığı, annede bilinen otoimmün tiroid hastalığı (guatr) olup olmadığı, doğum şekli sorgulandı.

Ayrıca;

- ✓ İlk alınan venöz kan sonuçlarına göre hastanın kategorisi
  - Düşük TT4 (<10 mcg/dL), yüksek TSH (>10 mIU/L),
  - Normal TT4, yüksek TSH,
  - Düşük TT4, normal TSH,
  - Normal TT4, normal TSH.
- ✓ Tedavi başlanmadan varsa izlem için alınan kontrol venöz kan sonuçları (kaç kez venöz kan alınmışsa),
- ✓ İleri inceleme için yapılan tetkikler (USG, Sintigrafi, Antitiroid antikorlar vs.),
- ✓ Bebeğin son tanısı;
  - Tiroid disgenesisi,
  - Sekonder/tersiyer KH,
  - Sublinik hipotirodizm ( Normal T4, Yüksek TSH),
  - Geçici primer hiptiroidizm,
  - Geç TSH yüksekliği.
- ✓ Tedavi başlanmışsa (tedavi başlama tarihi), tedavi başlandığındaki yaşı, ilk topuk kanı ile tedavi başlama arasında geçen süre, Na-L Tiroksin dozu, tedavi sonrası tirod fonksiyonları alınma zamanları, tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri sonuçları.
- ✓ Bebeğin çalışmamız sırasındaki; yaşı (ay ve gün olarak), ağırlığı, tedavi alıp almadığı, TT4, sT4, TSH, antitiroid antikorları gibi verilerini inceledik.

• Hastaların tiroid volümü ‘Kurtoglu S, Covut IE, Kendirci M, Uzum K, Durak AC, Kırıs A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study in Kayseri province. IDD Newsletter 1995; 11:41-42.’ baz alınarak hesaplanmıştır. Buna göre yenidoğan tiroid volümü ortalaması 1,26±0,36 cc arasındadır.

• Hastaların tiroid volümü hesap formülü ise  $\{(AXBXC)/1000+(AXBXC)/1000\} \times 0,523$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

## 2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER

Venöz kan alınma ihtiyacı olan bebekler tekrar çağrılarak tiroid fonksiyon testlerine ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Kan örnekleri santrifüj edildi. Serum örneklerinden TSH, sT4, TT4, anti TPO, anti TG çalışıldı.

Serum TSH, sT4, TT4 düzeyleri Merkez Hormon Labaratuvarı’nda elektrokemilüminesen yöntemiyle çalışıldı, anti TPO ve anti TG de ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Bu parametreler bebeklerin yaşına göre olan normal aralıklara göre değerlendirildi.

## 3. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 13.0 for Windows paket programında analiz edilmiştir. Verilerin normallik analizi, varyans homojenliği ve denek sayıları incelenerek uygun testlere karar verilmiştir. Çalışmamızda tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, yüzde), grupları karşılaştırmada ise student t testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Karşılaştırma yapılan grupların tüm analizlerinde p anlamlılık düzeyi 0,05’den küçük değerler olarak kabul edilmiştir.

<b>1.TOPUK KANI</b>	<b>YENİ NUMUNE</b>	Doğumdan sonra ilk 24-48 saatte alınan topuk kanı örneği
	<b>MÜKERRER NUMUNE</b>	Doğumdan sonra 1. haftada sağlık ocağında alınan topuk kanı
<b>KAYIT TARİHİ</b>		Alınan örneklerin Sağlık İl Müdürlüğü NTP birimi bilgisayarına işlenir
<b>GÖNDERİ TARİHİ</b>		Alınan örneklerin NTP birimlerince Refik Saydam Hıfızısıhha birimine gönderilir
<b>ONAY TARİHİ</b>		Örnekler Refik Saydam Hıfızısıhha merkezinden tekrar NTP birimine gönderilir
<b>2.TOPUK KANI</b>	<b>TEKRAR NUMUNE</b>	Onay tarihinden sonra 1.TK TSH>15 ise 2.TK alınır

Şekil 2: Tarama programı ile ilgili terimler

Tarama programında venöz kan alınmasına karar verilen bebeklerin ailelerine aşağıdaki sevk formu verilerek venöz kan alınmak üzere ilgili Devlet Hastanelerine ya da Üniversite hastanelerine aileler yönlendirilmektedir. (EK 1: SEVK FORMU)

## EK 1: SEVK FORMU

### ÖNYÜZ

<p style="text-align: center;">..... İLİ SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ</p> <p style="text-align: center;">İLGİLİ MAKAMA</p> <p>Ulusal Neonatal Tarama Programı için alınan kan örneklerinde aşağıda kimlik bilgileri bulunan .....BEBEK'e ait kan örneği sonuçları 2. sayfada belirtilmiştir.</p> <p><b>Bebek Kimlik Bilgileri:</b> <b>Adı-Soyadı:</b>..... <b>Anne Adı:</b>..... <b>Doğum Tarihi:</b>..... <b>1. Kan Alınma Tarihi:</b>..... <b>2. Kan Alınma Tarihi:</b>..... <b>Tel:</b>..... <b>Adres:</b>..... .....</p> <p>Kliniğimize başvuran ve yukarıda kimlik bilgileri bulunan bebeğin tanı ve tedavi bilgilerinin İl Sağlık Müdürlüğü AÇSAP Şubelerine sonuçlarla ilgili <b>geri bildirim</b> yazı ile yapılması Ulusal Neonatal Tarama Programı'nın takibi açısından büyük önem taşımaktadır.</p> <p>İlginize teşekkür ederiz.</p> <p style="text-align: right;">...../...../.....</p> <p style="text-align: center;">İmza</p> <p>Kaşe</p> <p style="text-align: right;">(1)</p>	<p>[ ] <b>Fenilalanin</b> düzeyinde artış saptanmış olup, <b>Pediatric Beslenme Metabolizma Kliniği'</b>ne sevki uygun görülmüştür. FKÜ Tarama Laboratuvarı sonucu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Birinci Kan Örneği:.....,</li><li>▪ İkinci Kan Örneği:.....</li></ul> <p>[ ] <b>TSH</b> düzeyinde artış saptanmış olup, <b>Pediatric Endokrinoloji Kliniği'</b>ne sevki uygun görülmüştür. TSH Tarama Laboratuvarı sonucu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Birinci Kan Örneği:.....,</li><li>▪ İkinci Kan Örneği:.....</li></ul> <p>Eğer ilde bakıldı ise:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ T4 :.....</li><li>▪ TSH:.....</li></ul> <p>( ) <b>Biyotinidaz Aktivitesi Yok</b> olduğu saptanmış olup, <b>Pediatric Beslenme Metabolizma Kliniği'</b>ne sevki uygun görülmüştür. <b>B.E.</b> Tarama Laboratuvarı sonucu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Birinci Kan Örneği:.....,</li><li>▪ İkinci Kan Örneği:.....</li></ul> <p><b>Sevk edilen kliniğin adı:</b></p> <p><b>Sevk eden .....İl Sağlık Müdürlüğü Adres ve Telefonu:</b></p> <p>Adres: .....</p> <p>.....</p> <p>Telefon:</p> <p>Faks:</p> <p style="text-align: right;">(2)</p>
---	--

## ARKA YÜZ

### AİLE BİLGİ NOTU

- 🐛 **Taranan hastalığın adı, tiroid bezinin çalışması ile ilgilidir**
- 🐛 **Yenidoğanda bebeğe bakarak kolay anlaşılammaktadır, o nedenle tarama yapılıyor.**
- 🐛 **Tarama sonucuna göre**
  - Testin tekrar edilmesi (TSH: 15-50 olanlara) YADA
  - Bir kez de koldan kan alarak ölçüm yapılması gerekir (TSH > 50 olanlara)

**BEBEĞİNİZİN TARAMA TESTİ SONUÇLARINDA YÜKSEKLİK TESBİT EDİLMİŞTİR.**

Bebeğinizin sonucu yalnız **HASTALIK ŞÜPHESİNİ** gösterir; başka testler yapmak gerekir.

**TARANAN HASTALIĞIN ADI :HİPOTROİDİ**

**BAKILAN TESTİN ADI:T4,TSH BAKILIR.**

Hipotiroidi erken tanı almadığı takdirde zihinsel gelişmeyi olumsuz etkiler.

Ancak erken tedavi ile bunu önlemek mümkün olduğundan bu hastalığı tarıyoruz.

Bebeğinizin sonucu yalnız **HASTALIK ŞÜPHESİNİ** gösterir; başka testler yapmak gerekir.

Sevk kağıdını MUTLAKA SAĞLIK PERSONELİNE GÖSTERİNİZ !!!!!



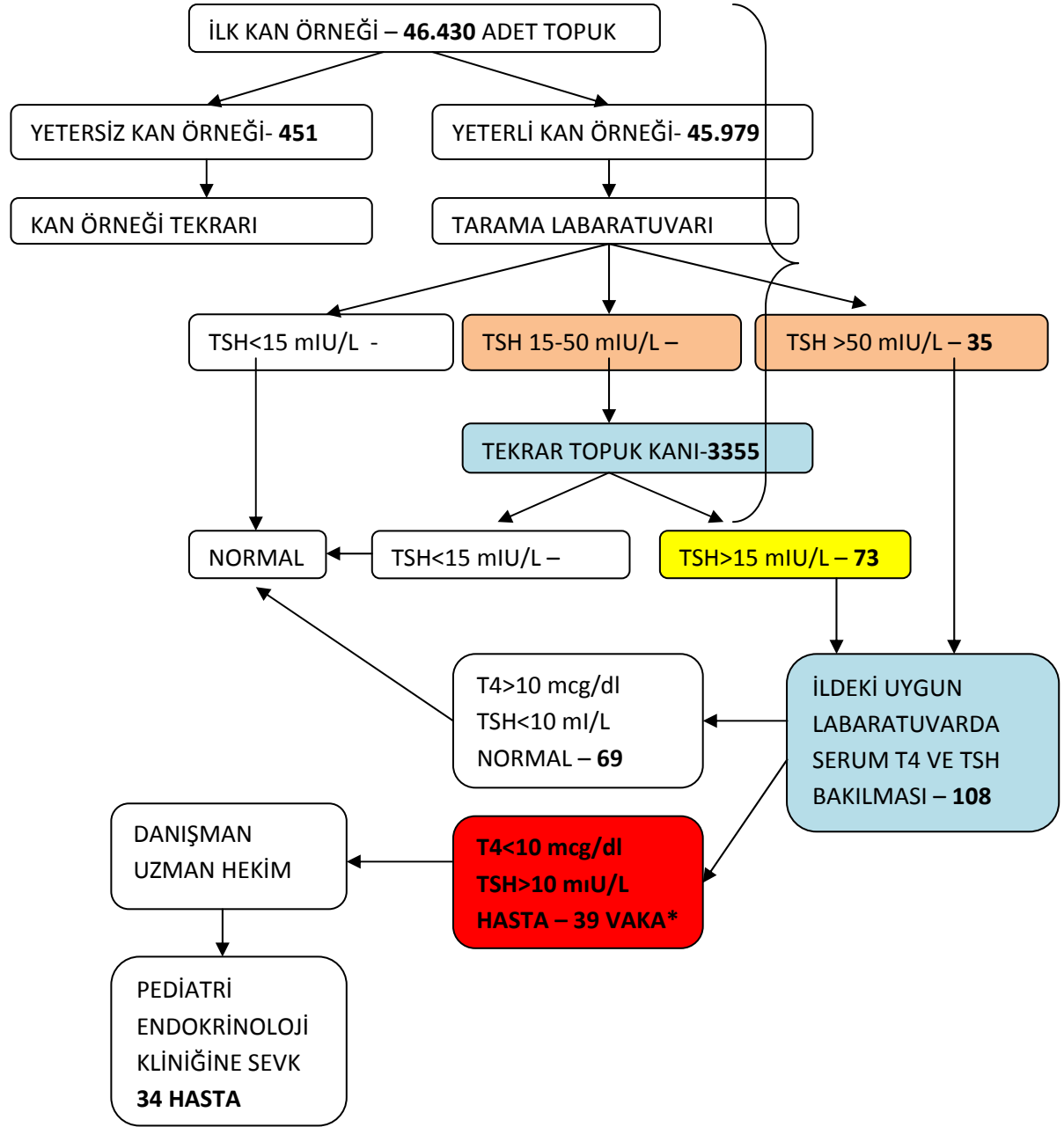
## D. BULGULAR

### 1. GENEL ÖZELLİKLER

Kocaeli Sağlık İl Müdürlüğü verilerine göre 2009 yılında canlı doğan bebek sayısı 25.188'dir. Yürütülmekte olan KH tarama programı çerçevesinde bu bebeklerden 49.785 adet topuk kanı alınmış ve bu topuk kanlarında TSH ölçülmüştür.

Alınan 49.785 topuk kanı örnekleri yeni numune, mükerrer numune, uygunsuz numune, tekrar numune'lerin hepsini kapsamaktadır. Alınan topuk kanlarının 46.430 tanesi birinci topuk kanı (1.TK), bu örneklerinde 451 tanesi (%0,9) uygunsuz numuneydi. Tarama programında kullanılan TSH eşik değerine (TSH>15 mU/L) göre 3355 adet (%6,7) birinci topuk kanında TSH yüksek bulunduğu için ikinci topuk kanı (2.TK) alınmıştır. İkinci topuk kanı alınan 3355 bebeğin ise 73 tanesinde (%2,2) TSH>15 uIU/ml olduğu için venöz kan alınması gerekmiştir. 35 bebekte (%0,07) ise birinci topuk kanında TSH>50 uIU/ml olduğu için direk venöz kan alınması gerekmiştir. Sonuç olarak Kocaeli bölgesinde 2009 yılı içinde canlı doğan 25.188 bebekten 49.785 topuk kanı alınmış ve toplam 108 bebek venöz kan aldirmek için ilgili birimlere yönlendirilmiştir. Sadece bir hasta venöz kan aldirmamıştır. Venöz kan alınan vaka sayısı ise 107'dir. Venöz kan alınması gereken 108 bebekten 39 tanesine tarama programı akış şemasına göre tedavi başlanmasına karar verilmiştir. Bu durumda tarama programı eşik değerlerine göre 645 bebekten 1 tanesine tedavi başlanma kararı verilmiştir.

Ülkemizde uygulanan konjenital hipotiroidi akış şemasına göre Kocaeli bölgesinin verileri Şekil 1'de sunulmuştur.



**Şekil 3:** Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması

Sağlık Müdürlüğü Tarama Birimi veri tabanından elde edilen bilgilere göre birinci topuk kanında TSH>15 mU/L olan 3355 vakanın TSH ortalaması 21,14±8,65 mU/L'dir. Bu vakaların TSH aralıkları Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5: Birinci topuk kanında TSH>15 mU/L olan 3355 vakanın TSH aralıkları**

	<b>VAKA SAYISI</b>	<b>%</b>
<b>TSH 15-20 mU/L</b>	2024	60,3
<b>TSH 20-30 mU/L</b>	1033	30,8
<b>TSH 30-50 mU/L</b>	263	7,8
<b>TSH&gt;50 mU/L</b>	35	1,1
<b>TOPLAM</b>	3355	100

## **2. VENÖZ KAN ALINAN BEBEKLERİN ÖZELLİKLERİ**

Tarama programında alınan eşik değere göre 108 bebekten venöz kan alınması gerekmiştir, venöz kan alınan toplam bebek sayısı ise 107'dir. Bu bebeklerin 57 tanesi (%52,8) kız, 51 tanesi ise (%47,2) erkekti.

Venöz kan alınması gereken 108 vakanın 73 tanesinde 1. ve 2. TK'da TSH değeri 15 mU/L üzerinde, 35 vakanın ise ilk TSH değeri 50 mU/L'nin üzerinde olduğu için venöz kan alınmıştır.

**Tablo 6: Topuk kanı TSH aralıklarına göre venöz kan alınması gereken vaka sayısı**

<b>TSH (mU/L)</b>	<b>VAKA SAYISI</b>	<b>%</b>
<b>TSH 15-50 (1. ve 2.TK)</b>	73	67,6
<b>TSH&gt;50 (1.TK)</b>	35	32,4
<b>TOPLAM</b>	108	100

Venöz kan alınması gereken 108 vakanın doğum ağırlığı  $3175,47 \pm 520,77$  gr (minimum 1370 gr, maksimum 4680 gr, median 3250 gr) arasında, birinci topuk kanında TSH>15 mU/L olan 3247 vakanın doğum ağırlığı ortalaması ise  $3265,42 \pm 638,05$  gr (minimum 780 gr, maksimum 5300 gr, median 3240 gr) arasında değişmektedir. Bu iki grubun doğum ağırlığı ortalamaları Tablo 7'de karşılaştırılmıştır ve p değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gebelik haftaları ise  $38,91 \pm 1,59$  arasında değişmektedir.

**Tablo 7: Birinci topuk kanında (1. TK.) TSH>15 mU/L olan vakalar ile venöz kan alınması gereken vakaların doğum ağırlıklarının karşılaştırılması**

	n : 3355	Doğum ağırlığı ortalaması (gr)
1.TK'da TSH>15 mU/L olan vaka sayısı	3247	3265,42±638,05 gr
Venöz kan alınması gereken vaka sayısı	108	3175,47±520,77
p		p:0,048

Venöz kan alınması gereken 108 bebeğin birinci topuk kanı 3,03±4,17 günlükken (minimum 1. gün, maksimum bebek 25 günlükken alınmış, median 2,00 gün), bunların arasında ikinci topuk kanı alınması gereken 73 bebeğin ikinci topuk kanı 11,02±6,6 günlükken alınmıştır (minimum 1, maksimum bebek 40 gün, median 9,00 gün). Venöz kan alınması gereken 108 bebeğin 1.TK TSH ortalaması 40,51±29,95 mU/L'ydi (minimum 15 mU/L, maksimum 105 mU/L, median 23,30). İkinci topuk kanı TSH ortalaması ise 35,19±27,59 mU/L (minimum 15, maksimum 105, median 22,80) arasında saptandı.

### **3. VENÖZ KAN ALINMASI GEREKEN VE BİZİM ULAŞABİLDİĞİMİZ 89 VAKANIN ÖZELLİKLERİ**

Araştırma kapsamında venöz kan alınma kararı verilen bebeklerle ilgili veriler Kocaeli Sağlık İl Müdürlüğünden elde edildi. Bu kapsamda venöz kan alınan 108 hastanın 89 tanesine ulaşıldı ve vakalarla ilgili ayrıntılı bilgiler elde edildi. Dolayısıyla çalışmamız sırasında venöz kan alınma kararı verilen vakaların %82,4'üne ulaştık. Geriye kalan 4 hasta il dışına göç etmiş, 7 hasta çalışmaya kendi istekleri doğrultusunda katılmamıştır ve 8 hastanın ise ne adres bilgisine ne de telefon numarasına ulaşılabilmıştır. Ulaşabildiğimiz 89 vakanın içinde tedavi kararı verilen 39 vakadan 35 (%89,7) tanesi bulunmaktadır.

Bu vakaların 47'si kız (%52,8), 42 tanesi ise erkekti (%47,2). Doğum ağırlığı ortalamaları ise 3193,14±539 gr arasında değişmektedir. Vakaların 43 tanesi NSVY ile (%48,3), 46 tanesi ise C/S ile (%51,7) doğmuştur.

Bu vakalar yüzyüze görüşme tekniği ile ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve hepsinden venöz kan tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri çalışılmıştır.

Venöz kan alınması gereken bu vakaların ailelerine venöz kan alınması gerektiği bilgisi bebek 21,15±9,52 günlükken (minimum 4 gün, maksimum 50 gün, median 21 gün)

haber verilmiş, aileler ise  $22,46 \pm 9,81$  günlükken (minimum 4 maksimum 51 gün, median 22 gün) hastanelere venöz kan aldirmek için başvurmuşlar.

İlk topuk kanı ile ailelere haber verilmesi arasındaki geçen süre  $17,59 \pm 9,82$  gün (minimum 1 gün, maksimum 49 gün, median 17 gün). 11 vakanın ilk topuk kanı ile aileye haber verilmesi arasındaki geçen süre 4 haftadan uzundur (Tablo 8).

**Tablo 8: İlk topuk kanı ile aileye haber verilmesi arasındaki geçen süre**

1-7 gün	9 VAKA	(%10,11)
7-14 gün	23 VAKA	(%25,84)
14-21 gün	27 VAKA	(%30,33)
21-28 gün	19 VAKA	(%21,34)
>28 gün	11 VAKA	(%12,35)
	TOPLAM 89 VAKA	

İlk topuk kanı ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre  $19,20 \pm 9,78$  gündü (minimum 2 gün, maksimum 50 gün, median 19 gün). Sadece 11 vakanın ilk topuk kanı ile venöz kan arasındaki geçen süre 4 haftadan uzun. Bu durum Tablo 9’da daha iyi açıklanmıştır.

**Tablo 9: İlk topuk kanı ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre**

1-7 gün	7 VAKA	(%7,86)
7-14 gün	17 VAKA	(%19,10)
14-21 gün	27 VAKA	(%30,33)
21-28 gün	27 VAKA	(%30,33)
>28 gün	11 VAKA	(%12,35)
	TOPLAM 89 VAKA	

Ailelere haber verilmesi ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre  $1,50 \pm 2,28$  gün (minimum 0-aileye haber verildikten sonra aynı gün venöz kan alınmış, maksimum 10 gün, median 1 gün). Tablo 10’da da görüldüğü gibi vakaların %89,88’i 7 günden kısa sürede venöz kan aldirmek için hastanelere başvurmuş.

**Tablo 10: Aileye haber verilmesi ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre**

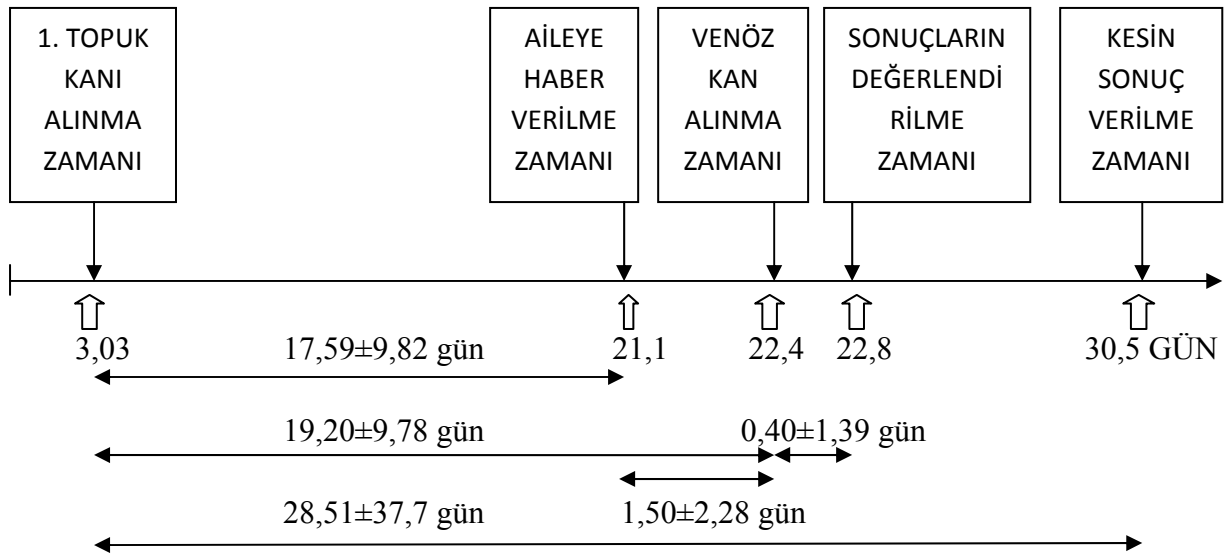
1-7 gün	80 VAKA	(%89,88)
7-14 gün	9 VAKA	(%10,12)
	TOPLAM 89 VAKA	

Venöz kan alınması ile sonuçların değerlendirilmesi arasındaki geçen süre ise  $0,40 \pm 1,39$  (minimum 0, maksimum 10 gün,) gündür. Vakaların %98,87'sinin venöz kan sonuçlarının değerlendirilmesi ilk bir hafta içinde olmuştur (Tablo 11).

**Tablo 11: Venöz kan alınması ile sonuçların değerlendirilmesi arasındaki geçen süre**

1-7 gün	88 VAKA	(%98,87)
7-14 gün	1 VAKA	(%1,13)
	TOPLAM 89 VAKA	

Tablolardan da görüldüğü gibi ayrıntılı değerlendirme gereken 89 vakaya ortalama  $30,57 \pm 37,62$  günlükken (minimum 4 gün, maksimum 342 gün, median 25 gün, mean 37,48 gün) kesin sonuç verilmiştir ve ilk topuk kanı ile kesin sonuç arasındaki geçen süre  $28,51 \pm 37,79$  gündür (minimum 3 gün, maksimum 342 gün, median 23 gün, mean 37,54 gün).



**Şekil 4: 1. TK ile kesin sonuç arasındaki günlerin zaman çizelgesinin üzerinde gösterilmesi**

Venöz kan alınan ve bizim ulaştığımız 89 vakanın venöz TSH ortalamaları ise  $55,55 \pm 147,37$  uIU/ml (minimum 0,93, maksimum 1000,1, median 9,11) arasında saptandı. Ailelerin venöz TSH sonucu ile başvurduğu merkezler arasında %75,3 (n:67) ile KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet ve Endokrinoloji polikliniği birinci sırayı almaktadır (Tablo 12).

**Tablo 12: Venöz TSH sonucu ile ailelerin başvurduğu merkezler**

	VAKA SAYISI	%
KOU TIP FAK. HAST.	67	75,3
DEVLET HASTANESİ	5	5,6
EĞİTİM ARŞT. HAST.	1	1,1
ÖZEL HASTANE	13	14,6
ASKERİ HASTANE	1	1,1
SAĞLIK OCAĞI	1	1,1
HİÇBİRİ	1	1,1
TOPLAM	89	100

Bu vakaların ilk venöz kandaki tiroid fonksiyon testleri konjenital hipotiroidi akış şemasındaki eşik değerlere göre incelendiğinde 69 vakanın normal (TT4>10 mcg/dl, TSH<10 mU/L) olduğu kabul edilmiş, 39 vaka ise tedavi başlanma kararı açısından bir ileri merkeze yönlendirilmiş.

Venöz TSH sonucu ile başvuran vakaların ilgili merkezde bakılan venöz kan değerleri ise Tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13: 89 vakanın ilgili merkezlerde bakılan venöz kan tiroid fonksiyon testleri ortalama değerleri**

<b>TSH</b>	<b>60,27±157,47</b> uIU/ml (minimum 1,53, maksimum 1000,10, median 9,11)
<b>sT4</b>	<b>1,71±3,08</b> ng/dL (minimum 0,05, maksimum 19,30, median 1,30)
<b>TT4</b>	<b>8,62±3,50</b> mcg/dl (minimum 0,84, maksimum 17,20, median 8,91)

Ulaşabildiğimiz 89 bebekten tedavi almayan (tedavi kararı verilmemiş) 54 vakanın ilk venöz kan tiroid fonksiyonları Tablo 14’de verilmiştir.

**Tablo 14: Tedavi almayan 54 vakanın ilk venöz kan TFT ortalama değerleri**

<b>TSH</b>	<b>6,53±4,02</b> uIU/ml (minimum 0,93, maksimum 23,36)
<b>sT4</b>	<b>1,75±2,62</b> ng/dL (minimum 0,8, maksimum 18,48)
<b>TT4</b>	<b>10,02±1,97</b> mcg/dl (minimum 5,92, maksimum 15,25)
<b>sT3</b>	<b>4,17±1,18</b> pg/ml (minimum 3,34, maksimum 5,01)

Yine bu 89 bebekten tedavi alan ve almayan vakaların Anti TPO (antitiroid peroksidaz) ve Anti TG (antitiroglobulin)'lerinin karşılaştırılması Tablo 15'de verilmiştir. Tedavi alan ile almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 15: Tedavi alan ve almayan 89 vakanın anti TPO ve anti TG'lerinin karşılaştırılması**

	n=89	%	Anti TPO (IU/ml)	Anti TG (IU/ml)
<b>Grup1 (TEDAVİ ALAN)</b>	35	39,3	14,60±8,95	12,35±4,62
<b>Grup 2 (TEDAVİ ALMAYAN)</b>	54	60,7	16,02±7,82	11,55±3,57
<b>P DEĞERİ</b>			p>0.05	p>0,05

Tedavi almayan 54 vaka yeniden değerlendirildiğinde 2 vakanın tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmış ve ulaştığımız anda tedavi başlanmıştır. Bu iki vakanın özellikleri Tablo 16'da ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 16: Geç TSH yüksekliği tanısı alan iki vakanın özellikleri**

	1. VAKA	2.VAKA
<b>Doğum ağırlığı-Gestasyon haftası</b>	39.GH-3300 gr	38.GH-4000 gr
<b>Birinci Topuk Kanı TSH</b>	34,8 mIU/L	76,5 mIU/L
<b>İkinci Topuk Kanı TSH</b>	29,9 mIU/L	YOK
<b>İlk venöz TSH</b>	23,36 uIU/ml (16.gün)	16,3 uIU/ml (13.gün)
<b>İlk venöz sT4</b>	1,11 ng/dl	1,48 ng/dl
<b>İlk venöz TT4</b>	8,71 mcg/dl	13,07 mcg/dl
<b>Vakaya ulaştığımız andaki venöz TSH</b>	15,75 uIU/ml (4 aylık)	11,47 uIU/ml (11.ay)
<b>Vakaya ulaştığımız andaki sT4</b>	0,87 ng/dl	1,28 ng/dl
<b>Vakaya ulaştığımız andaki TT4</b>	8,81 ug/dl	10,98 ug/dl
<b>Tiroid Ultrasonografisi</b>	Tiroid homojen-0,66 cc	Tiroid homojen-0,83 cc
<b>Tiroid sintigrafisi</b>	YOK	YOK

Venöz kan alınan ve bizim ulaştığımız 89 vakanın ilk venöz kan sonuçlarının 48 tanesini (%53,9) çocuk asistanı değerlendirerek birinci sırayı alırken, 21 tanesini (%23,6) çocuk uzmanı değerlendirmiş (Tablo 17).



**Tablo 17: İlk venöz kan sonuçlarını değerlendiren hekime göre vaka sayıları**

	VAKA SAYISI	%
<b>ÇOCUK ENDOKRİNOLOG</b>	18	20,2
<b>ÇOCUK ASİSTANI</b>	48	53,9
<b>ÇOCUK UZMANI</b>	21	23,6
<b>PRATİSYEN HEKİM</b>	1	1,1
<b>HİÇBİRİ</b>	1	1,1
<b>TOPLAM</b>	89	100

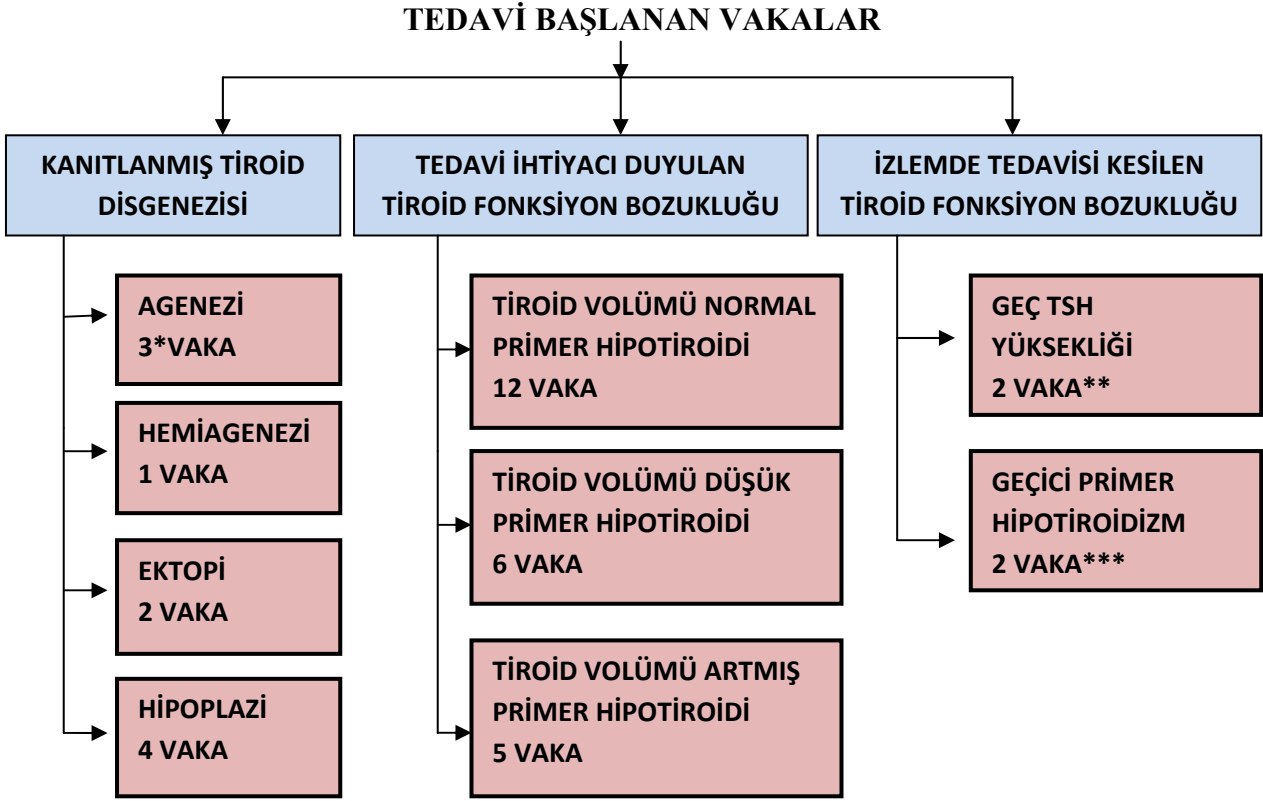
Vakaların venöz kanı  $22,82 \pm 9,65$  günlükken bir hekim tarafından değerlendirilmiş, 70 (%78,7) vakanın en son mesajını çocuk endokrinoloji ve diyabet uzmanı vererek birinci sırayı almıştır (Tablo 18).

**Tablo 18: En son mesajı veren hekime göre vaka sayıları**

	VAKA SAYISI	%
<b>ÇOCUK ENDOKRİNOLOG</b>	70	78,7
<b>ÇOCUK ASİSTANI</b>	1	1,1
<b>ÇOCUK UZMANI</b>	16	18
<b>PRATİSYEN HEKİM</b>	1	1,1
<b>HİÇBİRİ</b>	1 (venöz kan alınmadı)	1,1
<b>TOPLAM</b>	89	100

Sonuç olarak Kocaeli bölgesinde 2009 yılı içinde canlı doğan 25.188 bebekten 39 tanesine bu tarama programı akış şemasına göre tedavi başlanmasına karar verilmiştir. Tedavi başlanma kararına göre konjenital hipotiroidi insidansı 1/645 çıkmıştır, yani her 645 bebekten bir tanesine tedavi başlanma ihtiyacı duyulmuştur.

#### 4. TEDAVİ BAŞLANAN VE BİZİM ULAŞABİLDİĞİMİZ VAKALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ



Şekil 5: Tedavi Başlanan Vakalar

Konjenital hipotiroidi akış şemasına göre venöz kan alınma ihtiyacı olan vakalar yine akış şeması eşik değerleri kullanılarak değişik merkezlerde değerlendirilmiş ve bunlardan ilk venöz kan sonuçlarına göre 39 tanesine tedavi başlanmıştı. Biz bu 39 bebekten 35 tanesine ulaştığımız anda 2 bebeğin izlem sırasında tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü. 2 bebek ise ulaştığımız anda yeni tanı aldı, yani son olarak tedavi alan 35 bebeğe ulaştığımız olduk (Şekil 5).

\* Agenezi tanısının bir tanesini ulaşamadığımız bir hasta almış, toplamda 4 vaka.

\*\* Vakalardan 2 tanesi ulaştığımız anda tanı olarak geç TSH yüksekliği denmiştir. Bu iki vakadan bir tanesi tiroid volümü normal primer hipotiroidi bir tanesinde tiroid volümü düşük primer hipotiroididir.

\*\*\* Vakalardan 2 tanesi de ulaştığımız anda tedavi altındayken takipte ilaç tedavisi kesilmiş, bunlara da geçici primer hipotiroidizm denmiştir. Bunlardan bir tanesi tiroid volümü normal primer hipotiroidi bir tanesi de tiroid volümü artmış primer hipotiroididir. Bu iki vakanın genel özellikleri tablo 19’da sunulmuştur.

**Tablo 19: Geçici primer hipotiroidizm tanısı alan 2 vakanın özellikleri**

	1. VAKA•	2.VAKA••
Doğum ağırlığı-Gestasyon haftası	40.GH- 4200 gr	36+1.GH- 3270 gr
Birinci Topuk Kanı TSH	47 mIU/L	16,7 mIU/L
İkinci Topuk Kanı TSH	15,7 mIU/L	16,5 mIU/L
İlk venöz TSH	28,16 uIU/ml (35.gün)	72 uIU/ml (4.gün)
İlk venöz sT4	1,3 ng/dl	0,47 ng/dl
İlk venöz TT4	9,8 mcg/dl	4,11 mcg/dl
Vakaya ulaştığımız andaki venöz TSH	2,28 uIU/ml (13 aylık)	0,69 uIU/ml (16.ay)
Vakaya ulaştığımız andaki sT4	1,24 ng/dl	1,25 ng/dl
Vakaya ulaştığımız andaki TT4	8,28 ug/dl	8,70 ug/dl
Tiroid Ultrasonografisi- Volüm	Homojen- 1,19 cc	Homojen- 2,38 cc
Tiroid sintigrafisi	YOK	YOK

- Birinci vakanın tedavisi bebek 7 aylıkken kesilmiş
- İkinci vakanın tedavisi bebek 2 ay 11 günlükken kesilmiş

**Tablo 20: Venöz kan alınan ve bizim ulaştığımız 89 vakanın tanılarına göre sınıflaması**

	KH TANISI	NORMAL	TOPLAM
DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	24	4	28
NORMAL T4-YÜKSEK TSH	11	4	15
DÜŞÜK T4-NORMAL TSH		13	13
NORMAL T4-NORMAL TSH		32	32
TOPLAM	35	53	88•

- Bir hasta venöz kan aldırmadı, toplam 89 vaka

**Tablo 21: Halen tedavi almakta olan 35 vakanın son tanılarına göre sınıflaması**

	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	NORMAL T4-YÜKSEK TSH	TOPLAM
TİROİD HİPOPLAZİSİ	2 VAKA	2 VAKA	4
TİROİD EKTOPİSİ	1 VAKA	1 VAKA	2
TİROİD AGENEZİSİ	3 VAKA		3
TİROİD HEMİAGENEZİSİ	1 VAKA		1
TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH	7 VAKA	5 VAKA	12
TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH	4 VAKA	2 VAKA	6
TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH	5 VAKA		5
GEÇ TSH YÜKSEKLİĞİ	1 VAKA	1 VAKA	2
TOPLAM	24	11	35

Bu vakaların doğum ağırlıkları  $3092 \pm 511$  gr arasında değişmekteydi (minimum 1370 gr, maksimum 4200 gr). 1500 gr'ın altında doğan bir vaka vardı ve tiroid hipoplazisi tanısı aldı, 2000-2500 gr arasında doğan 3 vaka vardı, bunlardan 2 tanesi tiroid volümü normal primer hipotiroidi tanısı aldı, 1 vaka ise tiroid volümü düşük primer hipotiroidi tanısı aldı, diğer vakaların hepsinin doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerindeydi (Tablo 22).

**Tablo 22: Tedavi başlanan vakaların doğum ağırlığı aralıkları**

	VAKA SAYISI	%
<1500 gr	1	2,8
1500-2000 gr	0	0,0
2000-2500 gr	3	8,5
>2500 gr	31	88,7
<b>TOPLAM</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Vakaların 19 tanesi (%54,3) kız, 16 tanesi (%45,7) erkekti. 35 vakanın 11 tanesi (%31,4) NSVY ile, 24 tanesi ise (%68,6) C/S ile doğmuştu.

Gebelik haftası ortalamaları ise  $38,6 \pm 1,7$  arasında değişmekteydi (minimum 33, maksimum 41. gebelik haftası). 35 haftanın altında doğan bir vaka vardı aynı zamanda 1500 gr altında doğmuş ve tiroid hipoplazisi tanısı almıştı. 35-37. GH'da doğan 3 vaka vardı, bunların da bir tanesi tiroid agenezisi, bir tanesi tiroid volümü artmış primer hipotiroidi, bir tanesi de tiroid volümü düşük primer hipotiroidi tanısı almıştı. 3 vaka ise 40.GH'dan sonra doğmuştu; biri tiroid volümü normal, biri tiroid volümü düşük, biri de tiroid volümü artmış primer hipotiroidi tanısı almıştı (Tablo 23).

**Tablo 23: Tedavi başlanan vakaların gebelik haftaları**

	VAKA SAYISI	%
<35 gebelik haftası	1	2,8
35-37 gebelik haftası	3	8,5
37-40 gebelik haftası	28	80,2
>40 gebelik haftası	3	8,5
<b>TOPLAM</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Birinci topuk kanında TSH>50 uIU/ml olan 35 vakanın sadece 12 tanesi (%34,2) KH tanısı almıştı. İkinci topuk kanında TSH>15 uIU/ml olan 73 vakanın ise 23 tanesi (%31,5) KH tanısı almıştı. Bu vakaların son tanıları Tablo 24'de gösterilmiştir.

Kanıtlanmış tiroid disgenezisi (ektopi, aplazi, displazi, hipoplazi) olan 10 vakanın 5'i TSH>50'ydi. Tedavi ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olan 25 vakanın sadece 7 tanesinin ilk TSH>50 idi (Tablo 24).

**Tablo 24: Birinci topuk kanında TSH>50 mU/L olan 12 vakanın ve ikinci topuk kanında TSH>15 mU/L olan 23 vakanın son tanısı.**

		1.TK TSH>50	2.TK TSH>15	TOPLAM
<b>KANITLANMIŞ TİROİD DİSGENEZİSİ</b>	<b>TİROİD HİPOPLAZİSİ</b>	1 VAKA	3 VAKA	4
	<b>TİROİD EKTOPİSİ</b>	1 VAKA	1 VAKA	2
	<b>TİROİD AGENEZİSİ</b>	3 VAKA		3
	<b>TİROİD HEMİAGENEZİSİ</b>		1 VAKA	1
<b>TEDAVİ İHTİYACI DUYULAN TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU</b>	<b>TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH</b>	3 VAKA	9 VAKA	12
	<b>TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH</b>	1 VAKA	5 VAKA	6
	<b>TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH</b>	2 VAKA	3 VAKA	5
	<b>GEÇ TSH YÜKSEKLİĞİ</b>	1 VAKA	1 VAKA	2
	<b>TOPLAM</b>	12	23	35

Tedavi başlanan 35 vakanın birinci topuk kanı TSH değeri 45,64±35,45 uIU/ml (minimum 15, maksimum 105, median 23,00). İkinci topuk kanı TSH değeri ise 37,57±28,74 uIU/ml (minimum 14,1, maksimum 105, median 26,11) arasında değişmekteydi. Bu hastaların venöz kanlarının nerede alındığı tablo 25'de gösterilmiştir.

**Tablo 25: Tedavi başlanan 35 vakanın ilk venöz kanı hangi hastanede alındı.**

	VAKA SAYISI	%
<b>KOU TIP FAK. HAST.</b>	23	65,7
<b>DEVLET HASTANESİ</b>	6	17,1
<b>EĞİTİM ARŞT. HAST.</b>	1	2,9
<b>ÖZEL HASTANE</b>	4	11,4
<b>ASKERİ HASTANE</b>	1	2,9
<b>TOPLAM</b>	35	100

Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz TSH değerleri ise 127,88±215,53 uIU/ml (minimum 10,01, maksimum 1000,1, median 52,77) arasında değişmekteydi. Bu hastaların venöz TSH değerleri Tablo 26'da gösterilmiştir.

**Tablo 26: Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz kan TFT değerleri (PH-primer hipotiroidi)**

VAKA NUMARASI	TSH uIU/ml	sT4 ng/dl	TT4 mcg/dl	sT3	KATEGORİSİ	TİROİD VOLÜMÜ	SON TANISI
14	10,01	1,20			NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,54 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
1	14,61	1,35	10,99		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,80 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
38	20,92	1,48	13,07		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	1,45 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
87	22,75	0,96	7,56		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,89 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
31	23,36	1,11	8,71		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,66 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
49	25,18	0,84	7,18		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,65 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
78	27,55	1,53	14,01		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,37 cc	TİROİD HİPOPLAZİSİ
56	28,00				DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,31 cc	TİROİD HİPOPLAZİSİ
57	29,26		11,31		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,48 cc	TİROİD HİPOPLAZİSİ
27	31,26		19,3		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
72	33,49	1,30	9,40	5,84	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,60 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
53	36,94	1,18	10,40		NORMAL T4-YÜKSEK TSH		TİROİD EKTOPİSİ
84	37,42	0,64	4,82		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	2,75 cc	TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH
67	43,67	1,21	10,45		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
82	47,75	0,68	7,01		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,97 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
81	50,76			2,43	NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,92 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
8	50,89	0,91			DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	1,33 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
29	52,77	0,75	6,32		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	1,26 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
12	58,18	1,40	10,65		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
47	65,17		4,37		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,86 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
11	70,95	1,01	9,53		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSK	0,50 cc	TİROİD HİPOPLAZİSİ
6	75,00		17,2		NORMAL T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
23	84,24	0,69	5,83		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	2,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH
46	100,00	0,15	1,24		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	5,74 cc	TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH
54	100,00	0,14	0,84		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH		TİROİD AGENEZİSİ
71	100,00	0,40	3,07		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
86	100,00				DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH		TİROİD AGENEZİSİ
76	109,00	0,56	4,59		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,90 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
22	123,50	0,81	6,77	3,69	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	1,39 cc	TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH
83	131,70	0,30	2,54	4,77	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	6,20 cc	TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH
77	141,30	0,49	3,74	4,77	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH		TİROİD HEMİAGENEZİSİ
45	268,30	0,20	1,24		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	1,69 cc	TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH
44	663,50	0,21	1,27		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH		TİROİD EKTOPİSİ
85	698,40	0,25	2,18		DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH	0,66 cc	TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH
2	1000,1	0,05		0,03	DÜŞÜK T4-YÜKSEK TSH		TİROİD AGENEZİSİ

Tablo 26'ya göre venöz TSH<50 uIU/ml olan 15 vakanın sadece 4 tanesi kanıtlanmış tiroid disgenезisi tanısı aldı, geriye kalan 11 vaka tedavi ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olarak takip edildi. Venöz TSH 50-100 uIU/ml olan 12 vakanın 3 tanesi kanıtlanmış tiroid disgenезisi tanısı aldı, geriye kalan 9 vaka tedavi ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olarak takip edildi. Venöz TSH >100 uIU/ml olan 8 vakanın 3 tanesi kanıtlanmış tiroid disgenезisi tanısı aldı geriye kalan 5 vaka tedavi ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olarak takip edildi.

Tedavi alan 35 vakanın tiroid volümü ortalaması 1,26±1,40 cc (minimum 0,31 cc, maksimum 6,20 cc) arasında değişmektedir. Tiroid volümü özellikle tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluklarını sınıflamada çok yardımcı olmuştur.

Vakaların 32 tanesi (%86,5) ilk venöz TSH sonucu ile KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuştur. (Tablo 27).

**Tablo 27: Venöz kan sonucu ile hastaların ilk başvurduğu merkez**

	VAKA SAYISI	%
KOU TIP FAK. HAST.	30*	85,7
DEVLET HASTANESİ	1	2,9
EĞİTİM ARŞT. HAST.	1	2,9
ÖZEL HASTANE	2	5,7
ASKERİ HASTANE	1	2,9
TOPLAM	35	100

\* Çocuk Endokrin ve Diyabet Polikliniğine toplam 34 hasta başvurmuştur (2 vaka daha sonra başvurmuştur, başvuran diğer iki hastanın ise takipte ilaç tedavisi kesilmiş).

35 vakanın başvurduğu merkezlerde bakılan ilk venöz kan sonuçları ise Tablo 28'de gösterilmiştir.

**Tablo 28: Tedavi alan ve bizim ulaşabildiğimiz 35 vakanın başvurduğu merkezde bakılan TFT sonuçları**

Venöz TSH	<b>141,65±228,29 uIU/ml</b> (minimum 10,01, maksimumu 1000,10, median 50,76))
Venöz sT4	<b>1,66±3,71 ng/dl</b> (minimum 0,05, maksimum 19,30, median 0,82)
Venöz TT4	<b>6,72±4,20 mcg/dl</b> (minimum 0,84, maksimum 17,20, median 6,89)

**Tablo 29: Tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu ile tiroid disgenezis grubunun tedavi öncesi ilk venöz TFT sonuçlarının karşılaştırılması.**

	n=35	%	TSH uIU/ml	sT4 ng/dl	TT4 mcg/dl
<b>Grup 1 Tiroid disgenezisi</b>	10	28,5	219,76±334,37	0,65±0,58	7,30±5,26
<b>Grup 2 Tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu</b>	25	71,5	91,13±177,69	2,01±4,22	6,91±4,09
<b>p</b>			p>0,05	p>0,05	p>0,05

NOT: Vaka sayısının az ve dağılımların uygun olmaması nedeniyle nonparametrik test uygulandı (Mann-Whitney U testi).

**Tablo 30: Tedavi alan 35 vaka ile tedavi almayan 54 vakanın ilk venöz kan TFT sonuçlarının karşılaştırılması.**

	n=89	%	TSH uIU/ml	sT4 ng/dl	TT4 mcg/dl
<b>Grup 1 Tedavi alan</b>	35	39,3	141,65±228,29	1,66±3,71	6,72±4,20
<b>Grup 2 Tedavi almayan</b>	54	60,7	6,53±4,02	1,75±2,62	10,02±1,97
<b>p</b>			P:0,01	P:0,899	P:0,000

**Tablo 31: Tedavi alan 35 vakanın ilk venöz kan TFT sonuçlarını değerlendiren hekime göre vaka sayısı.**

	VAKA SAYISI	%
<b>ÇOCUK ENDOKRİNOLOG</b>	11	31,4
<b>ÇOCUK ASİSTANI</b>	17	48,6
<b>ÇOCUK UZMANI</b>	7	20
<b>TOPLAM</b>	35	100

**Tablo 32: Tedavi alan 35 vakanın en son mesajını veren hekime göre vaka sayısı.**

	VAKA SAYISI	%
<b>ÇOCUK ENDOKRİNOLOG</b>	32	91,4
<b>ÇOCUK UZMANI</b>	3	8,6
<b>TOPLAM</b>	35	100



Hastalar endokrin polikliniğine 22,18±9,72 günlükken başvurmuş (minimum 5 gün maksimum 42. Gün, median 20,5). Tiroid agenezisi tanısı alan vakalardan bir tanesi Endokrin Polikliniğine hiç başvurmamış ve dış merkezden takipli. Tiroid agenezisi-hemiagenezisi tanısı alan vakalar ise sırasıyla 18-25-31. gün Endokrin polikliniğine başvurmuş. En geç 42. gün başvuran hasta ise tiroid volümü artmış primer hipotiroidi tanısı almış.

**Tablo 33: Tedavi alan 35 hastaya yapılan tetkikler**

	VAKA SAYISI	%
USG	10	28,6
SİNTİGRAFI	2	5,7
USG + SİNTİGRAFI	17	48,6
USG + ANTİTİROİD ANTİKORLAR	3	8,6
USG + SİNTİGRAFI + ANTİTİROİD ANTİKORLAR	3	8,6
TOPLAM	35	100

Vakaların tanı aldığındaki yaş ortalamaları 38,51±57,87 (minimum 9 gün, maksimum 342 gün, median 23 ) gün arasında değişmekteydi. İlk topuk kanı ile tedavinin başlaması arasındaki süre de 35,62±58,64 (minimum 6 gün, maksimum 342 gün, median 21) gün arasında değişmekteydi.

Hastalara başlanan L-tiroksin dozu 35,96±18,43 mcg arasındaydı. 35 vakanın 13 tanesinin (%37,10) başlangıç L-tiroksin dozu 25 mcg iken, 10 vakanın (%28,57) başlangıç dozu ise 50 mcg'dı. Hastalar tedavi altındayken birinci, ikinci, üçüncü kontrol tiroid fonksiyon test sonuçları aşağıdaki tablodaki gibidir (Tablo 34).

**Tablo 34: Vakaların kontrol TFT sonuçları**

	TSH (uIU/ml)	sT4 (ng/dl)	TT4 (mcg/dl)
Birinci kontrol TFT	6,16±8,83	4,35±7,25	14,66±4,15
İkinci kontrol TFT	6,80±11,63	3,07±5,75	12,44±1,74
Üçüncü kontrol TFT	7,09±13,70	3,53±7,51	12,59±3,94

Hastalara ulaştığımız andaki yaşları 260,60±127,09 gün (minimum 84 gün, maksimum 554 gün, median 257 gün) arasında değişmekteydi. Vakalara ulaştığımız andaki ağırlıkları ise 8683,14±2226,97 gr (minimum 3150 gr, maksimum 13000 gr, median 8300 gr) arasındaydı.

Tez kapsamında vakalara ulaştığımız andaki tiroid fonksiyon test sonuçları tablo 35’de verilmiştir.

**Tablo 35: Vakalara ulaştığımız andaki venöz kan sonuçları**

<b>Venöz TSH</b>	<b>6,43±13,14 uIU/ml</b> (minimum 0,02, maksimum 70,08, median 2,46)
<b>Venöz sT4</b>	<b>1,67±0,50 ng/dl</b> (minimum 0,87, maksimum 3,41, median 1,62)
<b>Venöz TT4</b>	<b>12,37±3,32 mcg/dl</b> (minimum 6,82, maksimum 21,46, median 11,89)
<b>Anti TPO</b>	<b>15,60±9,03 IU/ml</b> (minimum 5, maksimum 41,13, median 15,59)
<b>Anti TG</b>	<b>11,67±3,96 IU/ml</b> (minimum 10, maksimum 25,28, median 10,00)

Vakalara ulaştığımız anda; 35 vakanın 23 tanesi yani %65,7’si ötiroiddi (Tablo 36).

**Tablo 36: Tedavi ve takip sürecinde vakaların durumu**

	<b>Subklinik hipotiroidizm</b>	<b>Aşık hipotiroidizm</b>	<b>Subklinik hipertiroidizm</b>	<b>Aşık hipertiroidizm</b>	<b>Ötiroidizm</b>
<b>Birinci kontrol TFT</b>	12 VAKA (%34,2)	1 VAKA (%2,9)	15 VAKA (%42,9)	1 VAKA (%2,9)	6 VAKA (%17,1)
<b>İkinci kontrol TFT</b>	7 VAKA (%20)	2 VAKA (%5,7)	8 VAKA (%22,9)	3 VAKA (%8,9)	15 VAKA (%42,5)
<b>Üçüncü kontrol TFT</b>	4 VAKA (%12,5)	3 VAKA (%9,4)	8 VAKA (%25)	0	17 VAKA (%53,1)
<b>Vakalara ulaştığımız andaki TFT</b>	5 VAKA (%14,3)	2 VAKA (%5,7)	5 VAKA (%14,3)	0	23 VAKA (%65,7)

Tedavi alan 35 vakanın sadece 3 tanesinde (%8,6) annede guatr vardı (Tablo 37).

**Tablo 37: Ailedeki guatr varlığına göre vaka sayısı**

	<b>VAKA SAYISI</b>	<b>%</b>
<b>ANNEDE GUATR VAR</b>	3	8,6
<b>AKRABALARDA GUATR VAR</b>	7	20
<b>AİLEDE GUATR YOK</b>	25	71,4
<b>TOPLAM</b>	35	100

Annede guatr saptanan vakaların hepsi tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğuna sahipken, ailede guatr saptanan vakaların 3 tanesi tiroid disgenezisi, 4 tanesi ise tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğuna sahipti (Tablo 34).

**Tablo 38: Ailedeki guatr varlığına göre vakaların aldığı son tanılar.**

	<b>ANNEDE GUATR</b>	<b>AİLEDE GUATR</b>	<b>GUATR YOK</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>TİROİD HİPOPLAZİSİ</b>		2 VAKA	2 VAKA	4
<b>TİROİD EKTOPİSİ</b>		1 VAKA	1 VAKA	2
<b>TİROİD AGENEZİSİ</b>			3 VAKA	3
<b>TİROİD HEMİAGENEZİSİ</b>			1 VAKA	1
<b>TİROİD VOLÜMÜ NORMAL PH</b>	1 VAKA	2 VAKA	9 VAKA	12
<b>TİROİD VOLÜMÜ DÜŞÜK PH</b>		1 VAKA	5 VAKA	6
<b>TİROİD VOLÜMÜ ARTMIŞ PH</b>	1 VAKA	1 VAKA	3 VAKA	5
<b>GEÇ TSH YÜKSEKLİĞİ</b>	1 VAKA		1 VAKA	2
<b>TOPLAM</b>	3	7	25	35

## E. TARTIŞMA

KH önlenabilir zeka geriliğinin en yaygın nedenlerinden biridir. Çoğu KH'li çocuğun doğduğunda açık klinik bulgusu yoktur. Bu tiroid hipoplazisi ve ektopisi ya da hafif dishormonogenezisde olan rezidüel neonatal tiroid fonksiyonları sayesinde. Ek olarak hipotiroidizmde hedef organda T4'ü T3'e çeviren tip 2 deiyodinazda adaptasyon oluşur ve dönüşüm artar (Ruiz de Ona ve arkadaşları, 1988) (104). Doğumdan önce fetusa geçen bir miktar anne tiroid hormonu geçici koruma sağlar, hatta hiç tiroid hormonu üretmeyen bebekte bile geçici koruma sağlar (Vulsma ve arkadaşları, 1989) (105).

KH'li vakaların çoğu ailesel değildir. Bu nedenle KH'li bebek doğurabilecek yüksek riskli gebe grubu belirlenmemektedir. Teknolojinin izin verdiği ölçüde küçük miktar kan örneklerinden T4 ve TSH çalışılması 1970'lerin ortalarında var olan yenidoğan taramalarına eklenmiştir (106). Dünyada 1 yılda yaklaşık 12 milyon bebek KHT tarama programından geçmektedir ve büyük bir başarı sağlamaktadır. 2004 yılında Avrupa ülkelerinin toplam nüfusu 813 milyon civarıydı, yenidoğanların sayısı ise 8,8 milyonu ve bunların 6,1 milyonu (%69) KHT tarama programından geçmişti (107). Türkiye de ise 2009 yılı Yenidoğan Tarama Programı, S. B. ACSAP Genel müdürlüğü verilerine göre yılda 1.378.000 bebek doğmakta ancak bunların ne kadarının tarama programından geçtiği bilinmemektedir. Başlangıçta tarama programı daha önceki klinik tecrübelerle göre beklenenden daha fazla vakayı tespit etti. Bazı tarama programlarında test duyarlılığı arttıkça, özellikle primer TSH testi kullananlar, birkaç yıl içinde daha düşük değerlere adapte oldular ve gittikçe artan bir başarı görüldü. Bu şüphe edilen bebeklerin durumu ve taramanın duyarlılığı ve özgünlüğü arasındaki denge hala tartışma konusudur. 30 yıldan fazladır yenidoğan KHT taraması artarak yapılmaya devam etmektedir (108).

Bu yeni bir tarama programı olsaydı, randomize çalışma yapılması gerekirdi. Uzun takip süreleri gerektiği için prospektif bir çalışma neredeyse imkansızdır. Retrospektif bir çalışma ise alternatif olabilir (Alm ve ark. (1984) çalışması gibi) (109). Böyle bir çalışma hem etik hem pratik zorluklar çıkarabilir ve gelişen laboratuvar teknolojileriyle bu çalışmalara devam etmek; halk sağlığı politikacılarından yeni sağlık çalışmaları (ve riskleri) konusunda izin istemekten daha kolay olacaktır (108). Bu yüzden biz de bu çalışmada Kocaeli Bölgesinde KHT tarama programının 2009 yılı sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik.

Başlangıçta Kuzey Amerikadaki birçok program, bazı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda ve İsrail programları T4 ölçümü, seçilen cut-off'un altındaki T4'ler veya 10

persentilin (hormon persentili) altındakilere (Fisher ve arkadaşları 1979, LaFranchi ve arkadaşları 1979) TSH ölçümünü yapmaktaydı (110-111). Amerikadaki birçok program primer tarama için T4 kullanmakta ve düşük T4 düzeyleri olduğu zaman 2. seçenek olarak TSH kullanmaktadır. Fakat ABD dışı yerlerde 1. biomarker olarak TSH kullanılmaktadır. Bu ayırım bugün de sürmekte ve dünyada 131 program sadece TSH, 75 program ise T4/TSH immunoassay protokolü kullanmaktadır. ABD'de ise 4 program sadece TSH, 35 program ise T4/TSH kullanmaktadır (112). Her metotla bazı KH tanılı hastalar gözde kaçabilir. Sadece TSH protokolü, santral HT'li bebekleri kaçırabilir; bunlar pituitar veya hipotalamik orijindir (50.000 doğumda 1 görülmektedir) (112). Tarama programının amacı santral hipotiroidizmi yakalamak değildir. Ne var ki Hollanda yenidoğan tarama programında, optimal nörokognitif gelişim için santral hipotiroidizm tedavisinin de primer KH kadar önemli olduğu tartışılmaktadır. Ek olarak, erken tanı eşlik eden hipofiz hormon yetmezliklerinin de saptanmasına yarayacaktır. Hollandalılar böylelikle tarama programlarına düşük T4 ve TSH olanlarda T4/TGB oranını ekleyerek konjenital santral hipotiroidizmi saptama ihtimalini arttırdılar (113). Avrupadaki diğer programlar ve Japonya primer TSH ölçümünü kullanmaktaydı (Illig ve arkadaşları 1977, Delange ve arkadaşları 1977) (114-115). Bu programlar yenidoğanda KH insidansını yaklaşık olarak 1/4000 olarak raporladılar. Deneyimler her iki test stratejisinin de primer KH prevalansını aynı oranda saptadığını gösterdi (106). İlk T4, ardından TSH kullanan testler hipopituiter hipotiroidizimli ve gecikmiş TSH yüksekliklerini de yakalamaktadır; ancak daha fazla geri çağırma oranları mevcuttur. Diğer yandan ilk TSH kullanan taramalar hafif subklinik hipotiroidizmleri yakalamaktaydı ve daha az geri çağırma oranları vardı. Eğer rutin ya da isteğe bağlı ikinci bir topuk kanı örneği alınırsa tek TSH ölçümü ile de gecikmiş TSH yükseklikleri yakalanabilmekteydi. Bu yüzden bazı programlar topuk kanında TSH ve T4 ölçümünü birlikte kullanmaktadır (106). TSH testi duyarlılığını artırmak ve geri çağırma oranlarını azaltmak amacıyla primer TSH testi taramasına dönüldü. Bu dönüşüm optimal bir TSH cut off değerinin bulunması ve yanlış pozitifliğin azaltılması ihtiyacını doğurdu.

Topuk kanında TSH çalışmasının duyarlılığının artması ve geri çağırma oranını azaltma hedefi ile ülkemizde de 2005 yılından itibaren Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğüne bağlı "Neonatal tarama programı ünite" leri tarafından primer TSH testi yenidoğan taramalarına eklenmiştir. Bazı tarama programları rutin 2. topuk kanı alır ve her ikisini de KH açısından test eder. Genelde ilk örnek 2-5. günde ikinci örnek 1-3 haftada alınır. Rutin olarak 2 örnek toplanması programdan programa değişmektedir. İlk topuk kanını 48

saatten sonra alan programların çoğunda tek TSH cut-off değeri ve makul bir geri çağırma oranı vardır (106). İlk topuk kanı 48 saatten hatta 24 saatten önce alınan bebeklerin çoğunlukta olduğu programlarda TSH'nın dramatik değişikliklerini (TSH doğumdan sonraki ilk 30 dakikada 60-80 mU/L'ye yükselir, sonraki birkaç günde düşer, 1 haftalık iken 1-8 mU/L seviyesine düşer) hesaba katmaları gerekmektedir. ABD Oregon'da bebeklerin %21,3'ünden, ilk 24 saatte ilk topuk kanı alınmış, %69,5'inden 24-48 saat arasında alınmış. Böylelikle %90,8'inde ilk topuk kanı ilk 48 saatte alınmış. Bu ABD 'de erken bebek taburculuğu eğiliminin sonucudur (106). KH tarama programı başlamasından itibaren 10 yıllık deneyimden sonra Northwest Regional tarama programı, KH vakalarının %10'unda ilk topuk kanında normal tiroid fonksiyonları saptamıştır (LaFranchi ve arkadaşları 1985) (116) ve sadece ikinci örnekten tanı konmuştur. İkinci örnekte saptanan çocuklarda daha hafif hipotiroidizm vardır. Bazı tarama programları ilk topuk kanında kaçırılanları yakalamak için yüksek riskli çocuklarda ihtiyadi olarak ikinci topuk kanı almaya başlamıştır. Yüksek riskli bu grubun çoğunu preterm ve düşük doğum ağırlıklılar oluşturmaktadır (106). Türkiye'de de aynı sorun devam etmektedir. Bebeklerin erken taburculuğu özellikle 24 saatten önce taburcu olan bebeklerden dahi ilk topuk kanı (yeni numune) alınmasından dolayı birinci haftada sağlık ocaklarından ilk topuk kanı (mükerrer numune) tekrar alınmaktadır. Kocaeli Sağlık İl Müdürlüğü verilerine göre Kocaeli bölgesinde doğan her bebekten en az iki kez topuk kanı (yeni numune ve mükerrer numune) alınmış; 1.T.K. TSH>15 mU/L olan her bebekten de ikinci topuk kanı alınmıştır. Bu da hem alınan topuk kanı sayısını hem de maliyeti artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da 1.TK alınma zamanı 3,03±4,17 gün (minimum 1, maksimum 25, median 2. gün), 2.TK alınma zamanı ise 11,02±6,6 gündü (minimum 1, maksimum 40, median 9 gün). Buna göre 1.TK alınma zamanı daha önceki çalışmalar ışığında makul görünmekle beraber iki kez alınan birinci topuk kanının gereksiz olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak 2009 yılında Kocaeli bölgesinde doğan canlı bebek sayısı 25.188 iken alınan toplam topuk kanı sayısı ise 49.785 adetti, bununun 46.430 tanesi 1.TK, 3355 tanesi ise 2.TK'ydi, yani bebek başına düşen topuk kanı sayısı 1,97'yd. Daha önceki yapılan çalışmalar ışığında ülkemizde de ilk topuk kanının 48 saatten sonra alınmasıyla hem düşük maliyet oranının hem de makul bir geri çağırma oranının yakalanacağını düşünmekteyiz. Sadece riskli bebeklerden (düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebekler, altta yatan bir hastalığı olan term bebekler) ikinci topuk kanı alınmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak 2009 yılında Kocaeli bölgesinde 25.188 bebek doğmuş sadece 108 bebekten venöz kan alınma ihtiyacı doğmuştur. Venöz kan alınabilen bebek sayısı 107'dir.

Biz bu bebeklerin 89 tanesine (%82,4) ulaşabildik. Bu bebeklerin ilk topuk kanı ile ailelerine haber verilmesi arasındaki geçen süre  $17,59 \pm 9,82$  gündü. Sadece 11 vakanın (%12,3) ailesine 4 haftadan geç sürede haber verilmiştir. İlk topuk kanı ile venöz kan alınması arasındaki geçen süre  $19,20 \pm 9,78$  gündü. Yine sadece 11 vakada (%12,3) aradaki süre 4 haftadan uzundu. Aileye haber verilmesi ile venöz kan alınması arasındaki süre  $1,50 \pm 2,28$  gündü, 80 vakanın (%89,8) süresi 7 günden kısaydı. Venöz kan alınması ile sonuçların değerlendirilmesi arasındaki süre ise  $0,40 \pm 1,39$  gündü. Vakaların %98,8'nin venöz kan sonuçlarının değerlendirilmesi 1 hafta içerisinde olmuştu. Sonuç olarak ilk topuk kanı ile kesin sonuç verilmesi arasındaki süre  $28,51 \pm 37,79$  gündü. Ulaşabildiğimiz venöz kan alınan 89 vakaya ortalama bebekler  $30,57 \pm 37,62$  günlükken kesin sonuç verilmişti (Şekil 4). Buna göre tarama programındaki ilk aşama olan topuk kanı alınma zamanları uygundur. Bu nedenle son karar için gecikme bu ilk aşamadan kaynaklanmamaktadır. Bu verilere göre bölgemizdeki tarama programında venöz kan alınması öngörülen bebeklere ilk topuk kanından 28.51 gün sonra (Minimum 3, maksimum 342 gün, mean 37,54 gün) kesin sonuç verilebilmiştir. Bu durumda vakaların yarısına 23. günden sonra kesin sonuç verilmiştir. Ortalama kesin sonuç verme zamanı 1 ayın altında olmakla birlikte vakaların %16,8'ine 1 aydan sonra sonuç verilmiştir. İlk topuk kanı ile kesin sonuç verilme arasında geçen sürenin uzaması aileye haber verilme ve ilk venöz kan alınma aşamasında kaynaklanmaktadır. Bu sürenin uzamasındaki en önemli nedeni, venöz kan alınan merkezle, değerlendiren merkezin farklı olması oluşturmaktadır. Biz venöz kan alınan ve değerlendirilen yerin aynı merkez olmasını önermekteyiz. Bizim verilerimize göre venöz kan alınan ve bizim ulaştığımız 89 vakanın 70 tanesine (%78,7) en son mesajı KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet bölümü vererek birinci sırayı almıştır (Tablo 18).

Yenidoğan tarama programından önce, olgular klinik bulgulardan sonra tanı alabildiği için konjenital hipotiroidi insidansı 1/7.000-1/10.000 sıklığındaydı (113-117). Yenidoğan tarama programının başlatılmasıyla birlikte sıklık 1/3.000-1/4.000 aralığında bildirildi (118). Devlet, bölge, ulusal tarama tekniği programından edinilen deneyimlere göre, insidans coğrafi bölgeye göre değişir. 20 yıllık bir periodu özetleyen Fransız Yenidoğan Tarama Programı, kalıcı hipotiroidizm sıklığının 1/10.000 olduğunu ortaya çıkardı (119). Bunun yanında 11 yılı aşkın bir süreyi kapsayan Kıbrıs nüfusunu içeren Yunan raporu ise yenidoğanlarda sıklığın 1/800 olduğunu ortaya çıkardı (107). Yakın tarihli bir rapor ise ABD'de insidansın; 1987'de 1/4.094'den, 2002'de 1/2.372'ye yükseldiğini gösterdi (106). Artmış insidansın sebebi belli değildir ama muhtemelen test etme stratejisindeki değişiklikler olabilir. Ek olarak farklı ırk ve

etnik gruplar arasında insidansda bazı farklılıklar vardır. Birçok ABD programı; Asya, Yerli Amerikalı ve Kızılderili nüfusta daha fazla bir insidans bulunduğunu rapor etmiştir ve beyaz nüfusa kıyasla zenci Amerikalıların daha düşük insidansa sahip oldukları rapor edilmiştir. 2000-2003 yılları arasında New York'un yaptığı programda konjenital hipotiroidizm sıklığında bazı ilginç demografik farklılıklar olduğu gösterilmiştir (106). Konjenital hipotiroidizm insidansı; beyaz nüfusta 1/1815 ve zencilerde 1/1902 olarak saptanmıştır. Kızılderililerde daha yüksek (1/1559) ve Asya kökenlilerde en yüksek (1/1016) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ikiz doğumlardaki (1/876) KH insidansı, tekli doğumdan (1/1765) daha yüksektir, hatta çoklu doğumlarda (1/575) en yüksektir. 39 yaşın üstündeki annelerde insidans 1/1.328 iken, 20 yaşın altındaki annelerde 1/1703 oranıyla daha yüksek insidansa sahiptirler (106). Preterm bebeklerdeki insidans, term bebeklere göre daha yüksektir. Preterm bebeklerde konjenital hipotiroidizmin geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu belli değildir. Preterm doğumların insidansı son 20 yılda yaklaşık % 20 artmıştır. Neredeyse bütün tarama programları bir dişi üstünlüğünün (2:1 dişi/erkek) olduğunu rapor eder (119). Quebec'ten bir rapor dişi üstünlüğünün çoğunlukla tiroid ektopisi ile ve daha az olarak agenezi ile ortaya çıktığını gösterir (119). Bizim verilerimize göre venöz kan alınan 107 bebekten 39 tanesine tedavi başlanmıştır. Tedavi alan 39 bebekten 35 tanesine (%89,7) ulaşabildik, buna göre kanıtlanmış tiroid disgenezi olan 10 (insidans 1/2289), tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozukluğu olan 25 vakaya (insidans 1/1007) ulaştık. Toplam 39 vaka ve genel insidans 1/645 çıkmıştır. Buna göre tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozukluğu vakası daha fazladır. Daha önceki kesinleşmiş verilere göre ülkemizdeki KHT insidansı yaklaşık 1/2500 dolaylarındadır. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde yürütülen KHT tarama programı pilot çalışmasında KHT sıklığı 2736 canlı doğumda bir olduğu bulunmuştur (103). Kanıtlanmış tiroid disgenezi olan 10 vakanın 4'ü agenezi (agenezi tanısı alan bir vakaya ulaşamadık), 1'i hemiagenezi, 2'si ektopi ve 4 tanesi de hipoplaziydi. Tedavi alan bu 35 vakanın 24 tanesi (%68,5) düşük T4 yüksek TSH kategorisinde iken, 11 tanesi (%31,5) ise normal T4 yüksek TSH idi. Yine başka bir açıdan bakacak olursak venöz kan alınan 107 vakadan 1.TK TSH>50 mU/L olan 35 vakanın 12 tanesine (%34,2), 1. ve 2.TK TSH>15 mU/L olan 73 vakanın 23 tanesine (%31,5) olmak üzere toplam 35 vakaya ulaşıldı. Bu vakaların 11 tanesi (%31,4) NSVY ile 24 tanesi (%68,6) C/S ile doğmuş ve KHT tanısı alan bu hastalarda bir C/S ile doğum üstünlüğü görülmüştür. Vakalarımızın ne kadarının kalıcı KHT olduğu bilinmemekle birlikte KHT tarama programı insidansı göz önüne alındığında vakaların dörtte üçünün (özellikle de tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozuklukları) ileride tedaviyi bırakacağı anlamına gelebilir. Bir iyot eksikliği bölgesi olan



ülkemizde yürütülen en geniş kapsamlı tarama sonuçlarında ise geçici KH sıklığı 1/1236 olarak belirlenmiştir (50). Araştırmamızda tedavi başlanan 39 vakanın kız erkek oranı 1,18/1'di. Yazarlar doğum kilosu ve gestasyon yaşını ele aldıklarında insidansın <37 hafta ve >41 haftada arttığı görülmüştür (119). Bizde de 37 haftanın altında doğan 4 bebek, 40 haftanın üstünde doğan 3 bebek KHT tanısı aldı. Yine 1500 gr'ın altında (tiroid agenezisi tanısı aldı) doğan bir, 2000-2500 gr arasında doğan üç bebek KHT tanısı aldı. Tablo 7'de de görüldüğü gibi 1.TK TSH>15 mU/L olan vakalarla, venöz kan alınma ihtiyacı olan vakaların doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (p:0,048).

Hollanda'da yapılan bir çalışma, hafif KH'nin hafif kognitif hasar yaptığını göstermektedir. Hafif KH'li ya da geçici KH'li (düşük TSH eşik değeri ile saptanan) çocukların takip edilmesi, şu andaki programların TSH eşik değerini belirlemede yardımcı olacaktır (Alm ve arkadaşları 1984) (109). Aslında kognitif bozukluğa neden olduğundan hafif KH'li vakaların düşük TSH eşik değeri ile saptanması tartışmaya açık bir konudur. Lombardy bölgesindeki deneyimlerin işaret ettiği gibi bu vakaların bir kısmı geçici olacaktır. Almanya'da uzun takipli bir çalışmada geçici KH'li ya da geçici hipertrotropinemi 61 çocuk içinde sadece üçünde kalıcı problemler çıkmıştır. Geri kalanlar normal tiroid fonksiyonlarına sahiptir ve 6-14 yaşına kadar normal fizyolojik gelişim göstermiştir (Kohler ve arkadaşları 1996) (120). Parks ve arkadaşları geçici hipotiroidizmin değişik tanımları, risk faktörleri, insidansları ve bu faktörlerin zaman içinde gösterdiği değişimleri araştırmışlardır. Çalışmada geçici hipotiroidizm sıklığının yenidoğan tarama programlarında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Tarama programına göre pozitif saptanan olguların ne gerçek KH'li ne de geçici KH'li olduğu görülmüştür. İdeal olan geçici hipotiroidizmi sınıflandıran kesin bir tanımlama yapmaktır. Taramada pozitif saptanan çocukları en az 2-3 yaşına kadar takip edip veri toplamak gerekir (121). Bu yüzden biz de vakalarımız 3 yaşına geldiğinde tekrar tiroid fonksiyon testlerine bakarak yeniden değerlendirip, böylece ne kadarının geçici ne kadarının kalıcı KHT olduğunu saptayabileceğiz. Araştırmamızda sadece iki vakanın tedavisi izlem sırasında kesilerek geçici KHT tanısı aldı. Bunlardan bir tanesi tiroid volümü normal primer hipotiroidi bir tanesi de tiroid volümü artmış primer hipotiroidiydi. Bu iki vakanın genel özellikleri tablo 19'da sunulmuştur.

Gecikmiş TSH yüksekliğinde tipik olarak, ilk yenidoğan taramasında normal TSH değeri vardır. Tekrarlayan testlerde ise kalıcı T4 düşüklüğü ve yükselmiş TSH saptanır. Bu vakalar daha çok ilk T4 sonrasında TSH taraması ile saptanır. Ayrıca tek TSH testi kullanan taramalarda ikinci bir örnek alındığında da saptanabilir. Gecikmiş TSH yüksekliği olanların

çoğu preterm, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve ağır hastalıklı term bebeklerdir (106). Bu yüzden tek TSH ya da T4 testi kullanan programlar bu topluluktan ikinci bir örnek almaktadır. Mandel ve arkadaşları Amerikada Massachusettsde 4 yıllık dönemde gecikmiş TSH yüksekliği insidansını doğum ağırlığı ile raporlamıştır (Mandel ve arkadaşları) (122). Toplam insidans 1/18.412'dir ama 1501-2499 gr arasında 1/4225, <1500 gr ise insidans 1/324'dür. Tüm KH'li bebeklerin (>2500 gr) %40'nda ilk testte gecikmiş TSH yüksekliği saptanmıştır. TSH yükselmesi ortalama 30 gün (11-176 gün arası) saptanmıştır (106). Gecikmiş TSH yükselmesi olanlarda hipotiroidizmin kalıcı mı geçici mi olduğuna dair yayımlanmış bilgi yoktur ama preterm infantlarda yüksek insidans olması temel alınarak birçok vakanın geçici olduğu düşünülmektedir. Bizim araştırmamızda ise 2 vakaya geç TSH yüksekliği tanısı konmuştur. Bu iki vakanın özellikleri tablo 16'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir. İki vaka da term doğumdu ve doğum ağırlıkları 2500 gr'ın üzerindeydi. Her iki vaka da tiroid volümü düşük primer hipotiroidi tanısı aldı ve bu vakaların biri 4. ayda diğeri 11. ayda geç TSH yüksekliği tanısı aldı.

Yunanistan'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada tüm kanda TSH cut-off değerini 20 mU/L'den 10 mU/L'ye düşürülmesiyle konjenital hipotiroidili 56 ek hasta teşhis edilmiştir (123-124). Devamında tekrar değerlendirilen bu hastaların büyük çoğunluğu kalıcı KH (%88,7 si) tanısı almıştır. Eşik değerlerindeki değişimlerin, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların sayısını etkilediği bilinmektedir (119). Cut-off değerini 10 mU/L'ye düşürmek hipotiroidizm teşhisi doğrulanmamış (yanlış pozitif sonuçlar) ve tekrar değerlendirme ihtiyacında olan çocukların sayısını 10 kat artırmıştır (123). Tekrar çağrılan bebeklerin sayılarının artması sebebiyle ek masraf tarama bütçesinin yaklaşık %1,8 'ine erişmiştir. Tekrar değerlendirilen bu vakaların TSH tarama değerleri 10-20 mU/L arasında olan (grup AR) ve TSH 20 mU/L den daha büyük (grup BR) olan çocuklarda kalıcı KH'nin etiyolojik analizi tiroid bezinin işlevsel kusurları ilk grupta %80 ile ana sebebi oluştururken, sonraki grupta %34 ile daha nadirdir. Yine ilk grupta (grup AR) kalıcı KH li çocukların geri kalan %20'si, tiroid glandının anatomik kusurlarına sahiptir. Orta dereceli KH'li vakaların saptanma sıklığı tarama programının kullandığı TSH cut-off değerine bağlıdır (123). Corbetta ve arkadaşları Lombardy bölgesinde eski yüksek TSH cut-off değerleri ile yeni düşük TSH cut-off değerleri arasındaki insidansı araştırmışlar. TSH cut-off değerini azaltmak (20 mU/L'den 10-12 mU/L'ye) KH insidansını 1/2654'den 1/1446'ya yükseltmiş. KH'nin daha hafif formu (galnd in-situ) insidansı yüksek cut-off ile %44 iken düşük cut-off değerinde %68'e yükselmiş (Corbetta ve arkadaşları 2009)(114). Gland insitu düşük doğum ağırlıklılarda daha

sıktır. 3-5 yıllık takip ile %22'sinin geçici olduğu, tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü bulunmuş. Böylece düşük TSH eşiği, insidanstaki artışı açıklayabilir ve bu vakaların çoğu geçici ya da hafif hipotiroididir. Lombarddy'de kendi tarama programlarında daha düşük cut-off değerleri uygulayarak KH'li yenidoğanlarda fonksiyonel kusurlardaki genel bir artışın olduğunu rapor etmiştir. Corbetta ve arkadaşlarının (113) yaptığı en son çalışmayla bu bulgu paralellik gösterir. Son çalışmada TSH cut-off değerinin 20 den 10 mU/L'ye azaltılması 2500 gr'dan daha az doğum ağırlığı olan tekrar çağırılmış yenidoğanların sayısında önemli bir artışla sonlanmıştır (%37,5). Tekrar değerlendirilen 18 prematürenin 15'inde kalıcı KH teşhisi konmuş (%83,3). Korada ve arkadaşları (125) benzer şekilde neonatal TSH eşiğini 10 dan 6 mU/L'ye düşürerek KH'li preterm bebeği iyileştirdiklerini rapor etmişlerdir ve preterm bebeklerde eğer daha düşük TSH eşiği kullanılırsa ikinci bir TSH taramasının çok da gerekli olmayacağını eklemişlerdir. Geçici KH konusunda genel yüzde %11,2'ydi ve bu term bebeklere kıyasla prematürelde önemli ölçüde yüksekti (sırasıyla %7,5 ve %25,8). Şaşırtıcı bir şekilde geçici KH'li preterm infantların yüzdesi grup AR ile kıyaslandığında grup BR'de daha yüksekti (%16,7 vs %38,5). Sonuç olarak TSH cut-off değerini venöz kanda 20 mU/L tutarak neonatal taramada gözden kaçan KH'li özellikle prematüre olan önemli sayıda infant gösterildi. 20 mU/L'lik TSH eşiği uygulandığında kalıcı KH'li önemli sayıda vaka gözden kaçırıldı. Bu gözden kaçırılan KH'li vakaların neredeyse %40'ı prematüreydi. Tekrar çağrılış oranındaki artış ciddi bir dezavantaj ortaya koyar (123). Bu bulgular bizim araştırmamızdaki sonuçlarla da paralellik gösteriyor. Biz TSH cut-off değerini 15 mU/L aldık. Bu vakaların %60,3'ünün TSH değeri 15-20 arasındaydı (Tablo 5). Eğer birinci topuk kanında TSH cut-off değeri 15 yerine 20 mU/L olsaydı şüpheli topuk kanı 3355 değil, 1331 adet olacaktı. Bu durumda kanıtlanmış tiroid disgenezisi olan 2 vaka (biri tiroid hemiagenezisi, biri de tiroid hipoplazisi), tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olan 11 vaka (6 vaka tiroid volümü normal primer hipotiroidi, 2 vaka tiroid volümü düşük primer hipotiroidi, 3 vaka da tiroid volümü artmış primer hipotiroidi) olmak üzere toplam 13 vaka gözden kaçacaktı. Yani bizim çalışmamızda da TSH cut-off eşik değerini düşük tutmak tedavi başlanan vaka sayısındaki ve insidanstaki artışı açıklamakta, yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. TSH cut off seviyesini düşürmek yanlış pozitifliği arttırmakla beraber KH yakalama insidansını ve GIS (gland in situ) KH saptama olasılığını arttırmaktadır (113).

Araştırmamıza göre tedavi alan 35 vaka ile tedavi almayan 54 vakanın venöz kan tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında tedavi alan grubun almayan gruba göre venöz TSH

ve TT4 değerleri istatiksels olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0,001 ve p: 0,000), ancak sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,899) (Tablo 14, 28 ve 30). Tedavi alan grubun ilk venöz TFT'nin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Yine tedavi alan ve almayan grubun Anti TPO ve Anti TG'leri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15). Tedavi başlanan tiroid fonksiyon bozukluğu grubu ile (n:25) tiroid disgenezisi grubunun (n:10) tedavi öncesi venöz TFT'leri karşılaştırıldığında (TSH, sT4, TT4) istatiksels olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 29).

KH tedavisinde amaç, en kısa sürede tiroid hormonlarını normal düzeylere getirerek normal büyüme gelişmeyi sağlamaktır. Tedavide levotiroksin (L-T4) ilk seçenektir. T3 biyolojik olarak daha aktif bir hormon olmasına rağmen beyinde T3 yapımının T4'ün lokal deiyodinyasyonuna bağlı gerçekleşmesi nedeni ile tedavide T4 tercih edilir. Önerilen L-T4 dozu 10-15 mcg/kg/gündür. Bu doz, serum T4 düzeyini kısa süre içinde normal sınırlara getirerek hipotiroidizme bağlı beyin hasarını en aza indirir. Özellikle tiroid agenezi gibi ağır hipotiroidizm varlığında yüksek doz L-T4 kullanmak çok önemlidir. Bu tedavi ile 7 gün içinde T4 düzeyi 10 mcg/dL'nin üzerine çıkmakta ve bir ay içinde TSH düzeyi normal sınırlara gelmektedir (80-81). Düşük dozda (6,4 mcg/kg/gün) ve yüksek dozda (9,0 mcg/kg/gün) L-T4 kullanan iki grup karşılaştırıldığında yüksek doz kullananların IQ değerlerinin 7 puan daha fazla olduğu gösterilmiştir (79). Tanı anında serum T4 düzeyi çok düşük olmayan olgularda tedaviye daha düşük dozda L-T4 ile başlanabilir (28). İzlem sırasında serum T4 düzeyi 10-16 mg/dL, sT4 düzeyi 1.4-2.3 ng/dL ve TSH düzeyinin normal sınırlar içine suprese olması amaçlanır. Geçici KH olgularını belirlemek üzere 3 yaşını doldurmuş hastaların tedavisi kesilerek yeniden tanısals değerlendirme yapılır. Ektopik tiroid, agenez, dishormonogenez tanıları kesinse KH kalıcıdır ve bu olguların 3 yaşında tedavilerinin kesilmesine gerek yoktur. Diğer olguların levotiroksin tedavileri 1 ay süreyle kesilerek T4, sT4 ve TSH düzeyleri ölçülür. Geçici KH'li olguların tedavi kesiminden sonra ölçülen tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içindedir (51). Tiroid hormon replasmanı başlama zamanı optimal nörokognitif gelişimin tamamlanması için önemlidir. Serum T4 normalizasyonunda bir haftadan fazla bir gecikme daha düşük zeka seviyesi ile sonuçlanabilir (83). Yapılan bir çalışmada, T4 normalizasyonu 2 haftayı geçen hastaların davranışsals ve kognitif testlerindeki seviyenin iki haftadan daha kısa zaman içinde durumu normal hale getirilen hastalardan daha düşük olduğu ortaya çıkıyor (84). Bu nedenle, tedavinin amacı serum T4 seviyesini mümkün olan en kısa sürede istenilen seviyeye getirmektir. Tavsiye edilen L-tiroksin başlangıç dozu Amerikan Pediatri Akademisi ve Avrupa toplumu tarafından yeniden düzenlendi ve pediatrik

endokrinoloji için her gün 10-15 mcg/kg miktarı belirlendi (85). Bebeklik döneminde bu oran günlük 37.5 ve 50 mcg arasında değişebilir (86). Daha önce belirtilen çalışmada, günlük 50 mcg alan bebekler matematikte, hecelemede, okumada ve davranış performanslarında daha yüksek puan almayı başardılar. Ciddi KH'li bebekler gelişimsel gecikme açısından büyük risk altındadırlar. Bu durum Amerika, Kanada ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda örneklerle açıklandı. Bu yüzden, yeterli L-tiroksin dozu ile hızlı değişim bilhassa önemlidir. Bu durum doğumda üç farklı tiroid hormonu başlangıç dozu alması belirlenen 83 yenidoğan bebeğin olduğu bir çalışmada gösterildi. İlk grup günde 6.0-8.0 mcg/kg doz aldı, ikinci grup günde 8.1-10 mcg/kg doz aldı ve üçüncü grup 10.1-15 mcg/kg doz aldı. Bu bebeklerin dört yaşındaki bedensel ve entelektüel gelişimleri izlendi. Bu çalışmada en yüksek dozla başlanılan ciddi KH'li bebeklerin en yüksek zihinsel puana sahip oldukları görüldü (87). 61 bebekle yapılan başka bir çalışma yüksek doza karşı düşük doz ile geç tedaviye karşı erken tedavi karşılaştırıldı. Sonuçlar erken tedavi ile yüksek doz alan ağır konjental hipotroidizmlilik bebeklerin 10- 30 aylık olduğu dönemlerde normal psiko-motor gelişime sahip olduklarını gösteriyor (83). TSH normalizasyonu için zamanın, sinirsel gelişim ile ters olarak ilişkili olduğunun belirtilmesi önemlidir (86). Araştırmacılar tedavinin ilk yılında TSH ve T4 yoluyla zihinsel gelişim indeksi ve sözel IQ üzerindeki puanları tahmin edebileceklerini gösterdiler (88). Bu nedenle, bu bebekleri yakından takip etmek ve istenilen seviyeye ulaşılan kadar sık sık L-tiroksin dozunu ayarlamak önemlidir. Bizim araştırmamızda da bu bulgulara paralel olarak hastalarımıza 15 mcg/kg/gün dozunda L-tiroksin tedavisi başlandı. Hastalara başlanan L-tiroksin dozu 35,96±18,43 mcg arasındaydı. 35 vakanın 13 tanesinin (%37,10) başlangıç L-tiroksin dozu 25 mcg iken, 10 vakanın (%28,57) başlangıç dozu ise 50 mcg idi. Tedavi alan 35 vakanın takibinde 1. kontrol TFT'de %17,1'i ötiroid olmuş, 2. kontrol TFT'de %42,5'i, 3.kontrol TFT'de ise %53,1'i ötiroid hale gelmiştir (Tablo 34-36). Araştırma kapsamında tedavi alan vakalara ortalama 260,6±127,09 günde ulaşıldı ve tiroid fonksiyon değerlerini yeniden değerlendirdiğimizde (TSH:6,43±13,14 uIU/ml – sT4:1,67±0,50 ng/dl – TT4:12,37±3,32 ug/dl) %65,7'si ötiroidti (Tablo 35-36).

Son olarak tanı alan 35 vakanın 3 tanesinin (%8,6) annesinde guatr, 7 tanesinde ise ailesinde guatr (%20) vardı. Guatr ile tanı alan vakalar arasındaki ilişki başka bir araştırma konusu olabilir (Tablo 37-38).

## F. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

2009 yılında Kocaeli bölgesinde doğan bebeklerin KHT tarama sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Buna göre 2009 yılında canlı doğan bebek sayısı 25.188 iken alınan toplam topuk kanı sayısı 49.785 adetti. Bebek başına düşen topuk kanı sayısı 1,97'ydi. Alınan topuk kanı sayısının fazla olması maliyeti artırmakta ve tarama bütçesine ek yük getirmektedir. Bebeklerin hastanelerden erken taburculuk eğilimi nedeni ile 48 saatten önce birinci topuk kanı (yeni numune) alınmaktadır, birinci hafta sonunda ise bebeklerden yine bağlı buldukları sağlık ocaklarından ikinci kez birinci topuk kanı (mükerrer numune) alınmaktadır. Son yapılan çalışmalar ışığında ilk topuk kanını 48 saatten sonra alan programların çoğunda tek TSH cut-off değeri ve makul bir geri çağırma oranları vardır. Biz de birinci topuk kanını 48. saatten sonra ve bir kez alınmasını önermekteyiz.

Kocaeli bölgesi Sağlık İl Müdürlüğü verilerine göre TSH cut-off eşik değeri 15 mU/L olarak kabul edilmiş. Böylece alınan 46.430 adet birinci topuk kanından 3355 tanesi şüpheli bulunarak tekrar geri çağırılmış ve ikinci topuk kanı alınmıştır. TSH cut-off değerini 20 mU/L olarak kabul etseydik 1331 adet şüpheli birinci topuk kanı alınan infant geri çağırılacak ve ikinci topuk kanı alınma ihtiyacını doğuracaktı. Bu da daha önceki yapılan çalışmalar ışığında TSH cut-off eşik değerini düşük tutmak geri çağırma oranını artırdığını desteklemektedir. Sonuç olarak TSH cut-off değerini tüm kanda 20 mU/L tutulsaydı taramada gözden kaçacak KH'li (tiroid disgenezisi olan 2 vaka, tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozukluğu 11 vaka) önemli sayıda bebek olacağını gösterdik. TSH cut-off eşik değerini düşük tutmak tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozukluğu sayısını artırmaktadır bu yüzden vakaların çoğunun geçici olduğunu düşünmekteyiz. Bu gözden kaçan vakaların %84,7'si (11 vaka) kesinleşmiş tiroid disgenezisi olmayan vakalardı. Bu yüzden tedavi alan tüm vakaların 3 yaşına geldiğinde tekrar venöz kan tiroid fonksiyon testlerine bakılarak yeniden değerlendirilmesini önermekteyiz. Böylece vakaların geçici veya kalıcı KHT olduğunu görebileceğiz.

30 yıldır artarak yapılmaya devam edilen KHT tarama programı verilerine göre dünya genelinde KHT insidansı 1/3000- 1/4000 civarında. Ülkemizdeki çalışmalarda ise insidans ortalama 1/2500 dolaylarındadır. Çalışmamızda ise insidans 1/645'e yükselmiştir, bu sonucun gerçek KHT insidansını yansıtmadığını düşünmekteyiz. Bu verilere göre tedavi alan vakaların dörtte üçünün ileride tedaviyi bırakacağı anlamına gelebilir böylece gerçek KHT insidansı hesaplanabilir.

Araştırmamızda 1.TK alınma zamanı ( $3,03\pm 4,17$  gün) ve 2.TK alınma zamanları ( $11,02\pm 6,6$  gün) daha önceki çalışmalar ışığında makul gibi görünmektedir. İlk topuk kanından ailelere kesin sonuç verilmesine kadar geçen süreler incelendiğinde (aileye haber verilme, venöz kan alınma, venöz kan sonuçlarının değerlendirilmesi, kesin sonuç); gecikmenin en çok sırasıyla ailelere haber verilme ve ilk venöz kan alınma aşamasından sonraki dönemden kaynaklandığı görülmektedir. Bu sürenin uzamasındaki en önemli neden venöz kan alınan ile değerlendiren merkezin farklı olması olmasıdır. Venöz kan alınan ile değerlendiren merkezin aynı olmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak Kocaeli bölgesinde 25.188 canlı bebek doğmuş, 49.785 adet topuk kanı alınmış, 108 bebekten venöz kan alınma ihtiyacı doğmuş ve 107 bebekten venöz kan alınmıştır. Tedavi başlanan 39 vakanın 35 tanesine (%89,7) ulaştık. Bunlar içinde de kesinleşmiş tiroid disgenезisi olan 10 vaka, tedavi başlanma ihtiyacı olan tiroid fonksiyon bozukluğu olan 25 vaka vardı. 2 vakanın tedavisi daha sonra kesilerek geçici KHT olarak kabul edildi, 2 vaka ise izlem sırasında tanı alarak geç TSH yüksekliği olarak kabul edildi. Daha önceki çalışmalar ışığında bizim araştırmamızda da tedavi alan KHT'li vakalarda bir dişi üstünlüğü vardı.

37 haftanın altında doğan 4 vaka, 40 haftanın üzerinde doğan 3 vaka KHT tanısı almıştı bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla paralellik gösteriyordu. Daha önceki yapılan çalışmalara göre düşük doğum ağırlığı tanı alan KHT vaka sayısını artırıyordu. Bu bulgular ışığında biz de 1.TK TSH>15 mU/L olan vakalarla venöz kan alınma ihtiyacı olan vakaların doğum ağırlıklarını karşılaştırdığımızda doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (p: 0,038). 1500 gr'ın altında doğan ve KHT tanısı alan (tiroid agenezisi tanısı aldı) bir vaka, 2000-2500 gr arasında doğan üç vaka KHT tanısı aldı, diğer tanı alan tüm vakalar doğum kilosu 2500 gr'ın üzerindediydi.

Araştırmamıza göre tedavi alan 35 vaka ile tedavi almayan 54 vakanın venöz kan tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında tedavi alan grubun almayan gruba göre venöz TSH ve TT4 değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0,001 ve p: 0,000), ancak sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,899) (Tablo 10, 24 ve 26). Tedavi alan grubun ilk venöz TFT'nin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Yine tedavi alan ve almayan grubun Anti TPO ve Anti TG'leri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 11). Tedavi başlanan tiroid fonksiyon bozukluğu grubu ile (n:25) tiroid disgenезisi grubunun (n:10) tedavi öncesi venöz TFT'leri karşılaştırıldığında (TSH, sT4, TT4) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 25).

Hastalarımıza 15 mcg/kg/gün dozunda L-tiroksin tedavisi başlandı. Hastalara başlanan L-tiroksin dozu  $35,96 \pm 18,43$  mcg arasındaydı. 35 vakanın 13 tanesinin (%37,10) başlangıç L-tiroksin dozu 25 mcg iken, 10 vakanın (%28,57) başlangıç dozu ise 50 mcg idi. Tedavi alan 35 vakanın takibinde 1. kontrol TFT'de %17,1'i ötiroid olmuş, 2. kontrol TFT'de %42,5'i, 3. kontrol TFT'de ise %53,1'i ötiroid hale gelmiştir (Tablo 30-32). Araştırma kapsamında tedavi alan vakalara ortalama  $260,6 \pm 127,09$  günde ulaşıldı ve tiroid fonksiyon değerlerini yeniden değerlendirdiğimizde (TSH: $6,43 \pm 13,14$  uIU/ml – sT4: $1,67 \pm 0,50$  ng/dl – TT4: $12,37 \pm 3,32$  ug/dl) %65,7'si ötiroidti (Tablo 31-32).



## **G. ÖZET-TÜRKÇE**

### **GİRİŞ ve AMAÇ**

Türkiye’de 2005 yılında ülke düzeyinde KH tarama programı başlatılmıştır. Bizim programımızda TSH eşik değeri olarak  $> 15$  mU/L alınmakta ve vakaların yerel çocuk endokrin ünitelerinde son değerlendirilmeleri yapılarak süreç tamamlanmaktadır. Bu çalışmada ülkemizdeki programın, bölgesel verilere dayanarak TSH eşik değeri, tedavi başlanan vaka oranı ve tedavi başlanıncaya kadar aşamalar açılarından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **MATERYAL-METOT**

Araştırma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı ile Kocaeli Sağlık Müdürlüğü’nün işbirliği ile Kocaeli Neonatal Tarama Birimi 2009 verileri kullanılarak yapılmıştır. Bölgemizde 2009 yılında doğan 25188 bebek ve ilk topuk kanında TSH $> 50$  mIU/L olan veya tekrar topuk kanında TSH $> 15$  mIU/L olması nedeniyle venöz kan alınan 107 bebek ile bunlardan araştırma kapsamında ulaşabilen 89 bebeğin verileri (o andaki tiroid fonksiyonları dahil olmak üzere) değerlendirilmiştir.

### **SONUÇLAR**

Bölgemizde doğan 25188 bebekten 49.785 ( 46430 birinci topuk kanı) adet topuk kanı alınmıştır. Bebek başına topuk kanı sayısı 1.97’dir. Birinci topuk kanı alınan bebeklerden 3355 tanesinin TSH değeri tarama programı eşik değeri olan 15 mIU/L’den yüksek bulunmuştur (Geri çağırma oranı:% 13.3). Şüpheli TSH değeri olan bebeklerden 108 tanesinde venöz kan alınması gerekmiş ve 39 bebeğe tedavi başlanmıştır (Tedavi başlanma oranı:1/645). Tedavi başlanan bebeklerin 11 tanesinde tiroid disgenesizi saptanmıştır. Ortalama tedavi başlanma zamanı  $38,51 \pm 57,87$  (9-342 gün, median 23 gün) gündür. Venöz kan alınması öngörülen bebeklere ise ilk topuk kanından ortalama 28.51 gün sonra (% 50’sine 23.günden, % 16,8’ine 1 aydan sonra) kesin sonuç verilebilmiştir. Şüpheli TSH değeri olan bebeklerin %60,3’ünün TSH değeri 15-20 mU/L arasındaydı. TSH eşik değeri 20 mIU/L alındığında geri çağırma oranı % 5,2’ye düşmekte, buna karşın kanıtlanmış tiroid disgenesizi olan 2 vaka ve tedavi başlanma ihtiyacı duyulan tiroid fonksiyon bozukluğu olan 11 vaka gözden kaçırılmaktadır.

## **SONUÇ**

Ülkemizdeki programda hastanede ve ikinci haftada olmak üzere iki kez topuk kanı alınması maliyeti arttırmaktadır. Geri çağırma oranı yüksektir ama bu nedenle TSH eşik değerinin yükseltilmesi tiroid disgenesiz vakalarının kaçırılmasına neden olabilecektir. Venöz kan alınması gereken vakalara kesin sonuç verilme süresi uzundur. Bu sürenin kısaltılması için venöz kanın kesin sonuç verebilecek çocuk endokrin merkezlerinde alınması gereklidir.

## **H. ÖZET-İNGİLİZCE**

### **AIM**

A national congenital hypothyroidism (CH) screening program was started in 2005 in Turkey. The cut-off level for TSH is >15 mU/ml in this program. The evaluation process is complemented in the local pediatric endocrine units. We aimed to evaluate national CH screening program in terms of TSH cut-off level, frequency of cases which required treatment and the stages before treatment.

### **METHODS**

This research was performed with contribution of Kocaeli University Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department and Kocaeli Local Health Authority by using the Local Neonatal Screening data. 25188 babies born in 2009 were evaluated. 107 babies required investigation with venous thyroid function tests due to TSH levels in first heel blood samples greater than 50 mIU /L or a level greater than 15 mIU/L in the second heel blood samples. Only 89 of these 107 patients could be contacted. Their previous laboratory data including heel samples and venous thyroid function tests (TSH, free T4 or total T4 levels) and current venous thyroid function tests, the duration before treatment was started, were analyzed.

### **RESULTS**

49785 heel blood samples were taken from 25188 babies born in our region (1.97 sample for each baby). TSH levels of 3355 babies in first sampling were greater than the cut-off level (15 mIU/L, recall rate was 13.3%). Venous sampling was required for 107 babies and 39 of them required treatment (treatment rate was 1/645). Eleven of these babies had thyroid dysgenesis. The mean age for starting the treatment was 38.5±57.8 days (9-342 days, median: 23 days). Families of the babies who needed further venous sampling were given final results in average of 28.5 days after the first heel sampling (50% of them were informed after 23rd day and 16.8% were informed after 1 month). 60.3% of the babies whose heel samplings were suggestive of CH had venous TSH levels between 15 and 20 mIU/L. If the cut-off level for investigation of CH was 20 mIU/L, recall rate would decrease to 5.2% however 2 cases with thyroid dysgenesis and 11 cases requiring thyroxin treatment would be missed.

## **CONCLUSIONS**

Taking two samples (before discharge and second week) for CH screening may increase the cost in our national CH screening program. Recall rate is high but raising the cut off level for TSH may lead to miss diagnosis of thyroid dysgenesis. The duration for giving final results to families is quite long. It is necessary to take venous blood samples in pediatric endocrinology units to reduce this period.

**EK 2: Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı Değerlendirme Formu****KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMI DEĞERLENDİRME FORMU**

MUAYENE TARİHİ

ANNE ADI SOYADI	
BEBEK ADI SOYADI	
DOSYA NO-ENDOKRİN NO	
ADRES	
TELEFON NUMARASI	
DOĞUM TARİHİ	
DOĞUM YERİ-HASTANESİ	
DOĞUM AĞIRLIĞI	
GESTASYON HAFTASI	
DOĞUM ŞEKLİ	
1.TOPUK KANI TARİHİ	
1.TOPUK KANI TSH	
1.TOPUK KANI TSH ORTALAMASI VAKA SAYISI	a)<5 b)5-10 c)10-20 d)20-50 e)>50
1.TOPUK KANINDA TEKNİK VS HATALAR NEDENİYLE TEKRAR TOPUK KANI ALINMA ORANI	
TSH 15-50 ARASINDA OLDUĞU İÇİN VEYA BAŞKA NEDENLERLE KONTROL TOPUK KANI ALINMA ORANI	
1.T.K. TSH>20 İSE AİLEYE HABER VERME TARİHİ	
1.T.K TSH: 20-40 İSE 2. T.K. TARİHİ	
2.T.K. TSH	

<b>VENÖZ KAN ALINMA TARİHİ</b>	
<b>VENÖZ KANIN NEREDE ALINDIĞI</b>	
<b>VENÖZ TSH</b>	
<b>VENÖZ TSH İLE SAĞLIK MERKEZİNE BAŞVURU TARİHİ</b>	
<b>VENÖZ TSH İLE BAŞVURDUĞU MERKEZ</b>	
<b>İLGİLİ MERKEZDE BAKILAN TSH</b>	
<b>İLGİLİ MERKEZDE BAKILAN sT4</b>	
<b>İLGİLİ MERKEZDE BAKILAN tT4</b>	
<b>İLGİLİ MERKEZDE BAKILAN ST3</b>	
<b>İLGİLİ MERKEZDE BAKILAN TT3</b>	
<b>VENÖZ KAN SONUCU KİM TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLDİ</b>	
<b>ŞÜPHELİ TOPUK KANI OLAN VAKALARA EN SON MSJI KİM VERDİ</b>	
<b>VENÖZ KAN SONUCU VEYA BAŞKA NEDENLERLE KOÜ'YE GÖNDERİLEN VAKALARIN ENDOKRİN BİLİM DALINA ULAŞMA GÜNÜ (BEBEK KAÇ GÜNLÜKKEN BAŞVURDU)</b>	
<b>İLK ALINAN VENÖZ KAN SONUÇLARINA GÖRE HASTANIN KATEGORİSİ</b>	<p>a)Düşük T4 (&lt;10mcg/dl)-Yüksek TSH (&gt;10mIU/l)</p> <p>b)Normal T4-Yüksek TSH</p> <p>c)Düşük T4-Normal TSH</p> <p>d)Normal T4-Normal TSH</p>
<b>İLERİ İNCELEME İÇİN YAPILAN TETKİKLER</b>	<p>a)USG:</p> <p>b)Sintigrafi:</p> <p>c)Antitroid antikorlar</p>

<b>BEBEĞİN SON TANISI</b>	a)Troid disgenезisi b)Sekonder-terciyer KH c)Subklinik hipotroidizm (Normal T4-Yüksek TSH) d)Geçici primer hipotroidizm e)Geç TSH yüksekliği f)Hipotroksinemi
<b>TEDAVİ ALIYORMU</b>	
<b>TEDAVİ ALDIĞI ANDAKİ YAĞI</b>	
<b>İLK TOPUK KANI İLE TEDAVİ BAĞLAMA ARASINDA GEÇEN SÜRE</b>	
<b>Na-L TROKSİN DOZU</b>	
<b>1.KONTROL TARİHİ</b>	
<b>1.KONTROL TFT</b>	
<b>2.KONTROL TARİHİ</b>	
<b>2.KONTROL TFT</b>	
<b>3.KONTROL TARİHİ</b>	
<b>3.KONTROL TFT</b>	

**BEBEĞİN BİZ BU ÇALIŞMA KAPSAMINDA ULAŞTIĞIMIZ ZAMANKİ**

<b>YAŞI (AY VE GÜN OLARAK)</b>	
<b>AĞIRLIĞI</b>	
<b>O ANDAKİ TT4</b>	
<b>O ANDAKİ ST4</b>	
<b>O ANDAKİ TSH</b>	
<b>O ANDAKİ ANTİ TPO</b>	
<b>O ANDAKİ ANTİ TG</b>	
<b>O ANDAKİ PTH</b>	
<b>O ANDAKİ ALP</b>	
<b>SERUM 25-OH D VİTAMİNİ</b>	
<b>TEDAVİ ALIP ALMADIĞI</b>	
<b>D VİTAMİNİ BAŞLANMA DURUMU</b>	<b>a) Kaçınıcı gün D vitamini başlanmış</b> <b>b) Hangi D vitaminini kullanıyor</b> Sağlık ocağından verilen Multivitamin <b>c) Düzendi kullanıyormu</b> <b>d) Günde kaç damla kullanıyor</b>

<b>2009 YILINDA DOğAN BEBEK SAYISI</b>	
<b>2009 YILINDA TOPUK KANI ALINAN BEBEK SAYISI</b>	



## **K. KAYNAKLAR**

1. T. W. Sadler, Ph. D. Langman's Medical Embryology (7th edition). In: Coryell P (ed). 1995;312-313.
2. Glioner D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-887.
3. Kaplan EL, Sugg SL. Surgery of the thyroid. In: Degroot LJ, Jameson JL (ed) *Endocrinology* (4th edition). Vol. 2. Philadelphia: Saunders, 2001;1567-1608.
4. Di Laura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and development. In: Degroot LJ, Jameson JL (ed) *Endocrinology* (4th edition). Vol. 2. Philadelphia: Saunders, 2001;1268-1289.
5. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (ed) *Williams textbook of endocrinology* (10th edition). Philadelphia: Saunders, 2003;331-373.
6. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Adrenals, islets of langerhans, thyroid, parathyroids and pineal body. In: Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO (ed). *Basic Histology* (6th edition) New Jersey: Prentice-Hall Internatiol Inc. 1989;401-421.
7. Pintar JE. Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. In: Braverman LE, Utiger RD (ed). *The thyroid: A fundamental and clinical text* (8th edition). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000;7-19.
8. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (ed) *Pediatric Endocrinology* (2nd edition). Philadelphia: Saunders 2002;161-185.
9. Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: A pluralistic system. *Thyroid* 1994;4:367.
10. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Beryy MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeidodinasases. *Endocrine Rev.* 2002;23:38-39.

11. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321:13-16.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology* (10th edition). 2000;858-865.
13. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 2001. *Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination.* Geneva: WHO publ. WHO/NHD: 1-107 pp.
14. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook Of Pediatrics* (17 th edition). 2008;1871-1872.
15. Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and oman. *J clin Endocrinol Metab.* 1990;70:403-409.
16. Bartalena L, Martino E, Falcone M, et al. Evaluation of the nocturnal serum thyrotropin surge, as assessed by TSH ultrasensitive assay, in patients receiving long term L-thyroxine supression therapy and in patients with various thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:1265-1271.
17. Romjin JA, Wiersigna WM. Decreased nocturnal surge of thyrotiropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:35-42.
18. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin receptor gene. *N Engl J Med.* 1995;332:155-160.
19. Beck-peccoz P, Amr S, Menezes-ferreira M, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidizm. Effect of treatment with thyrotropin-relasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;312:1085-1090.
20. Scriba PC, Bauer M, Emmert D, et al. Effects of obesity, total fasting and re-alimentation of T4, T3, rT3, TBG, CBG, transferin a2-haptoglobin and complement C3 in serum. *Acta Endocrinol.* 1979;91:629-643.
21. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA* 1983;250:2352-2357.
22. Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to thediagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med.* 1982;307:410-412.

23. Loeb PB, Drash AL, Keny FM. Prevalance of low-titer and negative antithyroglobulin antibodies in biopsy-proved juvenile Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr* 1973;82:17-21.
24. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and throid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:1275-1284.
25. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:315-337.
26. Snyder PJ, Utiger RD. Response to thyrotiropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34:380-385.
27. Vanderschueren-Lodeweyckx M. Thyroid function tests. In: Ranke MB (ed) *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* (2nd edition). Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag 1996;107-127.
28. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology* (4th ed). Blackell Science 2001;288-320.
29. Czernichow P. Thyrotiropin and thyroid hormones (2nd edition). In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (ed). Maryland: Williams-Wilkins 1993;79-87.
30. Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1701-1703.
31. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J pediatr* 2001;139:182-188.
32. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9:71-78.
33. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med.* 1981;304:702-712.
34. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate *J Pediatr* 2002;140:2870-2894.
35. Rovet FR. Congenital hypothyroidizm: long term outcome. *Thyroid* 1999;9:741-748.
36. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R: Congenital hypothyroidism in Sweden incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67:1-3.

37. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *JPediatr* 1983;102:653-654.
38. Gaurdino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol* 2005;62:444-448.
39. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005;18:453-461.
40. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *MolGeneMetab* 2007;91:268-277.
41. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979;63:180-191.
42. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2502-2506.
43. Foley TP. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid a fundamental and clinical text* (Eight edition). Lippincott Williams-Wilkins. 2000:977.
44. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972;81:912-915.
45. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 1998;48:201.
46. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *PediatrClinNorth Am* 1979;26:33-51.
47. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:557-562.

48. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
49. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeer D, Fisher DA, Walfish PG, Ermans AM. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *JPediatr* 1984;105:462-469.
50. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Hacettepe experience. *Horm Res* 2003;60:100.
51. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999;9:735-740.
52. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1005-1008.
53. Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;127:275-277.
54. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004;24:397-399.
55. Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, McCann M, Townsend JE, Leroy AJ. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:268-271.
56. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfon Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997;131:434-439.
57. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, Fishman SJ, Larsen PR. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343:185-189.

- 58.** Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
- 59.** Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, Onigata K, Fugazzola L, Refetoff S, Persani L, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:605-610.
- 60.** Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Tatsumi K, et al. Deoxyribonucleic acid analyses of five families with familial inherited thyroid stimulating hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:792.
- 61.** Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest* 1996;97:1250.
- 62.** Friesema EC, Jansen C, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ. Mechanism of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nature Clin pract endocrinol metab.* 2006;2:512-523.
- 63.** Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006;43:431-440.
- 64.** Bieberman H, Schoneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Gruters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3471-3480.
- 65.** Grasberger H, Vaxillaire M, Pannain S, Beck JC, Mimouni-Bloch A, Vassart G, Froguel P, Refetoff S. Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25.3-26.1. *Hum Genet* 2005;118:348-355.
- 66.** Grasberger H, Mimouni-Bloch A, Vantyghem MC, van Vliet G, Abramowicz M, Metzger DL, Abdullatif H, Rydlewski C, Macchia PE, Scherberg NH, et al. Autosomal dominant resistance to thyrotropin as a distinct entity in five multigenerational kindreds: clinical characterization and exclusion of candidate loci. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4025-4034.

- 67.** Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanism of disease: Mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases. *Nature clin pract endocrinol metab* 2006;2:681-693.
- 68.** Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069-4071.
- 69.** 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* 2000;137:272-276.
- 70.** Devriendt K, Van Hole C, 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* 1998;338:1317-1318.
- 71.** Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19:399-401.
- 72.** Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al. PAX8 mutation associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 1998;19:83-86.
- 73.** Damante G. Thyroid defect due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 1998;139:563-566.
- 74.** Manley NR, Capecchi MR. The role of *hoxa-3* in Mouse thymus and thyroid development. *Development* 1995;121:1989.
- 75.** Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ: Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997;71:29-32.
- 76.** Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:113-115.
- 77.** Pohlenz J, Rfetooff S. Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie* 1999;81:469-476.

- 78.** Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by newborn screening. *J Pediatr* 1992;121:581-584.
- 79.** Rovet JF, Ehrlich RM. Long term effects of L-Thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-386.
- 80.** Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989;83:785-789.
- 81.** Heyerdahl S, Dase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118:850-857.
- 82.** Touati G, Leger J, Toublanc JE, Farriaux JP, Stuckens C, Ponte C, David M, Rochiccioli P, Porquet D, Czernichow P. A thyroxine dosage of 8 micrograms/kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1997;156:94-98.
- 83.** Bongers-Schokking JJ, DE Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005;147:768-774.
- 84.** Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005;147:775-780.
- 85.** Selca KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-Thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002;141:786-792.
- 86.** American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, ATABRPHC, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.
- 87.** Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:45-52.



- 88.** Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-361.
- 89.** Van Vliet G, Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999;9:79-84.
- 90.** Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:1-3.
- 91.** LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol* 2007;20:559-578.
- 92.** Neonatal hypothyroidism screening: status of patient at 6 years of age. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. *J Pediatr* 1985;107:915-919.
- 93.** Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994;309:440-445.
- 94.** Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984;104:539-544.
- 95.** Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000;10:693-695.
- 96.** Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, Dussault JH, Vassart G, Van Viliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4072-4077.
- 97.** Castanet M, Polaj M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J, Afdphe. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009-2014.
- 98.** Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:109-121.
- 99.** Hashimoto H, Hashimoto K, Suehara N. Successful in utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:360-365.

- 100.** Morine M, Takeda T, Minekawa R, Sugiyama T, Wasada K, Mizutani T, Suehara N. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:506-509.
- 101.** Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, Reyal F, Raccach-Tebeka B, Boissinot C, Madec AM, et al. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn* 2000;20:799-806.
- 102.** Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol* 1996;9:63-66.
- 103.** Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, Özalp İ. Yenidoğan dönemi konjenital hipotiroidizm tarama programı pilot çalışması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37:227-235.
- 104.** Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res.* 1988;24:588-594.
- 105.** Vulmsa T, Gons MH, deVijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321:13-16.
- 106.** Stephen H, LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:225-233.
- 107.** Loeber JG et al. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:430-438.
- 108.** Pollitt RJ, Wales JK. Newborn screening for congenital hypothyroidism: improved assay performance has created an evidence gap. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:201-203.
- 109.** Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984;289:1171-1175.
- 110.** Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr et al. Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94:700-705.

- 111.** LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979;63:180–191.
- 112.** Bellisario R, Colinas R, Pass K. Simultaneous measurement of thyroxine and thyrotropin from newborn dried blood-spot specimens using a multiplexed fluorescent microsphere immunoassay. *Clin Chem* 2000;46:1422–1424.
- 113.** Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2009;71:739–745.
- 114.** Illig R, Torresani T, Sobradillo B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. *Helv Paediatr Acta* 1977;32:289–297.
- 115.** Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotropin Determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977;52:89–96.
- 116.** LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1985;76:734–740.
- 117.** Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, Vulmsa T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3370–3376.
- 118.** Pryce RA, Gregory JW, Warner JT, John R, Bradley D, Evans C. Is the current threshold level for screening for congenital hypothyroidism too high? An audit of the clinical evaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment of infants with increased blood spot thyroid-stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis child* 2007;92:1048.
- 119.** Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheetham T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal TSH screening threshold. *Arch Dis Child* 2010;95:169–173.

- 120.** Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1563–1567.
- 121.** Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism-current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics* 2010;125:31-36.
- 122.** Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical Hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000;8:693–695.
- 123.** Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:4283-4290.
- 124.** Mengreli C, Magiakou AM, Girginoudis P, Kanaka-Gantenbein C, Dacou-Voutetakis. Congenital hypothyroidism (CH): a significant number of false negative results when a cutoff point of 20 mU/L is applied. *Horm Res* 2007;68:218.
- 125.** Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheetham T. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:286–288.
- 126.** Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroïdal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005;116:168–173.