

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

**PRİMER KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA,
NA-L TİROKSİN TEDAVİSİNİN SERUM TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ceren GÜNBEY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013

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

**PRİMER KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA,
NA-L TİROKSİN TEDAVİSİNİN SERUM TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ceren GÜNBEY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım değerli hocalarıma

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

Eğitim hayatım boyunca desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim aileme, kızları olmaktan gurur duyduğum canım babam Adil Günbey'e ve canım annem Kadriye Günbey'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ceren Günbey

Ankara 2013

ÖZET

Günbey C. Primer konjenital hipotiroidili hastalarda, Na-L tiroksin tedavisinin serum tiroid hormon düzeylerine etkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2013

Konjenital Hipotiroidi (KH) yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur, insidansı 1:3000-1:4000 arasında değişmektedir. Klinik klavuzlarda, serum tiroid hormon düzeylerinin kısa sürede normale getirilmesi amacıyla, tedavide yüksek doz Na-L tiroksin (10-15 mcg/kg/gün) başlanması önerilmektedir. Öte yandan yüksek doz Na-L tiroksin tedavisinin iatrojenik hipertiroidiye yol açabildiği belirtilmiştir. İyot eksikliğinin görüldüğü toplumlarda, primer KH'nin en sık nedenlerinden biri geçici KH'dir, Bu hastalarda kalıcı primer KH'den farklı olarak daha düşük dozlarda tiroid hormon tedavisi ile serum hormon düzeyleri normale getirilebilmektedir.

Bu çalışmada primer KH'li hastalarda, Na-L tiroksin tedavisinin serum tiroid hormon düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hastalar altta yatan etyoloji ve hastalık şiddetine göre gruplandırılmış ve farklı Na-L tiroksin başlangıç dozlarının, serum tiroid hormon düzeylerini hedeflenen aralığa getirme zamanı incelenmiştir.

Çalışmaya 2004-2009 yılları arasında Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda KH tanısı almış 71 hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%46,4) kalıcı KH'li, 31'i (%43,7) geçici KH'li hastalar idi. Yedi (%9,9) hasta nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi grubuna ait idi. Kalıcı KH'li, geçici KH'li ve subklinik hipotiroidili bebeklerde sırası ile ortalama 16, 16, 19 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Kalıcı KH'li, geçici KH'li ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili bebeklerde sırası ile ortalama 19, 16, 19 günde serum TSH düzeyleri 10 mIU/L'nin altında ölçülmüştü. Üç tanı grubu arasında tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından anlamlı bir fark yoktu. Hastalar, hastalık şiddetine göre hafif, orta ve ağır KH olarak üç gruba ayrıldı. Tanı anında serum sT4 düzeyi 8,1-12 pmol/L arasında olan hastalar hafif, 4,1-8 pmol/L arasında olanlar orta, 4 pmol/L'nin altında olanlar ağır KH olarak sınıflandırıldı. Hafif, orta, ağır grupta başlangıç Na-L tiroksin dozu sırası ile ortalama 6,22±3,17; 9,94±2,32; 10,45±2,37 mcg/kg/gün idi.

Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortalama 18, 14,16 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısında (>17 pmol/L) ölçülmüştü. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortalama 18, 16,30 günde serum TSH düzeyleri 10 mIU/L'nin altında ölçülmüştü. Hafif, orta ve ağır KH'li hastalarda, tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından anlamlı fark yoktu. Hastalar, Na-L tiroksin dozuna göre, düşük doz tedavi başlananlar ve yüksek doz tedavi başlananlar olarak ikiye ayrıldı. Yüksek doz tedavi başlananlarda ortalama 14 günde, düşük doz tedavi başlananlarda ortalama 18 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Yüksek doz ve düşük doz tedavi başlanan hastaların serum TSH düzeyininin 10 mIU/L'nin altına düşme süresi her iki grup için ortalama 18 gündü. Tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından yüksek doz ve düşük doz tedavi başlanan hastalar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak KH tanısı alan tüm hastalara, klinik klavuzlarda önerildiği gibi yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi gerekmediği görüldü. Bu çalışmada hafif KH'li hastalara 6-8 mcg/kg/gün, orta KH'li hastalara 8-10 mcg/kg/gün, ağır KH'li hastalara 10 mcg/kg/gün ve üstündeki dozlarda Na-L tiroksin başlanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Konjenital Hipotiroidi, Geçici Konjenital Hipotiroidi, Na-L tiroksin, iyot eksikliği

ABSTRACT

Günbey C. Investigation of the effect of Na-L thyroxine therapy on serum thyroid hormone levels in patients with primary congenital hypothyroidism. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Thesis, Ankara, 2013.

Congenital hypothyroidism (CH) is the most common endocrinologic problem in the neonatal period with an incidence of 1:3000-1:4000. In clinical guidelines, it is recommended that high-dose Na-L thyroxine (10-15 mcg/kg/day) be started in order to bring serum thyroid hormone levels to normals promptly. On the other hand, it has been stated that high-dose Na-L thyroxine therapy could cause iatrogenic hyperthyroidism. In societies with iodine deficiency, one of the most common causes of primary CH is transient CH. In our country, transient CH is seen commonly due to widespread iodine deficiency. In these patients, unlike patients with permanent primary CH, serum hormone levels can be normalised with lower doses of thyroid hormone therapy.

In this study, the objective was to investigate the effect of Na-L thyroxine therapy on serum thyroid hormone levels in patients with primary CH. Patients were classified according to underlying etiology and disease severity; and the time it took for different initial Na-L thyroxine doses to bring serum thyroid hormone levels to target levels was evaluated.

71 patients diagnosed with CH in the Pediatric Endocrinology Unit in 2004-2009 were included in the study. 33 patients (46.4%) had permanent and 31 (43.7%) had transient CH. Seven patients (9.9%) had subclinical hypothyroidism of unknown cause. Serum fT4 levels reached the upper half of normal range (> 17 pmol/L) in 16, 16 and 19 days in infants with permanent CH, transient CH and subclinical hypothyroidism, respectively. Serum TSH levels declined below 10 mIU/L in a median of 19, 16 and 19 days in infants with permanent CH, transient CH and subclinical hypothyroidism, respectively. There was no significant difference among the three groups of diagnoses in terms of the duration of achieving treatment goals. The patients were classified into three groups according to disease severity using serum fT4 levels at the time of diagnosis as mild (8,1-12 pmol/L), moderate (4,1-8 pmol/L) and severe (<4 pmol/L). Initial mean Na-L thyroxine doses for mild, moderate and severe disease groups were 6.22 ± 3.17 , 9.94 ± 2.32 and 10.45 ± 2.37

mcg/kg/day, respectively. Serum fT4 levels were measured in the upper half of normal range (>17 pmol/L) in a median of 18, 14 and 16 days in patients with mild, moderate and severe CH, respectively. Serum TSH levels were measured below 10 mIU/L in a median of 18, 16 and 30 days in patients with mild, moderate and severe CH, respectively. There was no significant difference among the three groups of disease severity in terms of the duration of achieving treatment goals. The patients were also classified into two as those receiving initial low-dose and high-dose therapy, according to Na-L thyroxine doses. Serum fT4 levels reached the upper half of normal (>17 pmol/L) in a median of 14 days in patient initiated with high-dose, and in a median of 18 days with low-dose therapy. The median duration it took for TSH to decline below 10 mIU/L was 18 days both in high-dose and low-dose therapy groups. There was no significant difference between patients on high-dose and low-dose therapy in terms of the duration of achieving treatment goals.

As a result, it was observed as opposed to clinical guidelines that not all patients diagnosed with CH required high-dose Na-L thyroxine. In this study, it is recommended that patients with mild, moderate and severe CH initially receive 6-8 mcg/kg/day, 8-10 mcg/kg/day and 10 mcg/kg/day or higher doses of Na-Lthyroxine, respectively.

Key words: Congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism, Na-L thyroxine, iodine deficiency

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Semptom ve Bulgular	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.3.1. Primer KH	5
2.1.3.1.1. Kalıcı Primer KH	5
2.1.3.1.1.1. Tiroid Disgenezi	5
2.1.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezi	6
2.1.3.1.1.2.1. İyot Transport Defekti	6
2.1.3.1.1.2.2. Tiroid Peroksidaz Defekti	7
2.1.3.1.1.2.3. Tiroglobulin Sentez Defekti	7
2.1.3.1.1.2.4. Deiyodinasyon Defekti	7
2.1.3.1.2. Geçici Primer KH	8
2.1.3.1.2.1. İyot Eksikliği	8
2.1.3.1.2.2. Anneden Geçen TSH Reseptör Blokan Antikorlar	9
2.1.3.1.2.3. Annede Antitiroid İlac Kullanımı	9
2.1.3.1.2.4. Annenin veya Bebeğin İyoda Maruziyeti	10
2.1.3.2. Santral KH	11
2.1.4. Tanı	11
2.2. YENİDOĞAN KH TARAMASI	11
2.2.1. Tarihçe	11

2.2.2. Tarama Yöntemleri.....	13
2.2.3. Test Sonuçları.....	14
2.2.4. İleri İnceleme Yöntemleri.....	17
2.2.5. Tedavi.....	20
2.2.6. İzlem.....	20
2.2.7. Prognoz.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
7. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
IQ	: Zeka katsayısı
KH	: Konjenital hipotiroidi
Na-L tiroksin	: Sodyum levotiroksin
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktör 1
TTF-2	: Tiroid transkripsiyon faktör 2
PAX8	: “ <i>Paired box gene 8</i> ”
sT4	: Serbest tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	: Tiroglobulin
TRBab	: TSH reseptör blokan antikor
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSHR	: TSH reseptörü
T3	: Triiyodotronin
T4	: Tiroksin
USG	: Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Konjenital hipotiroidi insidansı	3
Tablo 2.2. Konjenital hipotiroidinin erken (ilk 6 hafta) klinik bulguları	3
Tablo 2.3. Konjenital hipotiroidinin geç (6 haftadan sonra) klinik bulguları.....	4
Tablo 2.4. Konjenital hipotiroidinin etyolojik sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.5. Tiroid disgenezisine yol açan transkripsiyon faktör gen mutasyonları ve ilişkili klinik bulgular	5
Tablo 2.6. Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük önerdiği iyot miktarı	8
Tablo 2.7. İyot Eksikliği Görülen Ülkeler	9
Tablo 2.8. Tiroid hormonlarının normal değerleri	14
Tablo 4.1. Hafif, orta, ağır konjenital hipotiroidli hastaların etyolojilere göre dağılımı	31
Tablo 4.2. Hastaların tedavi başlangıcındaki poliklinik kontrollerinde elde olunan tiroid hormon düzeyleri ve önerilen Na-L tiroksin dozları	34
Tablo 4.3. Kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastaların özellikleri ve tedavi hedefinin yakalandığı zamanın karşılaştırılması ..	36
Tablo 4.4. Yüksek ve düşük doz Na-L tiroksin başlanan hastaların özellikleri ve tedavi hedefinin yakalandığı zamanın karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Preterm ve term bebeklerde TSH ve T4 düzeylerinin yaşla değişimi	16
Şekil 2.2. KH'li hastaya yaklaşım	17
Şekil 4.1. Hastaların tanılarına göre dağılımı	28
Şekil 4.2. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre hastaların dağılım	29
Şekil 4.3. Serum sT4 ölçümlerinin hedeflenen 17 pmol/L üzerine çıktığı gün ve kontrol günü ile ilişkisi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH) yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Tiroid bezinin gelişimsel hatalarından veya tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklardan kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur. Tiroid hormonu beyin gelişimi ve büyüme için gerekli bir hormondur. Eksikliğinde nörogelişimsel gerilik ortaya çıkar. KH’de, doğumdan sonra ilk birkaç haftada tanı konulup tedavi başlanması nörolojik gelişmenin normal ilerlemesi açısından yaşamsal önem taşımaktadır. Hastalık yenidoğan döneminde genellikle bulgu vermez, bulgu verdiği dönemde tanı alır ve tedavi geç başlanır ise hastalarda nörogelişimsel geriliğe yol açar. Hastaların erken dönemde tanı alması ve tedavi başlanabilmesi için hastalık yenidoğan tarama programı kapsamına alınmıştır. Tarama testinde hastalık şüphesi doğan tüm hastalarda KH tanısı doğrulanmalı, sonra vakit kaybetmeden uygun dozda sodyum levotiroksin (Na-L tiroksin) tedavisi başlanmalıdır. Çalışmalar yaşamın ilk haftalarında tedavi başlanan hastaların zeka katsayılarının (intelligence quotient, IQ) genellikle normal aralıkta olduğunu göstermektedir. Fakat hastaların nörokognitif testlerde yaşitlarına ve kardeşlerine göre daha az başarı sergiledikleri de tespit edilmiştir. Bu farka yol açacak etmenler incelenmiş, bu farkın hastalığın şiddeti, tedaviye başlanana kadar geçen süre, başlangıç dozu ve tiroid hormonlarının normale gelme zamanı ile ilişkili olabileceği söylenmiştir. Bu bilgilerin ışığında, kısa zamanda ötiroidiyi sağlamak için, klinik klavuzlarda yüksek doz Na-L tiroksin (10-15 mcgr/kg/gün) başlanması önerilmiştir ancak yüksek doz tedavinin de olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu yaklaşımın bebeklerde serum tiroksin (T4) düzeylerini normal fizyolojik düzeylerin üstüne çıkardığına ve hastalarda anksiyete, sosyal geriçekilme, konsantrasyonda zayıflık gibi davranış problemlerinin görülme olasılığını arttırdığına ilişkin çalışmalar yayımlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı KH’li hastalarda optimal tedavi dozunu belirlemektir. Bu amaçla 2004-2009 yılları arasında Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı’nda KH tanısı almış hastalarda, başlangıç Na-L tiroksin dozlarının, serum tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi ve bu dozlar ile tiroid hormonlarının ne kadar zamanda hedeflenen düzeylere geldiği incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize endokrinolojik bir sorundur (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan tarama programlarından önce insidansı 1:10000 olarak bildirilen, tarama programlarında yakalanan hastalarla birlikte insidansı 1:3000-1:4000 arasında tespit edilmiş, sık görülen bir hastalıktır. Geçici KH'li vakalar dahil olduğunda insidans daha da artmaktadır. Mısır'dan yayımlanan 731.743 bebeğin incelendiği bir çalışmada, KH insidansı 1:2941 bulunmuştur. Bu bebekler arasında kalıcı KH insidansı ise 1:3587 olarak tespit edilmiştir. KH'nin insidansı etnik köken, çevresel faktörler, gebelik (ileri anne yaşı ve ikiz gebelik) ve doğum özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir (1-5). KH'de kız hastaların erkek hastalara oranı 2:1'dir. ABD'den yayımlanan çalışmalarda tarama testlerinin duyarlılığının artması, taramada kullanılan tiroid stimulan hormon (TSH) eşik değerlerinin düşmesi ile daha fazla vakanın yakalandığı vurgulanmıştır. Vakalar kendi içinde gruplandırıldığında İspanyol ve Asyalı popülasyonda, beyaz ırka mensup ve Afrika kökenli Amerikalı'lara göre daha yüksek bir insidans tespit edilmiştir (3,6). 37 haftanın altında veya 40 haftanın üzerinde doğmak, 2000 gramın altında veya 4500 gramın üzerinde doğum ağırlığına sahip olmak hastalık riskinde artışa sebep olmaktadır (6,7).

Ülkemizde 1991-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada KH insidansı (kalıcı ve geçici vakalar birlikte) 1:2736 olarak tespit edilmiştir. 2001 yılında on yıllık tarama sonuçları incelendiğinde ise kalıcı konjenital hipotiroidi insidansı 1:3344 olarak bildirilmiştir (2,8).

Tablo 2.1. Konjenital hipotirodi insidansı

Bölge	Ülke	Zaman Dilimi	İnsidansı (10.000 Doğuma Oranı)
Doğu Asya	Tayvan	1997-2008	5.0
	Çin	2000-2007	4.8
	Japonya	1994-2002	6.8
Batı Asya	Türkiye	1991-1992	3.7
	Türkiye	2000-2002	4.3
	Pakistan	1989-2007	1.9
Avrupa	İskoçya	1979-2003	2.3
	İngiltere	1982-1997	3.4
	İtalya	1995-2003	3.2
Kuzey Amerika	New York Eyaleti (ABD)	1978-2005	4.8
	ABD (New York Eyaleti Dahil Değil)	1987-2002	3.2

2.1.2. Semptom ve Bulgular

Konjenital hipotiroidili hastaların büyük bir kısmı prenatal dönemde plasentadan geçen hormonlar ve rezidüel tiroid fonksiyonları sayesinde yenidoğan döneminde çarpıcı bulgu vermemektedir, bu sebeple yenidoğan döneminde klinik bulgular ile tanı koymak güçtür. KH tarama programları başlamadan önce, klinik bulgular ile hastaların yaklaşık %10'una yenidoğan döneminde tanı konabildiği tespit edilmiştir (1,9). KH'nin semptom ve bulgularının genel olarak hastalığa özgül olmaması da yenidoğan döneminde tanı koymayı güçleştirir (10).

Tablo 2.2. Konjenital hipotiroidinin erken (ilk 6 hafta) klinik bulguları

<ul style="list-style-type: none"> • Nörolojik semptomlar <ol style="list-style-type: none"> 1. Letarji 2. Hipotoni 3. Beslenmede Azalma
<ul style="list-style-type: none"> • Solunum semptomları (hava yolu miksödemi) <ol style="list-style-type: none"> 1. Respiratuvar distres 2. Perioral siyanoz 3. Kaba sesle ağlama
<ul style="list-style-type: none"> • Uzamış sarılık
<ul style="list-style-type: none"> • Periorbital ödem
<ul style="list-style-type: none"> • Geniş fontanel
<ul style="list-style-type: none"> • Solukluk
<ul style="list-style-type: none"> • Dolaşım bozukluğu
<ul style="list-style-type: none"> • Kabızlık
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermi

Tablo 2.3. Konjenital hipotiroidinin geç (6 haftadan sonra) klinik bulguları

<ul style="list-style-type: none"> • Tipik yüz görünümü <ol style="list-style-type: none"> 1. Burun kökünde basıklık 2. Alında darlık 3. Göz kapaklarında şişlik 4. Dilde büyüklük 5. Geniş ve açık fontanel
• Deride kuruluk
• Saçlarda kabalaşma
• Karında distansiyon
• Umbilikal herni
• Hiporefleksi
• Bradikardi
• Hipotansiyon ve nabız basıncında daralma
• Anemi
• Guatr

2.1.3. Etyoloji

Konjenital hipotiroidi etyolojisi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Konjenital hipotiroidinin etyolojik sınıflandırılması

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ ETYOLOJİSİ
Primer KH
Kalıcı Primer KH
Tiroid disgenezi
• Agenezi
• Hemiagenezi
• Hipoplazi
• Ektopi
Tiroid dishormonogenezi
• İyot transport defekti
• Tiroid peroksidaz defekti
• Tiroglobulin sentez defekti
• Deiyodinasyon defekti
Geçici primer KH
• İyot eksikliği
• Anneden geçen TSH reseptör blokan antikolarlar
• Annede antitiroid ilaç kullanımı
• Anne veya bebeğin iyoda maruziyeti
Santral KH

2.1.3.1. Primer KH

2.1.3.1.1. Kalıcı Primer KH

2.1.3.1.1.1. Tiroid Disgenezisi

Tiroid disgenezisi, tiroid bezinin gelişimsel anomalilerine verilen addır. Primer KH'li vakaların yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (11). Tiroid disgenezisi üç ana gruba ayrılır agenezi, hipoplazi ve ektopi. Ektopik tiroid bezi en sık görülen alt tiptir ve disgenezi grubunun yaklaşık %40-60'ını temsil eder (12). Tiroid bezinin gelişimi esnasında, dil kökünden aşağıya inememesi veya tiroglossal kanal boyunca bir yerde kalması sonucu ektopik tiroid dokusu görülür (11,13). Ektopik doku foramen cekumdan mediastene inen yolda herhangi bir yerde, sublingual, lingual, thyroglossal, pre-trakeal, laringotrekeal bölgelerde yerleşim gösterebilir. Literatürde daha farklı yerleşimler vaka takdimi olarak bildirilmiştir (14,15). Tiroid bezinin ultrasonografi ve sintigrafi ile incelenmesi ile tanı konur.

Tiroid bezinin gelişiminde, transkripsiyon faktörlerinden sorumlu bir dizi gen rol oynar. Transkripsiyon faktörlerinden sorunlu genlerde oluşan mutasyonlar tiroid disgenezisine yol açabilir. Transkripsiyon faktörleri tiroid dokusuna özgül değildir ve eşlik eden farklı anomaliler olabilir (3,11). Fakat günümüzde disgenezili vakaların küçük bir bölümünde bu mutasyonlar gösterilmiştir (1).

TTF-1 (NKX2.1): Tiroid transkripsiyon faktör 1, tiroid bezinin gelişiminden sorumludur. TTF-1 geninin mutasyonunda tiroid agenezisi görülür.

TTF-2: Tiroid transkripsiyon faktör 2 (TTF2) fetusun gelişimi sırasında tiroid ve ön hipofizde eksprese olur. TTF-2 genin mutasyonu sonucu tiroid agenezisi ve ektopi görülür.

PAX8 (*paired box gene 8*): Embriyogenezde önemli rol oynar. PAX8 geninin mutasyonu sonucu tiroid hipoplazisi görülür.

Tablo 2.5. Tiroid disgenezisine yol açan transkripsiyon faktör gen mutasyonları ve ilişkili klinik bulgular

Mutasyona Uğramış Gen	Klinik Bulgu
TTF-1	KH, solunum sıkıntısı ataksi ve kore
TTF-2	Tiroid disgenezisi, koanal atrezi, yarık damak
PAX-8	Tiroid disgenezisi, böbrek ve üretra malformasyonları



Resim 2.1. Ektopik tiroid dokusu

TSH Resptör (TSHR) Gen Defekti: TSH reseptör geni 14. kromozomda yer alır. TSHR mutasyonları tiroid hormon cevapsızlığına yol açar. Bu hastalarda TSH yüksektir fakat buna uygun bir T4 değişimi eşlik etmez. Özellikle tiroid hipoplazisine yol açabilir. 2012’de yayımlanan bir çalışmada, otozomal resesif geçişli tiroid disgenezili vakalarda tespit edilen genetik defektler arasında önemli bir yeri olduğu bulunmuştur (3,16).

2.1.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezi

Tiroid hormonunun sentez veya sekresyon aşamalarında görülen doğumsal bozukluklara tiroid dishormonogenezi denir. Primer KH’li vakaların yaklaşık %15 ini oluşturur ve genellikle otozomal resesif kalıtım gösterir. Tiroid bezi normal anatomik bölgesinde normal boyutta veya büyümüş bir biçimde izlenir (3,17,18).

2.1.3.1.1.2.1. İyot Transport Defekti

İyodun plazmadan tiroid follikül hücrelerinin sitozolüne taşınması tiroid hormon biyosentezinin ilk basamağıdır. İyodu sitozole taşıyan proteini kodlayan gende (SECISBP2) fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Seyrek görülür (18,19).

2.1.3.1.1.2.2. Tiroid Peroksidaz Defekti

Tiroid follikül hücrelerinde konsantre edilen iyot hızla organik iyoda çevrilir. Bu durum iki basamaklıdır. Birinci basamak iyodun oksidasyonudur, ikinci basamak ise tiroglobuline bağlı tirozinin iyotlanmasıdır (organifikasyon). Bu basamaklardaki etkili enzim ise tiroid peroksidaz enzimidir ve bu enzim hidrojen peroksit kullanarak organifikasyonu gerçekleştirir. Tiroid peroksidaz tiroid follikül hücresinin membranının apikal yüzünde yer alan bir glikoproteindir. Bu glikoproteini kodlayan genler 2. kromozomda yer alır. Bu gendeki mutasyonlar tiroid peroksidazın tamamen yokluğu veya anormal fonksiyonu şeklinde sonuçlanır. Tiroid hormon sentez bozukluklarının en sık görülen biçimidir (18,19).

Pendred Sendromu otozomal resesif geçen, hipotiroidi, guatr ve sağırılık ile karakterize bir sendromdur. Yedinci kromozomda kodlanan ve bir transmembran protein olan pendrini kodlayan gende (PDS) mutasyon sonucu ortaya çıkar. Pendrin, hem kohleada hem de tiroid bezinde iyot transportunda rol alan bir proteindir. Bu proteinde bozukluk iyot organifikasyonunda bozukluğa yol açar. Hipotiroidinin şiddeti genin fonksiyon kaybının derecesine ve hastada iyot eksikliği olup olmamasına göre farklılık gösterir (20).

Perklorat kovma (*discharge*) testi organifikasyon defekti olan hastalarda pozitifdir.

2.1.3.1.1.2.3 Tiroglobulin Sentez Defekti

Tiroglobulin geni kromozom 8 (8q24) de haritalanmış, 42 ekzon içerdiği bilinen 300-kilobazlık tek kopya genidir ve bu gendeki mutasyonlar tiroglobulin eksikliğine veya fonksiyonunda kusura sebep olur. Tiroglobulin düzeyi ölçülemez. Yenidoğanlarda 1/80.000-1/100.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir (21,22).

2.1.3.1.1.2.4. Deiyodinasyon Defekti

Tip 1 deiyodinaz enzimi (DEHAL1) 6. Kromozomda (6q24-25) bulunan bir gen ile kodlanır, eksikliğinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) deiyodize olamadıkları için dolaşıma geçerek idrarla atılırlar ve iyot eksikliği, guatr ve hipotiroidi ortaya çıkar. Bu enzim hem çevre dokuda hem tiroid dokusunda bulunmaktadır ve ayrı ayrı veya her iki dokuda beraber eksikliği olabilir (21,23,24).

2.1.3.1.2. Geçici Primer KH

Yenidoğan döneminde, düşük serum T4 ve yüksek serum TSH düzeylerinin ölçüldüğü, ilerleyen hafta veya aylarda tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü geçici hipotiroidiye verilen addır (25). Geçici primer KH'nin sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir, Avrupa'da Kuzey Amerika'ya göre daha sık görülmektedir. Fransa'dan yayımlanan bir çalışmada yenidoğan döneminde KH tanısı almış 79 hastanın %38'i daha sonra geçici KH olarak bulunmuştur. 2013 yılında ABD'den bildirilen 72 hastayı içeren diğer bir çalışmada ise bu oran %25 olarak bildirilmiştir (26-28).

2.1.3.1.2.1. İyot Eksikliği

İyot bilinen en önemli görevi tiroid hormon sentezinde rol almak olan eser bir elementtir. Günlük önerilen düzeyde iyodun besinlerle alınmaması ise iyot eksikliğine yol açar (28). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 0-59 ay arası çocuklarda günlük 90 mcg, hamile kadınlarda ise 200 mcg günlük iyot alımı önerilmektedir. Önerilen düzeyde iyot alımı sağlanamaz ise öncelikle tiroid hormon sentezi bozulur. Bebeklerde, geçici KH'nin en sık nedeni iyot eksikliğidir (29). İyot eksikliğine bağlı geçici KH riski doğum haftası küçüldükçe artmaktadır. İyot eksikliğinin şiddetli olduğu guatr, durumlarda kretinizm, mental reterdasyon, fertilitede azalma ve perinatal mortalitede artma görülür (28,30). Ülkemiz iyot eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerden biri olarak nitelendirilir; 1998 yılında tüm sofrta tuzlarının iyotlu üretilmesi için başlatılan programdan önce 1997 yılında ağır-orta iyot eksikliği %58 oranında görülürken bu oran 2007 yılında %28 olarak tespit edilmiştir, kırsal kesimde bu oran daha yüksek bulunmuştur (31,32).

Tablo 2.6. Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük önerdiği iyot miktarı

Yaş grubu	Günlük alınması önerilen iyot (mcg)
Okul öncesi (0-59 ay)	90
Okul dönem (6-12 yaş)	120
Erişkin (12 yaş ve üzeri)	150
Hamile ve emziren kadınlar	200

Tablo 2.7. İyot Eksikliği Görülen Ülkeler

Orta ve Batı Avrupa	Doğu Avrupa, Baltık Ülkeleri ve Türki Cumhuriyetler
Belçika	Ermenistan
Bosna Hersek	Azerbaycan
Bulgaristan	Belarus
Hırvatistan	Estonya
Almanya	Kazakistan
Yunanistan	Kırgızistan
Macaristan	Litvanya
İtalya	Moldova
Luksemburg	Rusya
Makedonya	Tacikistan
Polonya	Türkmenistan
Portekiz	Ukranya
Romanya	Özbekistan
Slovenya	
İspanya	
Türkiye	
Yugoslavya	

2.1.3.1.2.2. Anneden Geçen TSH Reseptör Blokan Antikorlar

Maternal TSH reseptör blokan antikorların (TRBAb) plasentadan geçişi, geçici KH'ye sebep olabilir. İnsidansı 1:50000- 1:100.000 arındadır. Bu hastalarda antikorlar TSH'nın bağlanmasını ve görev yapmasını engeller. Annede Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalığı ve hipotiroidi olduğunda şüphelenmek gerekir. Bu durumda annede TRBAb düzeyi ölçülmelidir. Guatr beklenen bir bulgu değildir, bu hastalarda teknesyum ile çekilen sintigrafilerde tiroid bezi görüntülenemez ve tiroid agenezisi ile karışabilir (33). Bu antikorların yarı ömrü birkaç haftadır fakat tamamen kaybolması 6 ayı bulabilir (34).

2.1.3.2.3. Annede Antitiroid İlaç Kullanımı

Hipertiroidi sebebi ile annenin metimazol veya propiltiourasil kullanması, yenidoğanda tiroid hormon sentezinde bozukluğa sebep olabilir. Annenin kullandığı ilaçlar plasentadan geçtiği için bebekte geçici hipotiroidiye sebep olabilir. TSH'nın yüksek bulunması ile bu bebekler taramada yakalanır fakat ilaç dolaşımından

temizlendiği ve tiroid fonksiyonları günler içinde normale döndüğü için hormon sentezindeki bozukluk genellikle birkaç gün sürer. KH tanısını doğrulamak için bakılan tiroid hormonları genellikle normal sınırlarda ölçülür (3,33).

2.1.3.2.4. Annenin veya Bebeğin İyoda Maruziyeti

İyoda maruziyet, iyot eksikliği gibi geçici KH'ye yol açabilir. Aşırı miktarda iyot alınması, tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını azaltır (Wolff-Chaikoff etkisi). T4 sentezi geçici olarak inhibe olur, serum TSH düzeyleri yükselir. Annenin (perinatal) veya bebeğin iyot içeren antiseptiklerle teması sonucu geçici KH görülebilir çünkü yenidoğanların deri altı yağ dokusu incedir, ciltten iyot emilimini fazladır ve iyodun renal klirensi yenidoğan döneminde azdır bu nedenle tüm yenidoğanlar ve özellikle prematürelere iyoda maruziyete hassastır (29). Doğum odasında povidin-iyot ile cilt dezenfeksiyonu yapıldığı için perinatal dönemde iyoda maruz kalan, toplam 1695 bebeğin tarama programlarından geri çağırılma oranının, povidin-iyoda maruz kalmayan 3695 bebeğe göre 30 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca görüntüleme yöntemlerinde kullanılan kontrast ajanlardaki iyot, yüksek miktarda iyot içeren amiodaron gibi ilaçların kullanımı geçici KH'ye yol açabilir (33,35).

Hipertirotropinemi

Serum T4 düzeyleri normal iken, serum TSH düzeylerinin yüksekliğine verilen addır. Hipertirotropinemi bebeklerin bir kısmında yaşamın ilk haftalarında TSH normal aralığa düşer, bir kısmında TSH yüksekliği devam eder. TSH reseptör geninin inaktive edici mutasyonlarında, hafif disgenizelerde ve kısmi iyot organifikasyon defekti olan tiroid dishormonozli subklinik hipotiroidili hastalarda görülebilir. Bu hastalarda serum TSH yüksekliği ardışık ölçümlerde de devam eder. Hipotalamo-hipofiz-tiroid aksınının maturasyonunda gecikme, iyot eksikliği veya iyoda maruziyet hipertirotropinemiye yol açabilir. Bu hastalarda hipertirotropinemi geçicidir (36). Hipertirotropinemi bebeklere tedavi başlanmasının gerekliliği konusunda fikir birliği yoktur. Subklinik hipotiroidi olasılığı nedeni ile tedavi öneren klinisyenler vardır. Tedavi verilmeme kararı alınmamışsa hastanın tiroid hormon ölçümleri takip edilmeli ve kalıcı hipotiroidi gelişimi açısından dikkat edilmelidir

(33,37). İsrail'den yayımlanan bir çalışmada tanıda serum T4 düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek olan 43 yenidoğana, Na-L tiroksin tedavisi başlanmıştır. 43 bebeğin yaklaşık üç yıllık izlemi sonunda tedavisine ara verilmiş ve serum tiroid hormon düzeyleri değerlendirilmiştir. 18 bebeğin serum T4 ve TSH düzeylerin normal sınırlarda seyretmiş ve bu bebekler geçici KH tanısı almıştır (36).

2.1.3.2. Santral KH

Santral hipotiroidi hipofizer (sekonder) veya hipotalamik (tersiyer) nedenlere bağlı olarak gelişen tiroid fonsiyon bozukluğuna verilen addır. Görülme sıklığı 1:25.000 ile 1:50.000 arasında değişir. İzole TSH eksikliği, TRH eksikliği veya çoklu hipofizer hormon eksikleri santral KH'ye neden olabilir (1).

2.1.4. Tanı

Primer KH tanısı serum T4 veya sT4 düzeyinin düşük, serum TSH düzeyinin yüksek ölçülmesi ile konur. Bununla birlikte serum T4 veya sT4 düzeyleri normal, serum TSH düzeyleri ardışık ölçümlerde ısrarlı yüksek seyreden vakalar subklinik (*borderline*) hipotiroidi olarak adlandırılır.

Yenidoğan döneminde KH, genelde semptomatik değildir ve bu nedenle hastalara erken tanı koymak ve tedaviye başlamak amacı ile yenidoğan konjenital hipotiroidi taraması yürütülmektedir (1).

2.2. YENİDOĞAN KH TARAMASI

2.2.1. Tarihçe

Yenidoğan tarama programları, son elli yılda toplum sağlığını ilgilendiren sağlık gelişmelerinde en önemli olanların arasında yer alır. Yenidoğan tarama programları ile hastaların klinik bulgu vermediği erken dönemde hastalığın tespit edilmesi ve bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesi amaçlanır. İlk olarak 1959 yılında Guthrie'nin bakteriyel inhibisyona dayanan bir metodla filtre kağıdına alınmış kan örneklerinde fenilalanin seviyelerindeki yüksekliği tespit edebilecek bir test geliştirmesi, bu tekniğin ucuz, basit, tekrarlanabilir olması ve kitlelerin kolayca test edilebilmesine olanak sağlaması ile fenilketonürinin taranması gündeme gelmiştir. Fenilketonürlü çocukların düşük fenilalaninli diyet ile erken

tedavi edildiklerinde gelişimsel sonuçların yüz güldürücü olduğu tespit edilince fenilketonüri için yenidoğan tarama programının gerekliliği vurgulanmış, ilk olarak 1962'de ABD'de fenilketonüri için tüm yenidoğanlar taranmaya başlanmış, tarama programı hızla dünyaya yayılmıştır. Günümüzde elliden fazla hastalık yenidoğan tarama programları ile tespit edilebilmektedir (38,39).

Endemik ve önemli hastalıkların tespiti ile ilgili 1968'de yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda bir hastalığın taranmaya değer olduğunu gösteren kriterler ortaya konmuştur. Önemli bir sağlık problemi yaratan, ilgili populasyonda ekonomik ve güvenli bir şekilde taranabilen hastalıkların taramaya uygun olduğu söylenmiştir. Taranan hastalığın presemptomatik bir döneminin olması gerektiği ve taramadan yakalanan hastalıkla ilgili kesin tanının mümkün olması gerektiği söylenmiştir. Tanı aldıktan sonra, mortalite veya morbiditeyi engelleyen bir tedavisi mevcutsa, hastalığın taranmaya uygun olacağı belirtilmiştir (40).

Konjenital hipotiroidi, 1:3000-1.4000 arası sıklıkta görülür. KH'de semptom ve bulgular nonspesifiktir. Yenidoğan döneminde çoğu hasta bulgu vermez, ileriki aylarda klinik bulgular ortaya çıkana kadar presemptomatik bir dönem mevcuttur. Hastalık bulgu vermeden önce biyokimyasal olarak kesin tanı konup, erken tedavi başlanma şansı vardır. Hastalığın basit, ucuz ve güvenilir bir şekilde, triroid hormon replasmanı ile tedavisi mümkündür. KH'de en önemli morbiditeye yol açacak neden, erken tedavi başlanmayan hastalarda görülen zeka geriliğidir. Doğumdan sonra ilk birkaç haftada tanı konur ve tedavi başlanır ise nörogelişimsel netice normale yakındır (1,3).

1972 yılında yayımlanan bir çalışmada KH tanısı alıp ilk üç ay içerisinde tedavi başlanan vakalarda ortalama IQ 89, üç ay altı ay arası tedavi başlanan hastalarda ortalama IQ 71 ve altı aydan sonra tedavi başlanan hastalarda ortalama IQ 54 olarak bulunmuş ve ilk üç ay içinde tedavi başlamanın önemi ortaya konmuştur (41). İsveç'den yayımlanan başka bir çalışmada ise hastaların semptomlara bağlı tanı alma oranının düşük olduğu, KH'li bebeklerin %52'sinin ilk üç ay içinde tanı alabildiği tespit edilmiştir (42). Çalışmalar ışığında, KH için ulusal tarama programlarının gerekliliğinin altı çizilmiştir (41).

KH için tarama programı ilk defa Kanada'da 1972 yılında başlatılmış, üç yıl içerisinde 47.000 bebek taranmış ve yedi KH'li bebek yakalanmıştır (43). İlerleyen

yıllarda tarama programı gelişmiş ülkelerde yaygınlaşmıştır. Ülkemizde 1989 yılından itibaren çeşitli bölgesel taramalar yürütülmüştür. En geniş kapsamlı tarama, Hacettepe Tıp Fakültesi'nde 1991 yılından itibaren yürütülen tarama programıdır. Bölgesel taramadan ulusal taramaya geçiş ise daha sonraki yıllarda gerçekleşmiştir. Ülkemizde 1993 yılından itibaren yürütülen fenilketonüri taramasına, aralık 1996 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'nce yayınlanan genelge ile tüm yurttta KH taraması eklenmiştir.

2.2.2. Tarama Yöntemleri

KH taraması, Guthrie kağıdına alınmış (topuk kanı) kapiller tam kan incelemesi ile yapılır. Örnek doğumdan sonra ikinci ve beşinci günlerde alınır, bazı programlarda ikinci bir örnek ikinci ve altıncı haftalarda tüm bebeklerde tekrarlanır (1). 1975-1984 yılları arasında taranan yenidoğanların incelendiği bir çalışmada, ilk tarama testi normal olarak tespit edilen ve yapılan ikinci testte yakalanan vakaların sayısının, tanı almış tüm KH'li hastaların yaklaşık %10'unu oluşturduğu bulunmuştur (44).

KH taraması, immünolojik teknikler kullanılarak kapiller tam kan örneğinde T4 veya TSH veya her ikisi de ölçülerek yapılır. İmmünolojik teknikler, antijen-antikor etkileşmesine dayanan analiz yöntemleridir (Radioimmunoassay/RIA ve Enzyme-linked immunosorbent assay /ELISA gibi) (45).

TSH Taraması

Japonya, Kanada, ABD 'nin çoğu eyaletinde ve Avrupa'nın birçok ülkesinde tarama testlerinde kapiller tam kan örneğinden TSH ölçümü yapılır. Bu tarama yönteminde, belirlenen "cut-off" (kesim) değeri vardır. Programlar arası farklı kesim değerleri vardır, bu değer genellikle 20-25 mIU/L arasında değişir. Bu tarama yönteminde, belirlenen kesim değerinin üzerindeki bebeklerde tarama testi test tekrarlanır, diğer bebekler normal olarak nitelendirilir. İkinci kez kesim değerinin üzerinde TSH tespit edilirse ilgili merkezlere yönlendirilir ve serum tiroid hormon düzeyleri incelenir. Tarama sonucunda, TSH 50 mIU/l'nin üstündeki değere sahip bebekler ise test tekrarı yapılmadan en kısa zamanda, ilgili merkezlere çağrılır, serum tiroid hormon ölçümü yapılır (25).

Bu yöntem ile serum TSH'nın normal, T4'ün düşük bulunduğu hastaların taramadan yakalanamama ihtimali vardır. Santral hipotiroidinin, tiroksin bağlayıcı globulin eksikliğinin ve hipotiroidizminin atlanma riski vardır. Bu metodun duyarlılığının %97, özgüllüğünün %99 olduğu gösterilmiştir (45).

T4 Taraması

Özellikle ABD'nin bazı eyaletlerinde tarama testlerine primer olarak kapiller tam kan örneğinden T4 ölçümü yapılır (25). T4 kesim değerinin (ABD için 3 mcg/dL) altında ise hastalar, serum tiroid hormon düzeyleri incelenmek üzere ilgili merkezlere çağrılır. T4 ölçümü kesim değerinin üstünde fakat düşük sınıra yakın normal değere (birçok program için postnatal güne ait 10. yüzdelik dilimin altı) sahip hastalarda TSH ölçümü de yapılır, TSH yüksek ise serum tiroid hormon düzeyleri incelenmek üzere çağrılır. Bu yöntem ile subklinik hipotiroidili bebeklerin atlanma riski vardır (45).

Eş zamanlı T4 ve TSH Taraması

T4 ve TSH'nın eş zamanlı tüm örneklerde ölçülmesi ideal olan tarama programıdır. Bu yöntem daha pahalıdır ve yaygın değildir (3,46).

Ülkemizde tarama kapiller tam kan örneğinde TSH ölçülerek yapılmaktadır.

2.2.3. Test Sonuçları

Tarama testlerinin incelenmesi sonucu KH şüphesi olan bebekler, zaman kaybetmeden ilgili merkezlere yönlendirilmeli ve serum tiroid hormon ölçümü yapılmalıdır.

Tablo 2.8. Tiroid hormonlarının normal değerleri

Testler	2-6 Hafta Arası Normal Aralık
T4	84-210 nmol/L (6,5-16,3 mcgr/dL)
T3	1,5-4,6 nmol/L (100-300 ng/dL)
sT4	10-30 pmol/L (0,8-2,2 ng/dL)
TSH	1,7-9,1 mIU/L (1,9-9,1 mIU/ml)
TBG	160-750 nmol/L (1-4,5 mg/dL)
Tiroglobulin	15-375 pmol/L (10-250 ng/ml)

Düşük T4 ve Yüksek TSH

T4 ya da sT4 düzeylerinin düşük, TSH değerinin yüksek bulunması primer KH için tanısaldır ve tedavi zaman kaybetmeden başlanmalıdır (25).

Normal T4 ve Yüksek TSH.

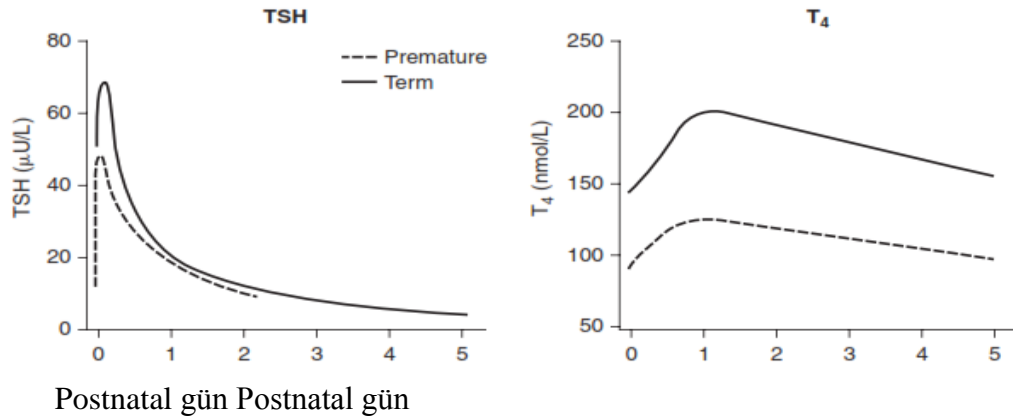
Serum T4 düzeyleri normal, serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalarda tedavi başlama konusu tartışmalıdır. Geçici KH'li veya hipertirotropinemi bebeklerin incelendiği çalışmalarda hastaların ileriki çocukluk dönemlerinde kontrol gruplarına göre daha düşük IQ skorları elde ettikleri tespit edilmiştir (47,48). Daliva ve arkadaşlarının (49) yaptığı bir çalışmada, yenidoğan döneminde subklinik hipotiroidi nedeni ile Na-L tiroksin başlanan 14 hasta, ortanca 3 (2,5 - 3,8 yıl) yıl sonra, tedaviye ara verme açısından değerlendirilmiştir. Bir hastada, üç yıllık izlemi boyunca TSH değerleri yüksek ölçüldüğü için tedaviye ara verilmemiştir. Tedaviye ara verilip bir ay sonra değerlendirilen, 13 hastanın sadece bir tanesinde tiroid hormon düzeyleri normal sınırdan ölçülmüş ve tedavi başlanmamıştır. Kalan 12 hastanın tekrar değerlendirildiğinde, hepsinin serum TSH düzeyleri yüksek ölçülmüş, sadece iki hastanın serum T4 seviyeleri düşük ölçülmüş ve 12 hasta'ya tekrar Na-L tiroksin tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlanması tartışmalı da olsa, genel olarak bu bebeklerde serum TSH düzeyleri yüksek seyretmeye devam ederse, hipotiroidi tanısı dışlanamadığında, NA-L tiroksin tedavisi başlanması önerilmektedir (1,25).

Düşük T4 ve Normal TSH

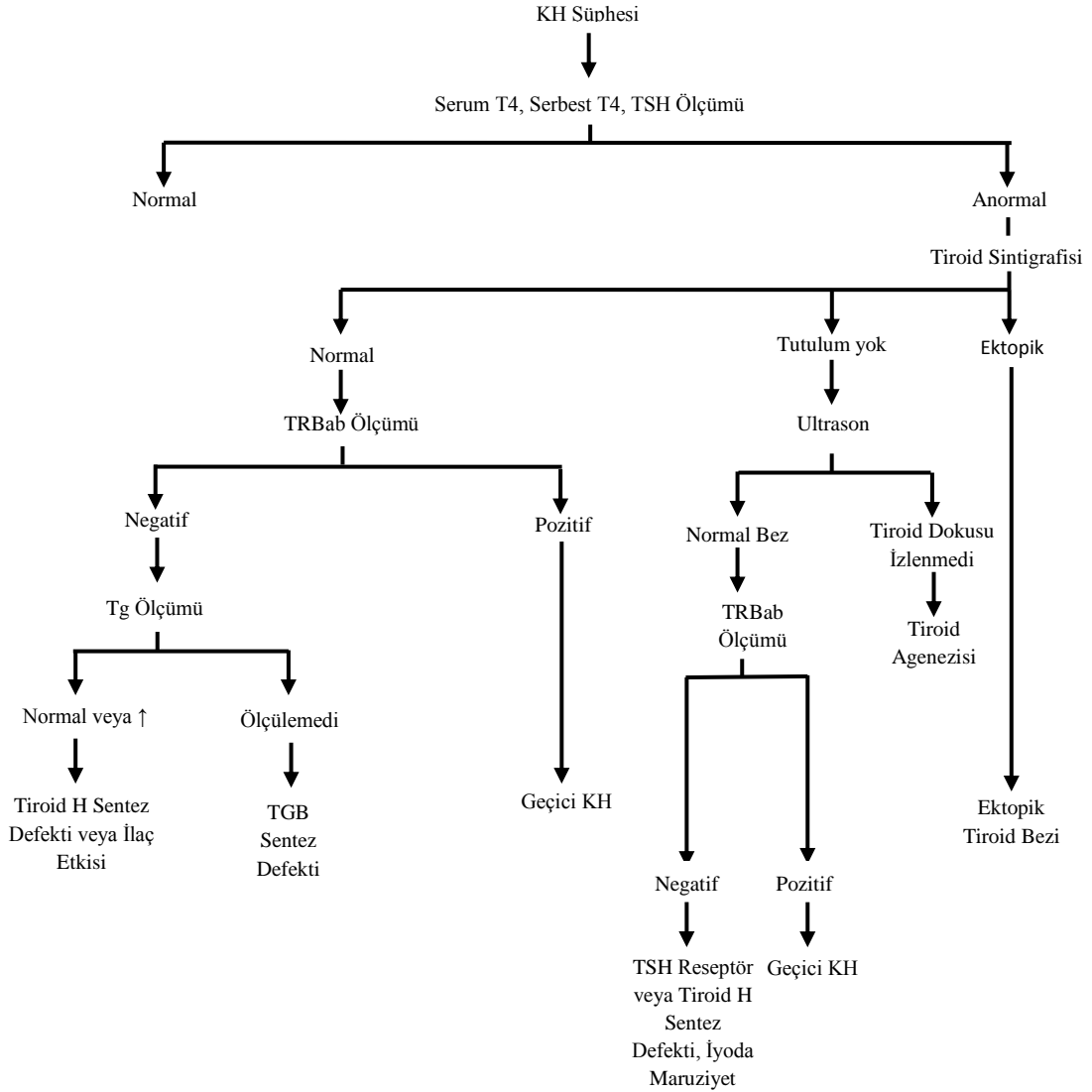
Hipotiroksinemi olarak adlandırılır. Bu tablo santal hipotiroidinin, primer hipotiroidili hastalarda TSH'nın gecikmiş yükselmesinin, hipotalamo-hipofiz-tiroid bezi aksının immatürasyonun, tiroksin bağlayıcı protein (TBG) eksikliğinin olduğu hastalarda görülür. Orta hat defekti, hipoglisemi, mikrofallus ve görme problemleri olan çocuklarda santral hipotiroidi akılda tutulmalı, diğer hipofiz hormonu eksiklikleri de araştırılmalıdır.

TBG eksikliğinde T4 düzeyi düşük fakat sT4 ve TSH düzeyleri normaldir. Tiroksinin doku düzeyinde aktif kısmı sT4 kısmıdır bu nedenle tedaviye gerek yoktur (1,25).

Hasta ötiroid sendromunda ve prematür bebeklerde geçici hipotiroksinemi görülebilir. Term hasta bebeklerde görülmekle birlikte, prematür doğan bebeklerde daha rastlanır. Hipotalamo-hipofiz-tiroid bezi aksının immatürasyonunun bebeğin gestasyonel yaşı göz önünde bulundurularak fizyolojik olabileceği düşünülmektedir. T4 seviyelerinin pretermelerde, termlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu fakat preterm bebeklerde de term bebekler gibi yaşamın ilk birkaç gününde T4 seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. TSH seviyelerinin ise pretermelerde az bir fark ile daha düşük değerlerde, termlere yakın olduğu tespit edilmiştir (50). 2001 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede geçici hipotiroksinemili preterm infantlarda, tiroid hormon replasman tedavisinin etkisini araştıran dokuz çalışma değerlendirilmiş, incelemede neonatal mortalitede azalma veya nörogelişimsel sonuçta iyileşme yönünden olumlu bir etki tespit edilmemiş, geçici hipotiroksinemili pretermelere tedavi başlanması önerilmemiştir (51).



Şekil 2.1. Preterm ve term bebeklerde TSH ve T4 düzeylerinin yaşla değişimi



Şekil 2.2. KH'li hastaya yaklaşım

2.2.4. İleri İnceleme Yöntemleri

Konjenital hipotiroidi tanısı serum tiroid hormon incelemesi ile konur. Altta yatan etyolojiyi aydınlatmak için tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografisi gibi görüntüleme yöntemleri, idrarda iyot düzeyi ölçümü, serum tiroglobulin ve TSH reseptör blokan antikörlerin düzeyinin ölçümü istenebilir.

Bazı hastalarda altta yatan etyoloji tanı anında aydınlatılamaz. Bu hastalara santral sinir sistemi gelişimi için kritik öneme sahip olan olan üç yaşına kadar Na- L tiroksin tedavisi verilir, üç yıllık takip sırasında tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda izlenmiş ise bir ay tedaviye ara verilir. Bir ay sonunda tiroid hormon düzeyleri

incelenir, serum T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda ise, bu hastalar geçici KH tanısı alır. Na-L tiroksin tedavisi tekrar başlanmaz, takiplerine devam edilir.

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid dokusunun varlığı, büyüklüğü, şekli, yeri ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılır. Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyonüklidler İyot-123, İyot-131 ve Teknesyum-99m'dir. İyot-123 gama enerjisinin uygun sınırlarda olması, tiroid hücrelerinde uptake ve organifikasyona girmesi ve yarı ömrünün kısa olması (13 saat) nedeniyle sintigrafi için ideal radyoaktif maddedir. Ancak şu anda ülkemizde üretilmemesi ve pahalı olması nedeniyle rutin tiroid sintigrafisinde kullanılamamaktadır. İyot-131, tiroid hücrelerinde uptake ve organifikasyona girmesi ve ucuzluğu avantaj olmasına rağmen, yarı ömrünün uzun olması (8 gün) ve gama enerjisinin yüksek olması, maruz kalınan radyasyon dozunu arttırmaktadır. Bu nedenle tercih edilmez. Teknesyum-99m, yarı ömrü kısa (6 saat), gama enerjisi uygun sınırlarda ve ucuz bir radyoaktif maddedir. Organifikasyona girmemesine rağmen tiroid hücresi tarafından iyot molekülü gibi tutulması sonucunda sintigrafik görüntü elde edildiğinden bugün ülkemizde rutin tiroid sintigrafisinde kullanılan radyoaktif maddedi.

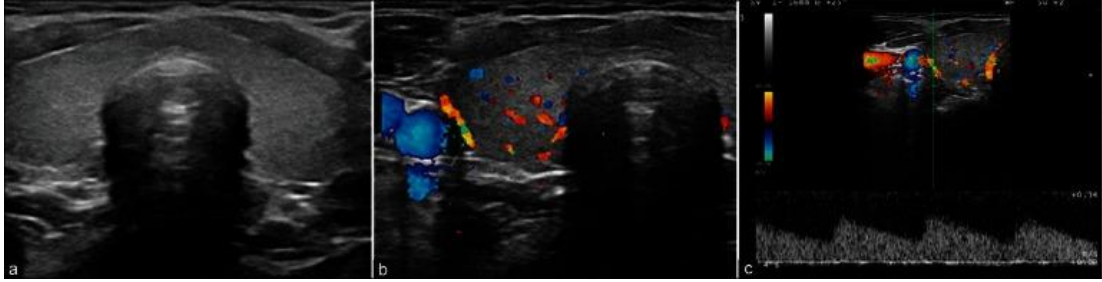
Konjenital hipotiroidili hastalarda altta yatan etyolojiyi aydınlatmak için tiroid sintigrafisi istenir. Agenezi varsa tiroid bezinde radyoaktif madde tutulumu izlenmez. Ektopik doku söz konusu olduğunda, tiroid lojunda tutulum görülmez ancak ektopik dokunun yerleştiği bölgede tiroid dokusu ile ilgili fokal tutulum saptanır. Tiroid disgenezisi tanısı alan hastalar kalıcı KH'li vakalar olarak değerlendirilir. Dishormonogenezde bez anatomik olarak normal yerindedir, radyoaktif madde tutulumu normaldir yada artmıştır. Tiroid sintigrafisi önerildikten sonra, ailelerin radyasyona bağlı çekinceleri olabilir, tiroid sintigrafisinin tiroid kanseri riskini arttırdığına dair kanıt yoktur (52).

Ultrasonografi (USG)

Tiroid bezinin incelenmesi için USG non-invaziv, birçok merkezde bulunan ve ucuz bir yöntemdir. Tiroid bezinin lokalizasyonu ve boyutları hakkında bilgi vermesine karşın aktivitesine dair bilgi vermemesi yöntemin sintigrafiye göre

yetersiz kaldığı noktadır (53). USG 'nin sintigrafiye göre sublingual tiroid dokusunu tespit etmede daha başarısız olduğu fakat renkli doppler USG'nin başarıyı arttırdığı gösterilmiştir (54).

Tirod sintigrafisinde, tiroid bezinin izlenmemesi önce ageneziyi düşündürse de tiroid USG ile tekrar değerlendirilmelidir. Tiroid sintigrafisinde radyoaktivite tutulumu izlenmeyen fakat tiroid USG'sinde bezin normal anatomik yerleşiminde izlendiği durumlarda iyot yakalama defekti, anneden geçen TSH reseptör blokan antikorlar ve iyoda maruziyet düşünülür.



Resim 2. Normal tiroid bezi. (a) Rutin USG ile transvers bakış. Doppler USG ile görüntüleme (b) ve (c)

İdrar İyot Düzeyi Ölçümü

İyot eksikliği görülen bölgelerde ya da iyoda maruziyet durumunda idrar iyot düzeyinin ölçümü yol göstericidir (55).

Serum Tiroglobulin Düzeyi Ölçümü

Tiroglobulin tiroid hücrelerinde sentezlenen bir glikoproteindir. Tiroid dokusunun aşırı çalışması, inflamasyon, travma, guatr tiroglobulin düzeyini yükseltir. Tiroid bezinin aktivitesi azaldığında düzeyi düşer. Gons ve arkadaşları (56) serum tiroglobulin düzeyi ve etyoloji arasındaki ilişkiyi incelemiş, yayımladıkları çalışmada iyot eksikliği ve organifikasyon defekti olan hastalarda yüksek, tiroid hipoplazisi olan hastalarda düşük serum tiroglobulin seviyesi bulmuşlardır. Tiroid atrezisi olan hastalarda ise ölçülebilecek düzeyde olmadığı tespit edilmiştir.

TSH Reseptör Antikorları

Maternal TSH reseptör bloke eden antikorların (TRBAb) plasentadan geçişi, geçici KH'ye sebep olabilir. İnsidansı 1:50000- 1:100.000 arındadır. Bu hastalarda antikorlar TSH'nin bağlanmasını ve görev yapmasını engeller (33).

2.2.5. Tedavi

Konjenital hipotiroidili hastalarda, hormon replasman tedavisi için NA- L tiroksin tabletleri seçilmelidir. Triiyodotironin (T3) biyolojik olarak daha aktif olmasına rağmen, beyindeki T3, T4'ün lokal dönüşümü ile oluşur bu nedenle T3 tedavide kullanılmamalıdır. Birçok ülkede Na-L tiroksinin suspansiyon formu ruhsatlı değildir. Eczacıların hazırladığı suspansiyonların ise doz güvenilirliği olmadığı için tedavide sadece tablet formu önerilir (3,25).

Tedaviye tanı konduktan hemen sonra başlanmalıdır. Tedavi başlangıç dozu 1980'lerde 4-8 mcg/kg/gün olarak önerilmişti (57). Daha sonraki yıllarda 5-10 mcg/kg/güne çıkarılmıştır, günümüzde klinik klavuzlarda başlangıç tedavi dozu 10-15 mcg/kg/gün (*yüksek doz*) olarak tavsiye edilmektedir. Yüksek doz başlangıç tedavisinin olası yan etkileri nedeni ile daha düşük doz önerileri de literatürde yer almaktadır (25,57,58).

2.2.6. İzlem

Amerikan Pediatri Akademisi'nin klinik kılavuzunda (25) tedavi başlangıcından sonra 2. ve 4. haftada, hayatın ilk 6 ayında her 1-2 ayda bir, 3 yaşına kadar 3-4 ayda bir, serum TSH ve T4 veya sT4 düzeylerinin ölçümü önerilmektedir. Tedavi hedefi serum T4 düzeylerinin normal aralığın üst yarısına yükselmesi ve serum TSH düzeylerinin normal olmasıdır. Hastalarda, serum T4 ve TSH düzeyleri hedeflenen aralıkta değilse ve/veya doz değişikliği yapıldıysa, tiroid hormon düzeyleri 4 hafta sonra tekrar ölçülmelidir.

Altta yatan etyoloji kalıcı hipotiroidiye sebep verecek bir durum değilse ve yenidoğan döneminden sonraki izlemde serum TSH düzeyleri 10 mU/L'nin üzerinde değilse, hasta üç yaşını geçtikten sonra tedaviye ara verilir. Tedaviye ara verildikten 30 gün sonra, serum TSH ve T4 düzeyleri ölçülür. Serum TSH ve T4 değerleri normal aralıkta seyrederse hastaya tekrar Na-L tiroksin tedavisi başlanmaz, izleme

devam edilir. Bu hastalar takipten çıkarılmamalı ve hipotiroidinin tekrarlaması açısından hekimler dikkatli olmalıdır (25,58).

2.2.7. Prognoz

Tiroid hormonları başta nöral migrasyon, akson ve dentrit formasyonu ve miyelinizasyon olmak üzere, santral sinir sisteminin gelişimde pek çok aşamada önemli rol oynar. KH'li hastalarda ötiroidinin sağlanması ve sürdürülmesi normal bir nörogelişimsel sonuç için önemlidir (59). KH ve prognozu belirleyen parametreler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Prognoza etki eden parametreler hastalıkla ilgili değişkenler ve tedavi değişkenleri olarak iki ana başlıkta incelenir.

Hastalıkla İlgili Değişkenler

Altta yatan etyoloji ve tanıda ölçülen tiroid hormon düzeylerindeki düşüklük ile IQ skorları arasındaki ilişki literatürde incelenmiştir. 1987 yılında Rovet (60), tiroid atrezisi olan bebekleri incelemiştir. Bu hastaların çocukluk çağında IQ testlerinden aldıkları puanların normal aralıkta olduğunu fakat farklı etyolojiye sahip diğer KH'li çocuklara göre daha düşük puan aldıkları bulunmuştur. Tanıdaki serum tiroksin düzeyleri ile hastalığın şiddeti ilişkilendirilmiş ve düşük tiroksin düzeylerinin düşük IQ ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (61). Hastalığın şiddetinin prenatal etkilenmeyi de yansıtabileceği, IQ skorlarındaki farklılıkların bu nedenle olabileceği düşünülmüştür (62).

Ağır şiddetli KH'li hastalarda nörogelişimsel olumsuz sonuçları en aza indirmek için yüksek doz NA- L tiroksin tedavisi başlanması önerilmiş ve bu şekilde zaman kaybetmeden hedeflenen hormon düzeylerine ulaşılması amaçlanmıştır (63,64).

Tedavi Değişkenleri

Tedaviye Başlama Yaşı

Ortalama tedavi başlama yaşı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir, 2003 yılında yayımlanan bir makalede ortalama 13- 28 gün arasında değiştiği belirtilmiştir (65). Erken tedavinin önemi 1970'li yıllardan itibaren vurgulanmıştır (66). Solerno ve arkadaşları (63) 3 hafta içerisinde tedavi başlanan KH'li hastalarda IQ

puanlarının, tedavi başlanma yaşı 3 haftayı geçen KH'li hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bogner ve arkadaşları (67) 13 gün içerisinde tedavi başlanan KH'li hastalarda IQ puanlarının, tedavi başlama yaşı 13 günden uzun süren KH'li hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Her iki çalışmada da tedaviye erken başlamanın IQ puanları üstüne olumlu sonuçları gösterilmiştir.

Tedavi Dozu

Konjenital hipotiroidi tedavisinin ana hedefi mümkün olan en kısa süre içerisinde serum T4 seviyesini normal aralığın üst yarısına ve TSH seviyesini normal aralığa getirmek; böylece hipotiroidinin santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkisini minimuma indirmektir (3,68). Ötiroidiyi zaman kaybetmeden, hızlı bir biçimde sağlamak nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilemektedir. Selva ve arkadaşlarının (69) KH'li bebekleri inceledikleri bir çalışmada tiroid hormonlarının istenen aralığa gelmesi bir hafta süren hastalarla bu sürenin iki hafta ve daha uzun olduğu hastalar karşılaştırılmıştır, sürenin iki haftadan uzun sürdüğü hastaların daha düşük IQ skorları elde ettikleri tespit edilmiştir.

İstenen tiroid hormon seviyelerine ulaşmak için gereken optimal doz hakkında pekçok çalışma yapılmıştır. Salerno ve arkadaşları (63), 2002 yılında Na-L tiroksin başlangıç dozunun, 4 yaşındaki IQ üzerine etkisini incelemiştir. Hastalar, tedavi başlangıç dozuna göre düşük doz (6-8 mcg/kg/gün), orta doz (8-10 mcg/kg/gün), yüksek doz (10-15 mcg/kg/gün) tedavi başlananlar olarak üçe ayrılmıştır. Düşük doz tedavi başlanan hastalarda, yüksek doz başlanan hastalara göre daha düşük IQ skorları elde edilmiş; orta doz tedavi başlananlar ve yüksek doz tedavi başlananlar arasında fark bulunmamıştır. KH'li hastalara yüksek doz başlangıç Na-L tiroksin tedavisi önerilmiştir. Düşük doz ve orta doz tedavi başlanan hastalarda ilk dört haftada T4 ve sT4 değerleri optimal değere ulaşmış iken yüksek doz başlanan grupta suprafizyolojik T4 değerleri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, düşük doz tedavi başlanan hastalar orta ve yüksek doz başlananlara göre daha geç tanı alan hastalardır.

Germak 1990 yılında yayımladığı çalışmada (70), yüksek doz NA-L tiroksin (10-14 mcgr/kg/gün) tedavisi başlanan primer KH'li bebeklerin tümünde bir hafta içerisinde ötiroidinin sağlandığını belirtmiştir. Germak bu nedenle yüksek doz

başlangıç tedavisinin güvenli ve efektif olduğu söylemiştir. Yüksek doz başlangıç tedavisinin suprafizyolojik serum T4 düzeylerine dolayısı ile iatrojenik hipertiroidide neden olabilir (64). Suprafizyolojik T4 düzeylerinden korunmak için daha düşük başlangıç dozlarının (<10 mcg/kg/gün) seçilmesi gerektiğini ve düşük dozlarla da ötiroidinin sağlanabileceğini söyleyen yayınlar da vardır.

Zhao ZY ve arkadaşlarının 2005’de yayımladıkları çalışmada (71), 138 KH’li bebekte ortalama NA-L tiroksin başlangıç dozu 4,3 mcgr/kg/gün olarak seçilmiş ve 4 hafta içerisinde serum sT4 ve T4 düzeyleri normal aralıkta ölçülmüştür. 1995’te ABD ‘den yayımlanan geriye dönük incelemede (72), 23 yenidoğana başlangıç tedavisi olarak günlük 25 mcgr NA- L-tiroksin (5.3-9.2 mcgr/kg/gün) seçilmiş, serum T4 düzeylerinin dört haftada normal aralığa geldiği bulunmuştur. Her iki çalışmada da hastaların iatrojenik hipertiroididen korunduğu söylenmiştir.

Başlangıç NA-L tiroksin dozu ve bilişsel gelişim arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları içeren sistematik bir incelemede (57), literatürdeki tüm farklı başlangıç dozu ve bilişsel gelişimi inceleyen makaleler taranmış, sonuç olarak yüksek doz başlangıç tedavisinin tiroid hormonlarının daha çabuk normale gelmesini sağladığı ama büyüme ve gelişme üzerine kesin olumlu etkisinin gösterilemediği söylenmiştir.

NA- L tiroksin tedavisinin daha yüksek dozlarda başlanma eğilimi ile birlikte olası yan etkiler gündeme gelmiş, yüksek doz tedavi ve izlemde yüksek T4 düzeylerinin davranış bozukluklarına ve dikkat eksikliğine neden olabileceği söylenmiştir (73,74).

T4 Seviyeleri ve Tedaviye Uyum

İzlemdeki T4 seviyeleri ve tedaviye uyum hastaların IQ değerleri üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Hayatın ilk üç yılında serum T4 değerleri normal aralığın alt sınırına yakın düşük seyreden hastaların ortalama IQ puanları, serum T4 değerleri normal aralığın üst sınırına yakın yüksek seyreden hastalara göre, 18 puan daha düşük bulunmuştur (75). Brezilya’dan yayımlanan bir çalışmada klinik kontrollerine düzenli gelen KH’li hastaların, kontrollerine düzenli gelmeyenlere göre, nörogelişimsel testlerde daha iyi puanlar aldıkları bulunmuştur (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Aralık 2009 tarihleri arasında primer KH tanısı alan, tedavi başlangıcı ve izlemi hastanemizde yapılmış hastalar, Na-L tiroksin başlangıç dozunun tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi yönünden, geriye dönük değerlendirildi.

Bu çalışma 24.07.2013 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, etik açıdan uygun bulunmuştur (GO 13/406-24).

Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Aralık 2009 tarihleri arasında yenidoğan taramasından yakalanarak veya hipotiroidi semptomu sebebi ile tiroid hormon düzeyleri ölçülerek primer KH tanısı almış ve tedavisi ilk üç ay içerisinde başlanmış, hastalar incelemeye alındı. Aynı dönemde KH tanısı almakla birlikte, doğum haftası 37 haftadan küçük olan prematürel ve tanı yaşı üç aydan büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya kabul edilen hastaların hastane kayıtları, arşiv dosyalarından ve Hacettepe Tıp Fakültesi hastane enformasyon sisteminden incelendi. Konjenital hipotiroidi şüphesi ile tetkik edilmiş 134 hasta dosyasından 104'üne ulaşıldı, 30 hasta Na-L tiroksin tedavisi üç aydan daha geç başladığı için, 3 hasta birçok kez hastaneye yattığı ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu için çalışmaya alınmadı. 71 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, doğum haftası, doğum ağırlığı, annede ya da yenidoğan döneminde bebekte ilaç kullanımı, anne-baba arasında akrabalık, annede ve ailede tiroid hastalığı öyküsü kayıtlardan tarandı.

Hastaların tanı anında, hipotiroidi semptomunun olup olmadığı kayıtlardan incelendi

Bebeklerin ve annelerinin iyot durumu, spot idrar iyot düzeyi kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirilirken Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri kullanıldı.

Buna göre spot idrar iyot düzeyi 2 mcg/dl'nin altı ağır, 2-5 mcg/dl arası orta, 5-10 mcg/dl arası hafif iyot eksikliği olarak değerlendirildi. Spot idrar iyot düzeyi 10-30 mcg/dl arasında olan hastalar iyot yeterli olarak değerlendirildi. Spot idrar iyot düzeyi 30 mcg/dl üzerinde ölçülmüş ise iyoda maruziyet olarak değerlendirildi.

Tanı anında serum sT4 düzeyi (normal aralık:12-22 pmol/L) 12 pmol/L'nin altında, TSH düzeyi (normal aralık 0,27-4,2 mIU/L) 10 mIU/L'nin üzerinde ölçülmüş olan hastalar KH tanısı almıştı. Ayrıca serum sT4 düzeyi normal aralıktaki fakat TSH düzeyi ısrarlı olarak yüksek seyreden (TSH>10 mIU/L) hastalar da KH tanısı almıştı.

Hastalar tanı anında serum sT4 seviyelerine göre üç gruba ayrıldı. Serum sT4 düzeyi 4 pmol/L 'nin altında olanlar ağır, 4,1-8 pmol/L olanlar orta, 8,1-12 pmol/L olanlar hafif şiddetli KH olarak adlandırıldı. Tanı anında serum sT4 düzeyleri 12 pmol/L'nin üzerinde olan KH'li hastalar (N29) hafif şiddetli KH grubunda incelendi.

Serum tiroid hormon ölçümleri ile KH tanısı almış hastalarda, altta yatan etyolojiyi aydınlatmak için görüntüleme yöntemleri kullanılmıştı. Tiroid dokusunun varlığı, büyüklüğü, şekli, yeri ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için tiroid sintigrafisi, tiroid bezinin lokalizasyonu ve boyutları hakkında bilgi edinmek için tiroid USG istenmişti. Tiroid sintigrafisi ve tiroid USG sonuçları kayıtlardan incelendi. Tiroid sintigrafisi, radyofarmasötik ajan olarak Teknesyum-99m kullanılarak, radyofarmasötik enjeksiyonu takiben pinhol kolimatör kullanılarak çekilmişti. Tiroid dokusu, Anteres Sonoline, Siemens marka USG cihazı ile 13,5 mHz'lik prob kullanılarak görüntülenmişti.

Hastalara konjenital hipotiroidi tanısı konup, Na-L tiroksin tedavisi başlama kararı verilene dek, tiroid hormon ölçümleri tekrarlanmış ise kaç kez tekrarlandığı kayıtlardan incelendi.

Hastalar tedaviye başlangıcında seçilmiş olan Na-L tiroksin dozu, tiroid hormon düzeylerine etkisi, hedef hormon düzeylerine ulaşana dek geçen zaman yönünden incelendi. KH tanısı konduktan sonra ilk haftalardaki kontrolleri hastanemizde yapılmayan 3 hasta başlangıç Na-L tiroksin dozu ile ilgili istatistiksel karşılaştırmalara katılmadı.

Na-L tiroksin dozu, tüm hastalara günde tek doz ve tablet olarak önerilmişti, mcg/kg/gün olarak değerlendirmelere katıldı. Başlangıç Na-L tiroksin dozuna göre

hastalar düşük doz tedavi seçilmişler ve yüksek doz tedavi seçilmişler olarak ikiye ayrıldı. Na-L tiroksin dozu, 10 mcg/kg/günün altında başlanmış hastalar düşük doz, üzerinde başlanmış olanlar ise yüksek doz tedavi grubuna dahil edildi. Düşük doz ve yüksek doz tedavi seçilmiş hastalar kendi aralarında tanıdaki tiroid hormon düzeyleri, tedavi başlangıcından hedef hormon düzeyine ulaşılan dek geçen süre açısından karşılaştırıldı.

Tedavide hedeflenen hormon düzeyi, serum sT4 için normal aralığın üst yarısı, 17 pmol/L'nin üzeri olarak seçildi. Tedavide hedeflenen serum TSH düzeyi 10 mIU/L'nin altı olarak seçildi.

Hastaların Gruplandırılması

Hastalar kalıcı KH, geçici KH ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalar olarak üç gruba ayrıldı. Kalıcı KH'li vakalar tiroid disgenezi ve dishormonogezi olarak ikiye ayrıldı. Disgenezi grubunu tiroid agenezisi, hemiagenezisi, hipoplazisi ve ektopisi oluşturuyordu.

Tanı anında etyolojisi aydınlatılmamış, üç yıllık izlem sonrası tedavisine ara verildikten sonra serum tiroid hormon düzeyleri normal ölçülmüş ve tekrar tedavi başlanmamış hastalar geçici KH olarak sınıflandırıldı.

Tanı anında etyolojisi aydınlatılmamış, üç yıllık izlem sonrası tedavisine ara verilmiş, daha sonra serum sT4 düzeyleri normal ancak serum TSH düzeyleri yüksek ölçülmüş hastalar, nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi olarak adlandırıldı. Kalıcı KH'li, geçici KH'li ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalar kendi aralarında tanı anındaki hormon düzeyleri, tedavi başlangıç dozu, tedavi başlangıcından hedef hormon düzeyine ulaşılan dek geçen süre açısından karşılaştırıldı.

Labaratuvar Yöntemleri

Serum serbest T4 ve TSH düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntem ile ölçüldü. TSH için deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı sırası ile < %5,3 ve < %6,4 idi. Serbest T4 için deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı sırası ile < %7,1 ve < %7,8 idi.

İyot: Sandell-Kolthoff reaksiyonu ile spektrofotometrik olarak spot idrar iyot düzeyi incelendi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [minimum – maksimum] ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanmadığından Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılık bulunması durumunda farklılığı yaratan grup Dunn testi ile belirlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişkiye Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı.

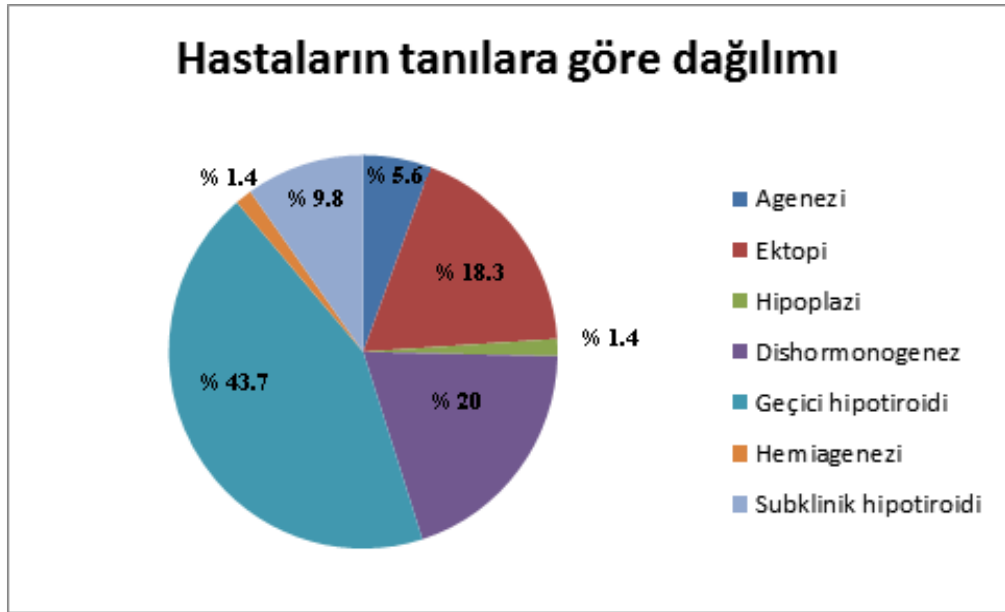
Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 71 hastanın, 35'i (%49,3) kız, 36'sı (%50,7) erkek idi.

Araştırmaya dahil edilen 71 hastanın, 33'ü (%46,4) kalıcı KH'li, 31'i (%43,7) geçici KH'li hastalar idi. Yedi (%9,9) hasta nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi grubuna ait idi. Kalıcı KH grubunda 19 hasta tiroid disgenezisi, 14 hasta ise tiroid dishormonogenezi idi. Tiroid disgenezisi grubundaki hastaların 4'ü (%5,6) agenezi, 13'ü (%18,3) ektopi, 1'i (%1,4) hipoplazi, 1'i (%1,4) hemiagezezi idi. Altı hastanın altta yatan başka bir hastalığı daha vardı. Üç hasta Down Sendromu ve üç hasta kistik fibrozis idi.

Hastaların 63'ü (%88,7) yenidoğan taramasından yakalanan hastalardı. Beş hastada konjenital hipotiroidi semptomu, bir hastada Down Sendromu, bir hastanın annesinde Na-L tiroksin kullanımı ve bir hastanın ailede tiroid hastalığı öyküsü nedeni ile tiroid hormon ölçümü yapılmış ve KH tanısı konmuştu.



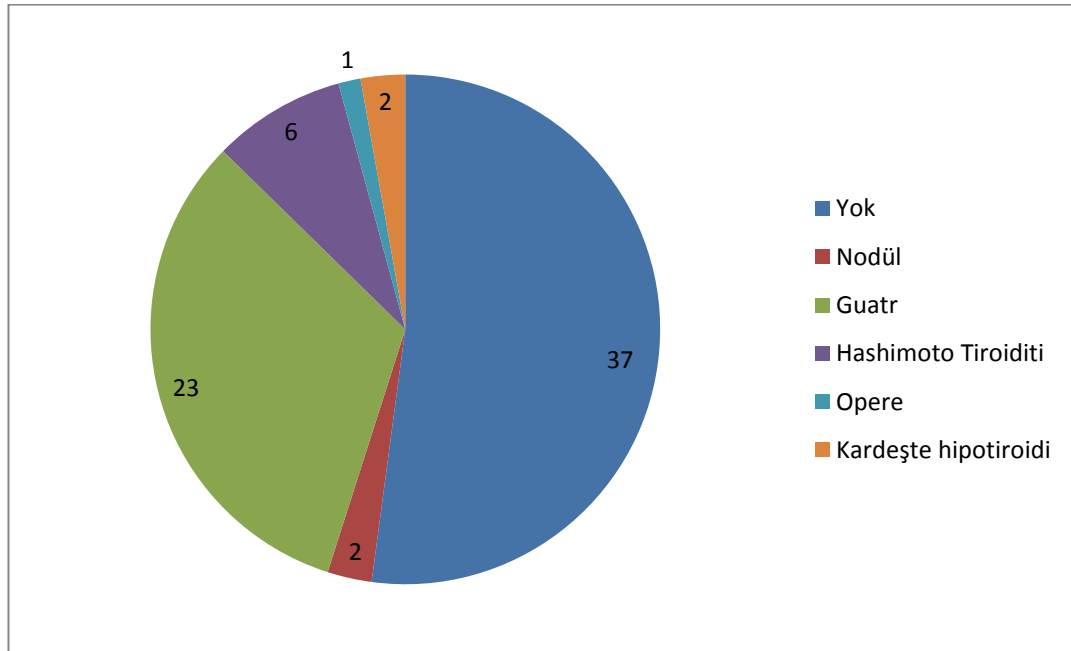
Şekil 4.1. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastaların tanı alma yaşı en küçüğü 4 günlük ve en büyüğü 90 günlük olup, yaş ortancası 19 gündü. Kalıcı KH'li hastalar ortanca 17, geçici KH'li hastalar ortanca 19 ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalar ortanca 42 günde tanı almıştı. Nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalar, kalıcı ve geçici KH'li

hastalara göre daha geç tanı almıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$).

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin perinatal ve aile öyküleri incelendi. Hastaların 48'i (%67,6) sezeryan, 23'ü (%32,4) normal doğum ile doğmuştu. Doğum haftaları ortalama (ortalama \pm standart sapma) $38 \pm 1,48$ idi. Doğum ağırlıkları en küçüğü 2050 gram ve en büyüğü 4900 gram olup, doğum ağırlığı ortalaması 3200 ± 500 gr idi. Hastaların 19'unun (%28,8) anne ve babası akraba idi. Annelerin 4'ü (%5,6) hipotiroidi nedeni ile Na-L tiroksin kullanıyordu. Hastaların 34'ünün (%47,9) ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. Bu 34 akrabanın 23'ünde guatr (%32,4), altısında (%8,5) Hashimoto tiroiditi, ikisinde (%2,8) tiroidde nodül, birisinde (%1,4) tiroid kanseri nedeni ile operasyon öyküsü vardı. İki konjenital hipotiroidili bebeğin, kardeşinde de konjenital hipotiroidi öyküsü vardı.

Ailede tiroid hastalığı hikayesinin olup olmaması yönünden hastalar altta yatan etyolojiye göre karşılaştırıldı. Kalıcı, geçici ve nedeni bilinmeyen subklinik grupta sırası ile, 13 (%39,4) , 15 (%48,4) ve 6 (%85,7) hastada ailede tiroid hastalığı hikayesi vardı. Üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,068$).



Şekil 4.2. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre hastaların dağılımı

Hastaların beşi, konjenital hipotiroidi semptomu nedeni ile tiroid hormonları ölçülerek tanı konan hastalardı. Bu hastaların tümünde uzamış sarılık vardı. Taramadan yakalanan hastaların ise 21'inde (%33,3) tanı anında konjenital hipotiroidi semptomu vardı. Bunların 18'inde (%28,5) sarılık, birisinde (%1,6) kabızlık, birisinde (%1,6) kalın sesli ağlama, birisinde (%1,6) hem kabızlık hem sarılık vardı.

Kalıcı KH, geçici KH ve nedeni belirsiz subklinik KH'li hastalar tanı anında semptom olup olmasına göre karşılaştırıldı. Kalıcı, geçici ve subklinik hipotiroidili hastalarda sırası ile 11 (%33,3), 11 (%36,7) ve 4 (%51,1) hastada tanı anında semptom saptanmıştı. Üç grup karşılaştırıldığında semptomatik olma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,507$).

Labaratuvar bulguları

Tanı anında hastaların, serum sT4 ve TSH ortalamaları sırasıyla $10,08\pm 6,19$ pmol/L ve $66,33\pm 47,99$ mIU/L idi. KH etiyojisine göre incelendiğinde kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili bebeklerde serum sT4 düzeyleri sırası ile ortalama $4,95\pm 4,06$; $13,58\pm 5,16$ ve $15,42\pm 1,91$ pmol/L idi. Kalıcı KH'li hastaların ortalama sT4 düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik KH'li bebeklerde serum TSH düzeyleri sırası ile ortalama $97,40\pm 50,82$; $49,99\pm 35,91$ ve $16,06\pm 6,57$ mIU/L idi. Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların ortalama TSH düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Başvuruda semptomu olan hastaların (n:26) sT4 ve TSH düzeyleri semptomu olmayanlarla (n: 45) karşılaştırıldığında serum sT4 düzeyleri, sırası ile ortalama $10,46\pm 6,08$ ve $9,48\pm 6,54$ pmol/L, serum TSH düzeyleri ise sırası ile ortalama $56,05\pm 36,45$ ve $76,07\pm 57,07$ mIU/L idi. Serum sT4 ve TSH düzeyleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırası ile $p=0,188$, $p=0,566$).

Tanı anındaki sT4 ölçümlerine göre hafif, orta, ağır şiddetli KH olarak üç gruba ayrılan hastaların dağılımı incelendiğinde 38'i (%53,5) hafif şiddetli KH grubuna dahildi, bu hastaların 29'unun tanı anındaki serum sT4 ölçümü 12 pmol/L'nin üstündeydi. Hastaların 13'ü (%18,3) orta şiddetli, 20'si (%28,2) ağır

şiddetli KH grubuna dahildi, Hafif şiddetli KH'li hastaların tanıdaki serum TSH düzeyi ortalama $36,98 \pm 30,08$, orta şiddette KH'li hastaların tanıdaki $89,38 \pm 25,53$ ve ağır şiddetli KH'li hastaların tanıdaki serum TSH düzeyi ortalama $114,80 \pm 52,17$ mIU/L idi. Her bir gruptaki hastaların etiyolojik dağılımı incelendiğinde ise hafif grubun %68,5'ini geçici KH'li hastalar, %18,4'ünü nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalar oluştururken yalnız %13,1'i kalıcı KH'li hastalardan oluşmaktaydı. Orta şiddetli KH'li grubun %69,2'sini kalıcı KH'li, %30,8'ini ise geçici KH'li hastalar oluşturuyordu. Ağır şiddetli KH'li grubun ise %95'ini kalıcı KH'li hastalar, %5'i ni geçici KH'li hastalar oluşturuyordu. Orta ve ağır şiddetli KH'li hasta gruplarında subklinik seyirli etiyolojisi belirsiz vaka saptanmadı. Hafif, orta ve ağır şiddetli KH grupları içindeki etiyolojik dağılım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 4.1. Hafif, orta, ağır konjenital hipotiroidli hastaların etyolojilere göre dağılımı

<i>Hastalık Şiddeti</i>	Kalıcı	Geçici	Subklinik	Toplam
Hafif	5 (%13,1)	26 (%68,5)	7 (%18,4)	38
Orta	9 (%69,2)	4 (%30,8)	0	13
Ağır	19 (%95)	1 (%5)	0	20
Toplam	33	31	7	71

Hastaların %44,3'ü (N31) hipertirotropinemili hastalardan oluşuyordu. Hastaların dördü kalıcı KH, 20'si geçici KH ve yedisi nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi idi. Hastaların tanıdaki serum sT4 düzeyleri ortalama $15,94 \pm 2,92$ pmol/L ve serum TSH düzeyleri ortalama $32,95 \pm 28,01$ mIU/L idi.

Etyolojiyi Aydınlatmaya Yönelik Görüntüleme ve Laboratuvar İncelemeleri

Etyolojiyi aydınlatmak amacıyla 45 hasta tiroid sintigrafisi, 35 hasta tiroid USG ile değerlendirilmiştir.

Tiroid USG ile 2 hastaya tiroid ektopisi, bir hastaya tiroid agenezisi, bir hastaya tiroid hipoplazisi tanısı konmuş; 31 hastada tiroid disgenezisi tanısı dışlanmıştı.

Tiroid sintigrafisi ile on beş hastaya tiroid disgenezisi, beş hastaya tiroid dishormonogenezi tanısı konmuştu. Tiroid disgenezisi gösterilen 15 hastadan onbiri ektopi, üçü agenezi, birisi ise tiroid hemiagenezisi tanısı almıştı. 23 hastada tiroid disgenezisi tanısı dışlanmıştı. İki hastanın tiroid sintigrafisinde radyoaktif madde tutulumu izlenmemiş olmakla birlikte tiroid usg ile normal anatomik yerde ve boyutta tiroid bezi saptanmıştı. Bu iki hastada üç yıl sonunda tedavi kesildikten sonra geçici konjenital hipotiroidi tanısı konulmuştu.

33 bebeğin ve 28 annenin idrar iyot düzeyleri incelenmişti. Bebek ve annenin düzeyleri ortanca 13,5 ve 5,5 mcg/dl idi. Bebek ve/veya anne idrar iyot düzeylerine göre 24 hastada iyot eksikliği vardı, bunlardan onbiri geçici konjenital hipotiroidi, sekizi tiroid disgenezisi, üçü subklinik hipotiroidi ve ikisi tiroid dishormonogenezi idi. Altı hastada ise idrar iyot düzeyleri ile iyoda maruziyet tesbit edildi, bunların tamamı geçici konjenital hipotiroidi idi.

Tanı sırasındaki incelemelerde etyolojisi aydınlatılamamış 40 hastada (%56,3) üç yıllık izlemin ardından tedavi kesilip değerlendirilmişti. Tedavi kesilmeden izlenen 31 hastanın 19'u ilk incelemelerde disgenezi tanısı almış olup etyolojisi zaten aydınlatılmıştı. Geriye kalan oniki hastadan onunda (bunlardan dokuzu dishormonogenez, birisi ise etyolojisi tam aydınlatılamayan subklinik KH grubundaydı) izlem sırasında TSH yüksekliği geliştiği için ilaç dozunun artırılması gerekmişti. İki hasta ise 33. ve 36. aydaki vizitlerine gelmediği için tedavi kesilerek kontrol edilememişti. Bu hastaların ilk tanı sırasında serum sT4 düzeyleri düşük, TSH ve tiroglobülin düzeyleri yüksekti, ayrıca akrabalık öyküsü de olduğu için kalıcı KH, dishormonogenez grubunda değerlendirildiler.

Tedavisi kesilerek etyolojisi gözden geçirilen 40 hastanın 31'inin tiroid hormon ölçümleri normal sınırlardaydı ve geçici konjenital hipotiroidi tanısı aldılar. Dokuz hastada serum sT4 düşüklüğü ve/veya TSH yüksekliği saptanarak kalıcı KH tanısı konuldu ve tiroid hormon tedavisi sürdürüldü. Bu hastaların tümünde tiroid bezi normal anatomik yerleşimde ve normal görünümde idi. Üçünde sT4 düzeyi normalden düşük ve TSH düzeyi normalden yüksek idi, dishormonogenez tanısı konulmuştu. Altı hastada ise ilaç kesilmesinden sonra yalnız TSH yüksekliği saptanarak bu hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilmişti. Bu çalışmada bu altı hasta, yukarıda belirtilen, izleminde TSH yüksekliği nedeniyle ilaç

düzenlenmesi gerektiren ve tedavisi kesilmeyen bir hastayla birlikte etiyojisi tam aydınlatılamamış subklinik KH'li grubu oluşturdu.

Tedavi

Hastaların 48'sinde (%67,6,) ilk tiroid hormon ölçümü ile konjenital hipotiroidi tanısı konmuş ve tedavi başlanmıştı. Geriye kalan hastalarda bu karar iki veya daha fazla ölçüm sonrası verilmişti. Hastaların on dördünde (%19,7) ikinci, altısında (%8,5) üçüncü, üçünde (%4,2) dördüncü tiroid hormon ölçümünün ardından tanı konmuş ve tedavi başlanmıştı.

Hastalar, tedavi başlama kararı verilene dek tekrarlanan test sayısı açısından karşılaştırıldığında kalıcı, geçici KH'li ve nedeni aydınlatılamamış subklinik KH'li bebeklerde sırası ile tekrarlanan test sayısı ortancası 1 (1-2); 2 (1-4) ve 3 (1- 4) idi ve her üç grup da bu yönden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,001$).

Hastalar ayrıca hastalık şiddetine göre tedaviden önce tekrarlanan test sayısı açısından karşılaştırıldı. Hafif, orta, ağır şiddetli konjenital hipotiroidili bebeklerde sırası ile ortanca 2 (1-4); 1 (1-2) ve 1 (1-2) defa idi, tedavi başlama kararı vermeden önce incelenen tiroid hormon düzeyleri sayısı açısından hafif şiddetli hastalıkta ağır ve orta şiddetli hastalığa göre daha çok kez inceleme yapılmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Çalışmada incelenen hastaların, Na-L tiroksin başlangıç dozu en düşük 12,5 ve en yüksek 50 mcg olmak üzere, ortanca 25 mcg, ortalama $32,67\pm 3,63$ mcg idi. Vücut ağırlığına göre Na-L tiroksin başlangıç dozu ise ortalama $8,08\pm 3,44$ mcg/kg/gün idi.

Hastalarda tedavi hedefi serum sT4 düzeyi için normalin (12-22 pmol/L) üst yarısına çıkma (sT4>17 pmol/L), serum TSH düzeyi için ise 10 mIU/L'nin altına inme olarak seçilmişti.

Hastalar tedavi başlangıcından itibaren hedeflenen serum sT4 ve TSH düzeylerine ulaşma süresi açısından değerlendirildiğinde sT4 düzeyinin 17 pmol/L'nin üstüne çıkma süresi ortanca 16 (1-472) gündü, TSH düzeyinin 10 mIU/L altına inme süresi ise ortanca 18 (1-249) gündü. Hastaların hedeflenen serum sT4 ve TSH düzeyine ulaşana dek yürütülen kontroller ve bu kontrollerdeki tiroid hormon düzeyleri ile Na-L tiroksin dozları tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların tedavi başlangıcındaki poliklinik kontrollerinde elde olunan tiroid hormon düzeyleri ve önerilen Na-L tiroksin dozları

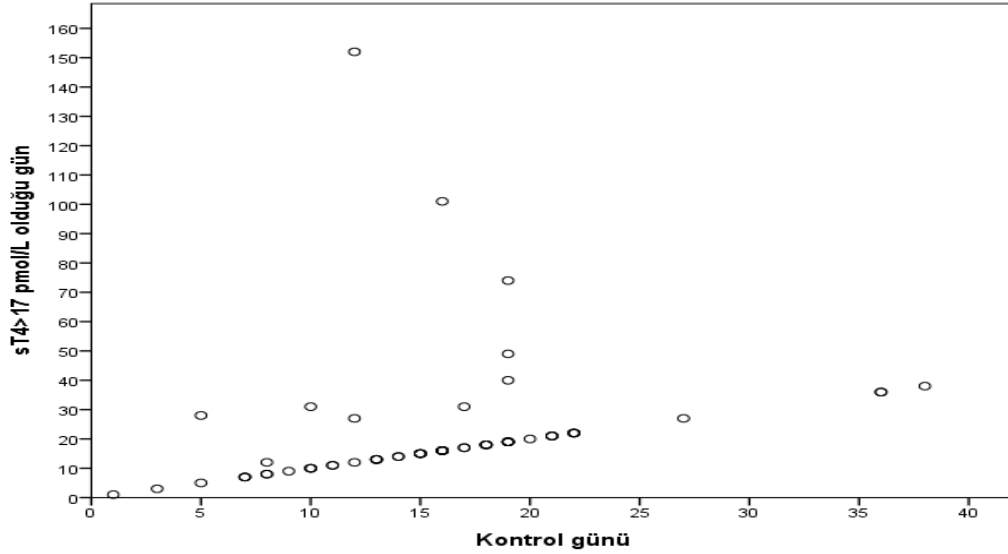
<i>Kontrol</i>	Hasta Sayısı	Kontrol Günü*	sT4** (pmol/L)	TSH** (mIU/L)	^a Doz** (mcg/kg/gün)
1. Kontrol	68	16	25,85±7,51	9,58±8,75	6,06±2,51
2. Kontrol	50	35,5	20,51±7,68	11,28±21,59	6,22±2,47
3. Kontrol	28	50,5	22,09±4,51	11,27±21,69	6,24±2,95
4. Kontrol	11	74	21,32±7,18	5,90±8,45	6,74±3,04
5. Kontrol	4	98	22,72±2,51	0,84±1,20	7,41±3,79

*Veriler ortanca olarak gösterilmiştir.

**Veriler ortalama ± SS olarak gösterilmiştir.

^a sT4 ve TSH düzeyleri incelendikten sonra kontrolde önerilen doz

Hastalar, tedavi başlanan günden sonraki poliklinik kontrollerinde hedeflenen serum sT4 düzeyine ulaşma oranları yönünden incelendi. Hastaların 57'sinde (%83,8) ilk kontrolde serum sT4 düzeyi 17 pmol/L'nin üzerinde ölçülmüştü. Hastaların 8'inde (%11,8) ise ikinci, üçüncü veya dördüncü kontrolde serum sT4 ölçümü 17 pmol/L'nin üzerinde ölçülmüştü. 3 (%4,4) hastanın serum sT4 ölçümleri ilk haftalardaki kontrollerde 12 pmol/L üzerinde fakat 17 pmol/L'nin altındaydı. Bu hastalar haftalık kontrole tekrar gelmeyip, üç ayda bir rutin kontrollerine gelmişlerdi. Bu hastaların üçüncü ay, altıncı ay ve birbuçuk yaş kontrollerinde serum sT4 17 pmol/L'nin üzerinde ölçüldü. İstatistiksel olarak incelendiğinde, kontrole erken çağrılan hastalarda, sT4 düzeyinin hedef aralığa daha erken ulaştığı görüldü (r: 0,751).



Şekil 4.3. Serum sT4 ölçümlerinin hedeflenen 17 pmol/L üzerine çıktığı gün ve kontrol günü ile ilişkisi

Hastalarda tedavi altında sT4 ve TSH arasındaki ilişki incelendiğinde sT4 düzeyi 17 pmol/L'nin üstünde iken TSH düzeyi ortalama $5,60 \pm 9,20$ mIU/L idi. TSH düzeyi 10 mIU/L'den düşük iken sT4 düzeyi ortalama $20,10 \pm 4,10$ pmol/l idi.

Hastalığın Şiddetine Göre Na-L Tiroksin Başlangıç Dozunun Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

Hafif, orta, ağır grupta başlangıç Na-L tiroksin dozu sırası ile ortalama $6,22 \pm 3,17$; $9,94 \pm 2,32$; $10,45 \pm 2,37$ mcg/kg/gün idi. Hafif grubun başlangıç tedavi dozu orta ve ağır gruba göre daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Hastalar hedeflenen hormon düzeyine erişme zamanı yönünden incelendi Hastaların serum sT4 düzeylerinin hedeflenen değere, normalin üst yarısına (sT4>17 pmol/L) gelme süresi hafif, orta, ağır grup için sırası ile ortalama 18 (3-472), 14 (7-101), 16 (1-152) gündü ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,719$). Hastaların serum TSH düzeylerinin hedeflenen değere, 10 mIU/L altına inme süresi sırası ile ortalama 18 (5-68), 16 (8-165), 30 (1-249) gündü ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,131$).

Hipertirotropinemili 31 hastanın başlangıç Na-L tiroksin dozu ortalama $5,69 \pm 3,10$ mcg/kg/gün idi. Hastalar hedeflenen hormon düzeyine erişme yönünden incelendi. Hastaların serum sT4 düzeylerinin hedeflenen değere, normalin üst

yarısına (sT4>17 pmol/L) gelme süresi ortanca 19 (3-472) gündü. Serum TSH düzeylerinin 10 mIU/L altına düşme süresi ise ortanca 19 (7-68) gündü.

Altta Yatan Etiyolojiye Göre Na-L Tiroksin Başlangıç Dozu'nun Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

Kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik konjenital hipotiroidili hastalarda başlangıç Na-L tiroksin sırası ile ortalama 9,98±3,19; 7,05±2,93; 4,63±1,30 mcg/kg/gün idi. Kalıcı konjenital hipotiroidili hastalarda, diğer iki guruba göre başlangıç dozunun daha yüksek verildiği tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Etiyolojileri farklı hastalar hedeflenen hormon düzeylerine erişilen gün yönünden karşılaştırıldığında serum sT4 düzeylerinin 17 pmol/L'nin üstüne çıkma süresi kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik KH'li hastalarda ortanca olarak sırası ile 16 (1-152), 16 (3-101), 19 (1-472) gündü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,198). Serum TSH düzeylerinin 10 mIU/L altına düşme süresi ise kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik KH'li hastalarda sırası ile ortanca 19 (1-249), 16 (5-36) ve 19 (14-31) gündü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,063).

Tablo 4.3. Kalıcı, geçici ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastaların özellikleri ve tedavi hedefinin yakalandığı zamanın karşılaştırılması

Etyoloji	N ^a	sT4* (pmol/L)	TSH* (mIU/L)	Doz* (mcg/kg/gün)	ST4** > 17 pmol/L (gün)	TSH** < 10 mIU/L (gün)
Kalıcı	33	4,95±4,06	97,40±50,82	9,98±3,19	16	19
Geçici	31	13,58±5,16	49,99±35,91	4,05±2,93	16	16
Subklinik	7	15,42±1,91	16,06±6,57	4,63±1,30	19	19
p-değeri		<0,001	<0,001	<0,001	0,198	0,063

*Veriler ortalama ± SS olarak gösterilmiştir.

**Veriler ortanca olarak gösterilmiştir.

a: Hasta sayısı.

Na-L Tiroksin Başlangıç Dozunun Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

Hastaların 23'üne, 10 mcg/kg/gün'ün üzerinde (yüksek doz) , geri kalan hastalara 10 mcg/kg/gün'ün altında (düşük doz) Na-L tiroksin başlanmıştır. Yüksek doz tedavi seçilmiş olan hastalarda, Na-L tiroksin başlangıç dozu ortalama 11,98

$\pm 1,47$ mcg/kg/gün idi. Düşük doz tedavi seçilmiş hastalarda ise Na-L tiroksin başlangıç dozu ortalama $6,04 \pm 2,17$ mcg/kg/gün idi.

Yüksek doz tedavi seçilmiş hastaların, tanı anındaki sT4 ve TSH düzeyleri incelendiğinde sırası ile ortalama $5,27 \pm 3,41$ pmol/L ve $101,70 \pm 48,13$ mIU/L bulundu. Düşük doz tedavi başlanan hastaların başlangıç sT4 ve TSH değerleri ise sırası ile ortalama $12,55 \pm 5,82$ pmol/L; $48,94 \pm 37,01$ mIU/L idi. Her iki grup başlangıç sT4 ve TSH değerleri açısından karşılaştırıldığında yüksek doz tedavi seçilen hastaların sT4 düzeyleri düşük doz seçilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük, buna karşılık TSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırası ile $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tedavi başlangıcında hedeflenen serum sT4 ve TSH değerlerine ulaşılan süre açısından yüksek doz ve düşük doz başlanan hastalar karşılaştırıldı. sT4 düzeyleri yüksek doz başlananlarda ortalama 14 (1-152) günde, düşük doz başlananlarda ortalama 18 (3-472) günde 17 pmol/L'nin üstüne çıkmıştı ve iki grup arasında bu yönden istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,224$). Yüksek doz tedavi başlanan hastaların TSH düzeyinin 10 mIU/L'nin altına düşme süresi ortalama 18 (1-249) gün, düşük doz tedavi başlanan hastaların ise ortalama 18 (5-88) gün idi. Gene iki grup arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırası ile $p = 0,766$, $p = 0,496$).

Tablo 4.4. Yüksek ve düşük doz Na-L tiroksin başlanan hastaların özellikleri ve tedavi hedefinin yakalandığı zamanın karşılaştırılması

Doz	sT4* (pmol/L)	TSH* (mIU/L)	Doz* (mcg/kg/gün)	ST4** > 17 pmol/L (gün)	TSH** < 10 mIU/L (gün)
Yüksek	$5,27 \pm 3,41$	$101,70 \pm 48,13$	$11,98 \pm 1,47$	14	18
Düşük	$12,55 \pm 5,82$	$48,94 \pm 37,01$	$6,04 \pm 2,17$	18	18
p-değeri	<0,001	<0,001	<0,001	0,224	0,766

*Veriler ortalama \pm SS olarak gösterilmiştir.

**Veriler ortanca olarak gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik sorundur. Tiroid hormonlarının santral sinir sisteminin sağlıklı gelişimi için önemli olması nedeni ile hastalığın tanısının erken konulması ve tedavi başlanması hayatidir. KH'li hastaların çoğunda, yenidoğan döneminde hipotiroidi semptomu görülmez bu sebeple yenidoğan döneminde klinik bulgulara dayanarak tanı koymak güçtür. Tanı ve tedavide gecikme, hastalarda nörogelişimsel geriliğe yol açmaktadır. Bu nedenle tüm gelişmiş ülkelerde, yenidoğan KH taraması yürütülmektedir. Erken tanı alan ve tedavi başlanan hastalarda nörogelişimsel sonuçlar normale yakındır. Fakat erken tanı alan ve tedavi başlanan hastaların, kardeşlerine, sağlıklı yaşlılarına kıyasla nörogelişimsel testlerde daha düşük skor elde ettikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle, tedavi başarısını etkileyen değişkenler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hastalığın şiddeti, tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıç dozu, tiroid hormonlarının hedeflenen aralığa geliş zamanı ile nörogelişimsel sonuçlar arasındaki ilişki incelenmiştir (1,57,63,66,77-79). Tiroid hormonlarının kısa zamanda normale gelmesinin IQ üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. Bunu sağlamak için klinik klavuzlarda, yüksek doz başlangıç Na-L tiroksin tedavisi önerilmiştir (25,58). Buna karşın, yüksek doz tedavinin bebeklerde serum T4 ve sT4 düzeylerini normal fizyolojik düzeyin üzerine çıkaracağı ve iatrojenik hipertiroidiye yol açacağı tespit edilmiştir. İatrojenik hipertiroidi nedeni ile KH'li hastalarda, anksiyete, sosyal geriçekilme, konsantrasyonda zayıflık gibi davranış problemlerinin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (60,64,80).

Bu çalışmada zamanında doğan ve ilk üç ay içerisinde primer KH tanısı almış ve Na-L tiroksin tedavisi başlanmış hastalar incelenmiş, Na-L tiroksin başlangıç dozunun tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi ve hedeflenen düzeylere ulaşılma zamanı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen 71 hastanın 35'i kız, 36'sı erkekti. KH'li bebeklerin incelendiği çalışmalarda, kız erkek oranı yaklaşık olarak 2: 1 olarak bulunmuştur ve kız hastalarda tiroid disgenezisinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,25,81). Devos (81), kız hastalarda ektopinin daha sık görüldüğünü söylemiş, ektopiye yol açan mutasyonların dişi embriyoda daha sık meydana geldiğini öne

sürmüş ve bu konunun araştırılmaya açık bir konu olduğunu söylemiştir. Bu çalışmada, hasta dağılımı daha farklı idi. Bu durum tiroid disgenезisinin tüm hastalar arasındaki oranının (%26,7) düşüklüğüne bağlandı.

Hastalarımızın %4'ünü Down Sendromlu geçici primer KH'li 3 bebek oluşturuyordu. Down Sendromlu bebeklerde, sağlıklı bir bebeğe göre primer konjenital hipotirodi görülme ihtimali 28-35 kat artmıştır (82,83). Fort P ve arkadaşları (83) KH sebebi ile takip edilen Down Sendromlu bebeklerde, kalıcı primer KH oranını %72,7 ve geçici primer KH oranını %27,3 olarak bulmuştur. Down sendromlu bebeklerde %25,3-%60 arasında değişen oranda subklinik hipotirodi görülür. Bu hastaların tarama programının tekniği, tarama programının belirlediği kesim değeri ve taramanın yapıldığı güne bağlı olarak yakalanmama ihtimali vardır (84,85). Bu çalışmada Down Sendromlu üç hastadan, bir tanesi taramadan yakalanmıştı. Bir hasta Down Sendromlu olması nedeni ile, bir hasta hipotiroidi semptomu nedeni ile incelenen tiroid hormon düzeyleri sonucunda yakalanmıştı. Bizim çalışmamıza dahil edilen Down Sendromlu üç bebekte de, tanı anında serum sT4 düzeyleri normal, serum TSH düzeyleri yüksek, subklinik hipotiroidili bebeklerdi. Subklinik hipotiroidili Down Sendromlu yenidoğanlara, Na-L tiroksin tedavisi başlanması ve yararları araştırılmıştır. 2005 yılında Hollanda'dan yayımlanan randomize çift- kör plasebo kontrollü bir çalışmada (85), subklinik hipotiroidili Down Sendromlu yenidoğanların 99'una Na-L tiroksin tedavisi, 97'sine plasebo verilmiştir. Tedavi başlanan grup motor ve mental gelişim testlerinde plasebo grubuna göre daha iyi puan almıştır ve Na-L tiroksin tedavisinin gelişim üzerine olumlu etkisi gösterilmiş, subklinik hipotiroidili Down Sendromlu bebeklere Na-L tiroksin tedavisi başlanmasını önerilmiştir.

Bu çalışmada, tanıda semptomatik olma yönünden hastalar incelendi. Hastaların 26'sında (%36) tanıda hipotirodi semptomu tespit edilmişti. Hastalarımızda en çok görülen semptom sarılıktı. 449 KH'li bebeğin incelendiği bir çalışmada (86), hastalarda en sık uzamış sarılık semptomunun görüldüğü bulunmuş, onu sırası ile beslenme güçlüğü, letarji, umbilikal herni ve makroglossinin izlediği söylenmiştir.

Hastalarımızda, literatürde bildirilenden (9) daha yüksek sıklıkta hipotiroidi semptomu olduğu bulundu. Delange (28) iyot eksikliği olan kadınlarda, hamilelik ile

birlikte serum sT4 seviyelerinin hızlı bir düşüşe geçtiğini belirtmiş, bu durumun hamile kadınların %10'unda guatra yol açtığını, yenidoğanlarda ise geçici hipotiroidiye sebep olabileceğini söylemiştir. Ülkemiz iyot eksikliğinin sık görüldüğü bir ülkedir. Hamilelerde yapılan bir çalışmada, hamile kadınların %28'inde iyot eksikliği tespit edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda idrarda iyot ölçümü yapılan 28 annenin 23'ünde (%82,1) iyot eksikliği tespit edildi. İntrauterin dönemde hipotiroidiye maruz kalma nedeni ile hastalarımızda, hipotiroidi semptomunun sık görüldüğü düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ünün (%46,4) tanısı kalıcı primer KH idi. Bu 33 bebeğin 19'u (kalıcı KH'li hastaların %57,6'sı) tiroid disgenezisi, 14'ü (kalıcı KH'li hastaların %42,4'ü) tiroid dishormonogenezi tanısı almıştı. Literatürde, kalıcı KH vakalarının %80-85'ini tiroid disgenezisinin, %10-15'ini ise tiroid dishormonogenezinin oluşturduğu bildirilmiştir (3,11). Bu çalışmaya alınan vakalarda dishormonogenez sıklığı literatürde bildirilenden fazla idi. Hastaların 19'unun (%28,8) anne ve babası akraba idi. Türk İstatistik Kurumu'nun 8 Mart 2013'te yayınladığı "İstatistiklerle Kadın, 2012" adlı bildiriye göre ülkemizde akraba evliliği yapanların oranı %23,3 olarak hesaplanmıştır. Tiroid dishormonogenezi otozomal resesif kalıtlıdır (20). Hastalarımızda, Türk İstatistik Kurumu'nun verilerinden de yüksek akrabalık oranı vardı. Dishormonogenez vakalarının oranının, literatüre göre daha yüksek olması bu şekilde açıklanabilir. Akraba evliliklerinin batı toplumlarına göre sık görüldüğü İsrail'de de benzer şekilde tiroid dishormonogenez vakalarının daha sık görülmesi, bu görüşü desteklemektedir. İsrail ulusal yenidoğan tarama programının altı yıllık verilerine göre, kalıcı primer KH'li hastaların %29'luk kısmını, tiroid dishormonogenezili bebekler oluşturmaktadır (88). Hastalarımızın %72,7'sinde iyot eksikliği vardı. Hafif tiroid dishormonogenezi olan hastalarda, hipotiroidinin aşikar hale gelmesine iyot eksikliğinin katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada en geniş hasta popülasyonunu, geçici KH'li bebekler (N31; %43,7) oluşturuyordu. Konjenital hipotiroidi tanısı konan bebeklerde eğer görüntüleme yöntemleri ile tiroid bezi normal anatomik yerinde ve boyutunda ise, tanı anında geçici ve kalıcı KH ayrımını yapmak kolay değildir. Tiroid hormonları santral sinir sisteminin sağlıklı gelişimi için hayatidir (59). Erken tanı almayan ve

tedavi edilmeyen KH'li bebeklerde zeka geriliği görülme riski vardır (41). Bu nedenle, KH tanısı alan bebeklere, etyoloji aydınlatılmasa da zaman kaybetmeden Na-L tiroksin başlanır. Üç yıllık tedavi sonunda, tedaviye bir ay ara verilir, ardından serum T4 ve TSH düzeyleri ölçülerek geçici ve kalıcı KH ayrımı yapılabilir. Geçici KH'ye en sık iyot eksikliği neden olur (33). Çalışmamızda tüm annelerin ve bebeklerin idrar iyot ölçümü yapılmamıştı. Ölçüm yapılan anne ve/veya bebeklerin 24'ünde (%72,7) iyot eksikliği tespit edildi, bu hastaların 11'ini (%45,8) geçici KH'li hastalar oluşturuyordu.

Geçici KH'nin görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Bunun başlıca nedeni ülkelerin iyot durumlarındaki farktır. İyot eksikliği dışında, gebelik (ileri anne yaşı ve ikiz gebelik) ve doğum özellikleri geçici KH sıklığına etki eden faktörler arasında yer alır (6). Amerika'da, KH'li bebeklerin arasında geçici KH oranı, %25 olarak bildirilmiştir (27). Avrupa'dan yayımlanan bir çalışmada 882.575 bebeğin dahil olduğu yenidoğan taramasından yakalanan ve tiroid bezi normal anatomik yerinde olan 79 hasta değerlendirmiştir. Tedavisi kesilen 79 hastanın 30'u (%38) geçici KH tanısı almıştır (89). Literatürde, kalıcı ve geçici KH'li bebeklerin tanıdaki hormon düzeyleri arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Bekhit ve Yousef (5), 2013 yılında Mısır'dan yayımladıkları çalışmalarında, 248 primer KH'li bebeği incelemişlerdir. Geçici KH'li bebeklerde, kalıcı KH'li bebeklere göre tanıdaki serum TSH düzeyleri daha düşük bulunmuş, tanıdaki hormon ölçümlerinin geçici ve kalıcı KH ayrımında prediktif olabileceği öne sürülmüştür. Steven J. Korzeniewski ve arkadaşları ise Amerika'dan yayımladıkları geriye dönük incelemelerinde, geçici ve kalıcı KH'li bebekler karşılaştırıldığında, tanıdaki serum TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır (27). İki çalışmada da geçici KH'li bebeklerde altta yatan etyolojiyi aydınlayabilecek incelemeler (idrara iyot ölçümü, serum TSH reseptör antikoru tayini gibi) yapılmamıştı. Bu nedenle iki çalışma arasındaki farkı aydınlatılabilmek güçtür. Bu çalışmada, geçici KH'li bebekler ile kalıcı KH'li ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili bebeklerin, tanıdaki hormon düzeyleri karşılaştırıldı. Geçici KH'li ve subklinik hipotiroidili bebeklerin tedavi başlangıç sT4 düzeyleri daha yüksek, TSH düzeyleri daha düşük bulundu. Geçici KH'li ve subklinik hipotiroidili bebeklerin büyük çoğunluğuna 10 mcg/kg/günün altında tedavi başlanmıştı. Tedavi başlama dozu farklı olsa da kalıcı KH'li, geçici KH'li ve

subklinik hipotiroidili bebekler benzer günlerde, ortanca 16-19 gün arasında hedeflenen hormon düzeyine erişmişlerdi. Düşük doz tedaviyle hedeflenen hormon düzeylerine erişildiği için, bu bebeklere yüksek doz tedavi seçilirse bebeklerde iatrojenik hipertiroidi görülme riskinin artacağı düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %43,7'sini, tanıdaki serum sT4 düzeyleri normal, serum TSH düzeyleri yüksek olan 31 hipertirotropinemili hasta oluşturuyordu. 31 hastanın, 20'si geçici KH, 7'si nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi, 4'ü kalıcı KH idi. Yenidoğan döneminde hipertirotropinemili bebeklere tedavi başlanması tartışmalıdır. Bu bebekleri, sadece serum tiroid hormon ölçümleri ile takip etmeyi öneren ve zaman içinde serum TSH düzeylerinin normale geleceğini söyleyen klinisyenler olduğu gibi, tedavi başlanmasını önerenler de vardır (36). Amerika'dan yayımlanan çalışmada, 14 hipertirotropinemili hastaya Na-L tiroksin tedavisi başlanmış, üç yıl sonunda 13 hastada tedaviye ara verilmiş ve tiroid hormon düzeyleri incelenmiştir. Bir hasta, ardışık serum T4 ve TSH düzeyleri normal aralıkta seyrettiği için, geçici hipotiroidi tanısı almıştır. İki hastaya, serum T4 düzeyleri düşük, TSH düzeyleri yüksek ölçüldüğü için ve on hastaya ise serum T4 düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek ölçüldüğü için Na-L tiroksin tedavisi tekrar başlanmıştır (49). Çalışmamızda hipertirotropinemili hastalar arasında, geçici KH'li hasta oranı (%64,5) yüksektir. Bu iyot eksikliği görülen bir toplum olmamıza bağlandı. Çalışmaya dahil edilen 7 nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastanın ise tiroid dishormonogenezinin hafif formu veya izole hipertirotropinemi olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada hastalar, hastalık şiddetine göre değerlendirildi. Tanıdaki serum sT4 düzeyi 4 pmol/L 'nin altında olan hastalar ağır, 4,1-8 pmol/L olanlar orta, 8,1-12 pmol/L olanlar hafif şiddetli KH grubunda incelendi. Hastaların 38'i (%53,5) hafif, 13'ü (%18,3) orta, 20'si (%28,2) ağır KH grubuna dahildi. Erken tanı ve tedaviye rağmen, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, KH'li çocukların nörogelişimsel testlerde daha düşük puanlar aldığı görülmüştür ve bu düşüklük ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. İngiltere'den yayımlanan bir çalışmada, KH taraması ile ortanca 17 günlük iken yakalanan 361 hastaya beş yaşında iken IQ testi yapılmıştır. Tanı anındaki serum T4 düzeylerine göre hastalar hafif ve ağır KH olarak ikiye ayrılmıştır. Hastalık şiddeti ve IQ puanları arasındaki ilişki incelenmiştir

(61). Ağır KH'li hastaların IQ puanlarının, hafif KH'li hastalara göre, ortalama 10.3 puan daha düşük olduğu bulunmuştur. Ağır ve hafif şiddetli KH'li çocuklar arasındaki bu IQ farkı, prenatal dönemde hipotiroidiye maruz kalmalarına bağlanmıştır. Anneden geçen tiroid hormonlarının bazı ağır KH'li hastalarda, fetal gereksinimi yeteri kadar karşılayamadığı düşünülmüştür (61).

Bu çalışmada bebeklere KH tanısı, konma ve tedavi başlanma yaşı, ortanca 19 (4-94) gündü. Ulusal ve bölgesel yenidoğan KH taramaları incelendiğinde, bebeklerin tanı alma yaşı yaklaşık 10-33 gün arasında farklılık göstermektedir. Avustralya'dan 2001 yılında yayımlanan ve 20 yıllık tarama sonuçlarını bildiren çalışmada bebeklerin tanı alma yaşı ortanca 13 (1-370) gündü (90). İtalya'dan yayımlanan başka bir çalışmada ise bebekler ortalama 28 günde tanı almıştı (63). Erken tanı ve tedavi ile nörogelişimsel sonuç arasındaki ilişki literatürde incelenmiş ve erken tedavinin nörogelişimsel sonuçlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (63,67).

Bu çalışmada hastalar, tedavi başlama kararı verilene dek tekrarlanan tiroid hormon incelemelerinin sayısı yönünden değerlendirildi. Literatürde bu sayı ve altta yatan etyoloji ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda kalıcı KH'li bebeklerde ortanca bir kez, geçici KH'li bebeklerde ortanca iki kez, nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili bebeklerde ortanca üç kez hormon incelemesi yapıp tedavi başlanmıştı. Bu fark, tanıdaki serum T4 düzeyleri hafif düşük veya normal, serum TSH düzeyleri yüksek olan, geçici ve subklinik KH'li bebeklerde, tedavi başlama kararının ardışık birkaç ölçüm sonrası ve kalıcı KH'lere göre daha zor verildiğini düşündürdü. Bu durum hastaların tedavi başlama yaşının dağılımına da etki etmişti. Kalıcı KH'li bebeklere ortanca 17, geçici KH'li bebeklere 19, subklinik hipotiroidili bebeklere ise ortanca 42 günde tanı konup, tedavi başlanmıştı.

Hafif, orta, ağır KH'li bebeklerde, tedavi başlangıç Na-L tiroksin dozu sırası ile ortalama $6,22 \pm 3,17$; $9,94 \pm 2,32$; $10,45 \pm 2,37$ mcg/kg/gün idi. Hafif KH'li hastalara, orta ve ağır KH'li hastalara göre daha düşük Na-L tiroksin dozunun başlandığı görüldü. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortanca 18, 14, 16 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısında (>17 pmol/L) ölçülmüştü. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortanca 18, 16,30 günde serum TSH düzeyleri 10 mIU/L'nin altında ölçülmüştü. Hafif, orta ve ağır KH'li hastalar kendi

aralarında karşılaştırıldığında, tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından anlamlı fark yoktu. Hedeflenen hormon düzeyinin zaman kaybetmeden sağlanması için tüm hastalara yüksek doz Na-L tiroksin başlanması gerektiği görüldü. Hafif ve orta KH'li bebeklerde düşük dozlarla da tedavi hedefine kısa zamanda ulaşıldığı bulundu. Bu nedenle hafif ve orta şiddetli KH'li bebeklere yüksek doz başlangıç tedavisi seçilirse, iatrojenik hipertiroidi görülme riskinin artacağı düşünülürdü. Hafif KH'li hastalara 6-8 mcg/kg/gün, orta KH'li hastalara 8-10 mcg/kg/gün, ağır KH'li hastalara 10 mcg/kg/gün ve üstündeki dozlarda Na-L tiroksin başlanması önerildi. Ağır KH'li hastaların, serum TSH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif ve orta gruba göre daha geç düştüğü görüldü. Bu durumun fetal dönemde hipotiroidi nedeni ile hipotalamo-hipofiz-tiroid bezi aksının normal gelişmemesinden kaynaklandığı ve tiroksinin TSH üzerindeki negatif geri beslemesinin (*feedback*) yeterli olmadığı düşünülürdü. Hipotalamo-hipofiz-tiroid bezi aksındaki bozukluğun postnatal dönemde de sürmesi ve TSH'nın baskılanması için gereken eşik T4 düzeyinin yüksek olması ile açıklandı (70).

Bu çalışmaya dahil edilen hastalardan 23'üne yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi başlanmıştı. Yüksek doz tedavi başlanmış hastalarda tanı anında serum sT4 düzeyleri, düşük doz başlanmışlara göre düşüktü ve serum TSH düzeyleri ise daha yüksekti. Yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi ile KH'li bebeklerde istenen hormon seviyelerine kısa zamanda ulaşıldığına ve bu bebeklerin çocukluk döneminde nörogelişimsel testlerden düşük doz tedavi başlananlara göre daha yüksek puanlar aldığına dair çalışmalar mevcuttur (67,69). Fakat yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi başlanmış bebeklerde, serum T4 düzeylerinin normalin üst sınırlarında seyrettiği (64) ve bu nedenle iatrojenik hipertiroidinin görülebileceği bildirilmiştir. Yüksek doz tedavi başlanan hastalarda iatrojenik hipertiroidiye bağlı olarak anksiyete, sosyal geriçekilme, konsantrasyonda zayıflık gibi davranış problemlerinin görülme olasılığının arttığı bulunmuştur (74,79). Bu yan etkilerden korunmak için düşük doz Na-L tiroksin tedavisi önerilmiş, düşük doz tedavi ile hastaların iatrojenik hipertiroididen korunduğu ve dört hafta içinde ötiroidinin sağlandığı bildirilmiştir (71,72). Bu çalışmada yüksek doz Na-L tiroksin başlanan hastalarda ortanca 14 günde, düşük doz başlananlarda ortanca 18 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Yüksek doz ve düşük doz tedavi

başlanan hastaların serum TSH düzeyinin 10 mIU/L'nin altına düşme süresi her iki grup için ortanca 18 gündü. Tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından yüksek doz ve düşük doz tedavi başlanan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Yüksek doz ve düşük doz başlangıç Na-L tiroksin tedavisi seçilmiş çocuklarda hedeflenen hormon düzeyine benzer zamanlarda ulaşılmıştı. Bu nedenle tanıdaki hormon düzeylerine göre titre edilerek, seçilmiş hastalara yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi başlanması önerildi.

Hastaların tedavi başlandıktan sonra, serum sT4 düzeylerinin normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkma süresi ortanca 16 gün ve serum TSH düzeylerinin 10 mIU/L altına inme süresi ortanca 18 gün olarak bulundu. Çalışmalarda, tedavi başlandıktan sonra serum T4 düzeylerinin normal aralığa gelme süresi ile nörogelişimsel sonuç arasındaki ilişki incelenmiştir. Selva ve arkadaşları (69), tedavi başlandıktan iki hafta sonra tiroid hormon düzeyleri normal aralıkta ölçülen KH'li bebekler ile bu sürenin iki haftadan uzun sürdüğü KH'li bebekleri karşılaştırmıştır. Çocukluk çağına geldiklerinde yapılan kognitif değerlendirmede, tedavi başlandıktan iki hafta sonra tiroid hormonları normal aralıkta ölçülen hastaların nörogelişimsel testlerden daha yüksek puan aldığı görülmüştür. Bizim hastalarımızda yaklaşık iki hafta içinde tedavi hedeflerine ulaşılmıştı. Bu hastalara, nörogelişimsel değerlendirme ile ilgili testler yapılmamıştı.

Bu çalışmada, ilk kontrole çağırılma zamanı ortanca 16 (1-38) gündü. Literatürdeki geriye dönük incelemelerde, tedavi başlandıktan sonra ilk kontrol tarihinin üç gün ile dört hafta arasında değiştiği görüldü (63,71,91). Amerikan Pediatri Akademisi tedavi başlandıktan iki hafta sonra, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği ise tedavi başlandıktan bir veya iki hafta sonra kontrol önermiştir. Çalışmamızda ilk kontrole çağırılan günde, hastaların %83,8'inin serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Başka bir deyişle, bu hastalar daha önceki günlerde hedeflenen hormon düzeyine erişmiş olabilirler ama çalışmamız geriye dönük olduğu için ve daha erken kontrole çağırılmadıkları için o günü tespit etme olanağımız olmadı. Hastaların ilk kontrol zamanının, hedefe ulaşılan gün üzerinde etkisi olduğu düşünüldü ve aralarında doğrusal bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($r:0,751$) ($p<0,001$).

Sonuç olarak KH tanısı alan tüm hastalara, klinik klavuzlarda önerildiği gibi yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi gerekmediği görüldü. Özellikle geçici hipotiroidi sıklığı yüksek toplumlarda KH'nin hafif formları da sık görüldüğü için bu tür hastalarda daha düşük Na-L tiroksin dozları ile yeterli tiroid hormon düzeylerinin sağlanabileceği düşünüldü. Bu çalışmanın sonuçları hafif KH'li (sT4 düzeyi 8,1-12 pmol/L arasında) hastalara 6-8 mcg/kg/gün, orta KH'li (sT4 düzeyi 4,1-8 pmol/L arasında) hastalara 8-10 mcg/kg/gün, ağır KH'li (sT4 < 4 pmol/L) hastalara ise 10 mcg/kg/gün ve üstündeki dozlarda Na-L tiroksinin yeterli olduğunu ve tedavinin başlangıçtaki hormon düzeylerine göre titre edilebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların, 33'ü (%46,4) kalıcı KH'li, 31'i (%43,7) geçici KH'li idi. Yedi (%9,9) hasta nedeni belirsiz subklinik hipotiroidi grubuna dahildi.
2. Çalışmaya alınan hastaların 38'i (%53,5) hafif KH (sT4 8,1-12 pmol/L arasında), 13'ü (%18,3) orta KH (sT4 4,1-8 pmol/L arasında), 20'si (%28,2) ağır KH (sT4 <4 pmol/L) grubuna dahildi.
3. Bu çalışmada taramadan yakalanan hastalarda tanıda hipotiroidi semptomu görülme oranı yüksekti (%33,3).
4. Bu çalışmada, KH tanısı konma ve tedavi başlanma yaşı ortanca 19 gündü.
5. Hastalar, tedavi başlama kararı verilene dek tekrarlanan tiroid hormon incelemesi sayısı açısından karşılaştırıldığında hafif KH'de, ağır ve orta KH'ye göre daha çok kez inceleme yapıldığı tespit edildi.
6. Geçici KH'li ve nedeni belirsiz subklinik hipotiroidili hastalarda, kalıcı KH'li hastalara göre, Na-L tiroksin dozunun daha düşük başlandığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı
7. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda başlangıç Na-L tiroksin dozu sırası ile ortalama $6,22 \pm 3,17$; $9,94 \pm 2,32$; $10,45 \pm 2,37$ mcg/kg/gün idi. Hafif KH'li hastalarda, orta ve ağır KH'li hastalara göre, Na-L tiroksin dozunun daha düşük başlandığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
8. Hastaların serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) ortanca 16 günde çıkmıştı ve serum TSH düzeyleri 10 mIU/L 'nin altına ortanca 18 günde inmişti.
9. Hastalarda, tedavi başlanan günden sonraki poliklinik kontrollerinde hedeflenen serum sT4 düzeyine, normal aralığın üst yarısına ulaşılma oranı incelendi. Hastaların 57'sinde (%83,8) ilk kontrolde, serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) ulaşmıştı.

10. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortanca 18, 14,16 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Hafif, orta, ağır KH'li hastalarda sırası ile ortanca 18, 16,30 günde serum TSH düzeyleri 10 mIU/L'nin altında ölçülmüştü. Hafif, orta ve ağır KH'li hastalarda tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.
11. Kalıcı KH'li, geçici KH'li ve subklinik hipotiroidili bebeklerde sırası ile ortanca 16, 16, 19 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Kalıcı KH'li, geçici KH'li ve subklinik hipotiroidili bebeklerde sırası ile ortanca 19, 16, 19 günde serum TSH düzeyleri 10 mIU/L'nin altına inmişti. Üç tanı grubu arasında tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü
12. Hastalar, Na-L tiroksin dozuna göre, düşük doz tedavi başlanan hastalar ve yüksek doz tedavi başlanan hastalar olarak ikiye ayrıldı. Yüksek doz tedavi başlananlarda ortanca 14 günde, düşük doz tedavi başlananlarda ortanca 18 günde serum sT4 düzeyleri normal aralığın üst yarısına (>17 pmol/L) çıkmıştı. Yüksek doz ve düşük doz tedavi başlanan hastaların serum TSH düzeyininin 10 mIU/L'nin altına düşme süresi her iki grup için ortanca 18 gündü. Tedavi hedeflerine ulaşılma zamanı açısından yüksek doz ve düşük doz tedavi başlanan hastalar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.
13. KH tanısı alan tüm hastalara, klinik klavuzlarda önerildiği gibi yüksek doz Na-L tiroksin tedavisi gerekmediği görüldü
14. Bu çalışmada, hafif KH'li (sT4 8,1-12 pmol/L) hastalara 6-8 mcg/kg/gün, orta KH'li (sT4 4,1-8 pmol/L) hastalara 8-10 mcg/kg/gün, ağır KH'li (sT4<4 pmol/L) hastalara 10 mcg/kg/gün ve üstündeki dozlarda Na-L tiroksin başlanması önerilmektedir.
15. Optimal başlangıç dozlarınınin tesoit için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. LaFranchi, S.H. (2011) Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (10) , 2959-2967.
2. Chen, C.Y., Lee, K.T., Lee, C.T., Lai, W.T.,Huang, Y.B. (2013) Epidemiology and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in an Asian population: a nationwide population-based study. *J Epidemiol*, 23 (2) , 85-94.
3. Rastogi, M.V.,LaFranchi, S.H. (2010) Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 17.
4. Olney, R.S., Grosse, S.D.,Vogt, R.F., Jr. (2010) Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics*, 125 Suppl 2, S31-36.
5. Bekhit, O.E.,Yousef, R.M. (2013) Permanent and transient congenital hypothyroidism in fayoum, egypt: a descriptive retrospective study. *PLoS One*, 8 (6) , e68048.
6. Hinton, C.F., Harris, K.B., Borgfeld, L., Drummond-Borg, M., Eaton, R., Lorey, F. ve diğeri. (2010) Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*, 125 Suppl 2, S37-47.
7. Kurinczuk, J.J., Bower, C., Lewis, B.,Byrne, G. (2002) Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health*, 38 (2) , 187-191.
8. Yordam, N., Calikoglu, A.S., Hatun, S., Kandemir, N., Oguz, H., Tezic, T. ve diğeri. (1995) Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr*, 154 (8) , 614-616.
9. Jacobsen, B.B.,Brandt, N.J. (1981) Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child*, 56 (2) , 134-136.
- 10.Osborn M. Lucy, D.G.T., First R. Lewis,Zenel A. Joseph. (2007) . *Pediatric* [Elektronik Sürüm]. Güneş Kitapevi.
- 11.Gillam, M.P.,Kopp, P. (2001) Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr*, 13 (4) , 358-363.
- 12.Donaldson, M.,Jones, J. (2013) Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1, 13-22.

13. Buckland, R.W., Pedley, J. (2000) Lingual thyroid--a threat to the airway. *Anaesthesia*, 55 (11) , 1103-1105.
14. Amani Mel, A., Benabadji, N., Benzian, Z., Amani, S. (2012) Ectopic lingual thyroid. *Indian J Nucl Med*, 27 (2) , 124-126.
15. Ibrahim, N.A., Fadeyibi, I.O. (2011) Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones (Athens)* , 10 (4) , 261-269.
16. Cangul, H., Aycan, Z., Saglam, H., Forman, J.R., Cetinkaya, S., Tarim, O. ve diğeri. (2012) TSHR is the main causative locus in autosomal recessively inherited thyroid dysgenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25 (5-6) , 419-426.
17. Kumar, P.G., Anand, S.S., Sood, V., Kotwal, N. (2005) Thyroid dysmorphogenesis. *Indian Pediatr*, 42 (12) , 1233-1235.
18. Gruters, A., Biebermann, H., Krude, H. (2003) Neonatal thyroid disorders. *Horm Res*, 59 Suppl 1, 24-29.
19. Neyzi O., E.T. (2010) . Pediyatri [Elektronik Sürüm]. Nobel Tıp kitabevi.
20. Gillam, M.P., Kopp, P. (2001) Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr*, 13 (4) , 364-372.
21. Delbert A. Fisher, A.G. (2008) . Pediatric Endocrinology [Elektronik Sürüm]. Saunders.
22. Ieiri, T. (1994) [Thyroglobulin (Tg) gene and familial Tg synthesis defect]. *Nihon Rinsho*, 52 (4) , 869-874.
23. Burniat, A., Pirson, I., Vilain, C., Kulik, W., Afink, G., Moreno-Reyes, R. ve diğeri. (2012) Iodotyrosine deiodinase defect identified via genome-wide approach. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (7) , E1276-1283.
24. Krause, K., Karger, S., Gimm, O., Sheu, S.Y., Dralle, H., Tannapfel, A. ve diğeri. (2007) Characterisation of DEHAL1 expression in thyroid pathologies. *Eur J Endocrinol*, 156 (3) , 295-301.
25. American Academy of P., Rose, S.R., Section on, E., Committee on Genetics, A.T.A., Brown, R.S., Public Health Committee, L.W.P.E.S. ve diğeri. (2006) Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 117 (6) , 2290-2303.

26. Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P., Leger, J. (2005) Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical Endocrinology*, 62 (4) , 444-448.
27. Korzeniewski, S.J., Grigorescu, V., Kleyn, M., Young, W.I., Birbeck, G., Todem, D. ve diğeri. (2013) Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr*, 162 (1) , 177-182.
28. Delange, F. (2002) Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 Suppl 2, S404-416.
29. Parks, J.S., Lin, M., Grosse, S.D., Hinton, C.F., Drummond-Borg, M., Borgfeld, L. ve diğeri. (2010) The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 125 Suppl 2, S54-63.
30. Delange, F. (1995) Iodine deficiency in Europe. *Cas Lek Cesk*, 134 (2) , 35-43.
31. Yordam, N., Ozon, A., Alikasifoglu, A., Ozgen, A., Ceren, N., Zafer, Y. ve diğeri. (1999) Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr*, 158 (6) , 501-505.
32. Erdogan, M.F., Agbaht, K., Altunsu, T., Ozbas, S., Yucesan, F., Tezel, B. ve diğeri. (2009) Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest*, 32 (7) , 617-622.
33. Bhavani, N. (2011) Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*, 15 (Suppl 2) , S117-120.
34. Brown, R.S., Bellisario, R.L., Botero, D., Fournier, L., Abrams, C.A., Cowger, M.L. ve diğeri. (1996) Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (3) , 1147-1151.
35. Chanoine, J.P., Boulvain, M., Bourdoux, P., Pardou, A., Van Thi, H.V., Ermans, A.M. ve diğeri. (1988) Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child*, 63 (10) , 1207-1210.
36. Zung, A., Tenenbaum-Rakover, Y., Barkan, S., Hanukoglu, A., HersHKovitz, E., Pinhas-Hamiel, O. ve diğeri. (2010) Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 72 (2) , 264-271.
37. Leonardi, D., Polizzotti, N., Carta, A., Gelsomino, R., Sava, L., Vigneri, R. ve diğeri. (2008) Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (7) , 2679-2685.

- 38.Sahai, I.,Marsden, D. (2009) Newborn screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 46 (2) , 55-82.
- 39.Brimblecombe, F.S., Blainey, J.D., Stoneman, M.E.,Wood, B.S. (1961) Dietary and Biochemical Control of Phenylketonuria. *Br Med J*, 2 (5255) , 793-798.
- 40.Wilson, J.M. (1968) The evaluation of the worth of early disease detection. *J R Coll Gen Pract*, 16 Suppl 2, 48-57.
- 41.Klein AH, M.S., Kenny FM. (1972) Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr.*, 81 (5) , 912-915.
- 42.Alm, J., Larsson, A.,Zetterstrom, R. (1978) Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand*, 67 (1) , 1-3.
- 43.Dussault, J.H., Coulombe, P., Laberge, C., Letarte, J., Guyda, H.,Khoury, K. (1975) Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*, 86 (5) , 670-674.
- 44.LaFranchi, S.H., Hanna, C.E., Krainz, P.L., Skeels, M.R., Miyahira, R.S.,Sesser, D.E. (1985) Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*, 76 (5) , 734-740.
- 45.Buyukgebiz, A. (2006) Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19 (11) , 1291-1298.
- 46.van Tijn, D.A., de Vijlder, J.J., Verbeeten, B., Jr., Verkerk, P.H.,Vulsma, T. (2005) Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (6) , 3350-3359.
- 47.Azizi, F., Afkhami, M., Sarshar, A.,Nafarabadi, M. (2001) Effects of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J Vitam Nutr Res*, 71 (1) , 70-73.
- 48.Calaciura, F., Mendorla, G., Distefano, M., Castorina, S., Fazio, T., Motta, R.M. ve diğ erleri. (1995) Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 43 (4) , 473-477.
- 49.Daliva, A.L., Linder, B., DiMartino-Nardi, J.,Saenger, P. (2000) Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 136 (1) , 53-56.
- 50.Carrascosa, A., Ruiz-Cuevas, P., Potau, N., Almar, J., Salcedo, S., Clemente, M. ve diğ erleri. (2004) Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-

- five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid*, 14 (6) , 435-442.
51. Rapaport, R., Rose, S.R., Freemark, M. (2001) Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr*, 139 (2) , 182-188.
52. Schoen, E.J., Clapp, W., To, T.T., Fireman, B.H. (2004) The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 114 (6) , e683-688.
53. Chaudhary, V., Bano, S. (2013) Thyroid ultrasound. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (2) , 219-227.
54. Supakul, N., Delaney, L.R., Siddiqui, A.R., Jennings, S.G., Eugster, E.A., Karmazyn, B. (2012) Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. *AJR Am J Roentgenol*, 199 (3) , W360-366.
55. Zimmermann, M.B. (2009) Iodine deficiency. *Endocr Rev*, 30 (4) , 376-408.
56. Gons, M.H., Kok, J.H., Tegelaers, W.H., de Vijlder, J.J. (1983) Concentration of plasma thyroglobulin and urinary excretion of iodinated material in the diagnosis of thyroid disorders in congenital hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* , 104 (1) , 27-34.
57. Hrytsiuk, I., Gilbert, R., Logan, S., Pindoria, S., Brook, C.G. (2002) Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156 (5) , 485-491.
58. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. (1999) *Horm Res*, 52 (1) , 49-52.
59. Williams, G.R. (2008) Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*, 20 (6) , 784-794.
60. Rovet, J., Ehrlich, R., Sorbara, D. (1987) Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr*, 110 (5) , 700-704.
61. Tillotson, S.L., Fuggle, P.W., Smith, I., Ades, A.E., Grant, D.B. (1994) Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ*, 309 (6952) , 440-445.
62. Hanukoglu, A., Perlman, K., Shamis, I., Brnjac, L., Rovet, J., Daneman, D. (2001) Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (1) , 186-191.

- 63.Salerno, M., Militerni, R., Bravaccio, C., Micillo, M., Capalbo, D., Di, M.S. ve diğerleri. (2002) Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*, 12 (1) , 45-52.
- 64.Dubuis, J.M., Glorieux, J., Richer, F., Deal, C.L., Dussault, J.H.,Van Vliet, G. (1996) Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (1) , 222-227.
- 65.Heyerdahl, S.,Oerbeck, B. (2003) Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*, 13 (11) , 1029-1038.
- 66.Klein, A.H., Meltzer, S.,Kenny, F.M. (1972) Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*, 81 (5) , 912-915.
- 67.Bongers-Schokking, J.J.,de Muinck Keizer-Schrama, S.M. (2005) Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 147 (6) , 768-774.
- 68.Selva, K.A., Mandel, S.H., Rien, L., Sesser, D., Miyahira, R., Skeels, M. ve diğerleri. (2002) Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 141 (6) , 786-792.
- 69.Selva, K.A., Harper, A., Downs, A., Blasco, P.A.,Lafranchi, S.H. (2005) Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*, 147 (6) , 775-780.
- 70.Germak, J.A.,Foley, T.P., Jr. (1990) Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 117 (2 Pt 1) , 211-219.
- 71.Zhao, Z.Y., Yang, R.W., Liang, L., Chen, H.Y., Chen, X.X.,Yang, R.L. (2005) [Low initial dose of levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 34 (3) , 267-270.
- 72.Campos, S.P., Sandberg, D.E., Barrick, C., Voorhess, M.L.,MacGillivray, M.H. (1995) Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* , 34 (10) , 514-520.
- 73.Rovet, J.F. (1999) Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*, 9 (7) , 741-748.
- 74.Rovet, J.F., Ehrlich, R.M.,Sorbara, D.L. (1989) Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr*, 114 (1) , 63-68.

- 75.Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. (1984) *J Pediatr*, 104 (4) , 539-544.
- 76.Kreisner, E., Schermann, L., Camargo-Neto, E.,Gross, J.L. (2004) Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 60 (2) , 250-255.
- 77.Mathai, S., Cutfield, W.S., Gunn, A.J., Webster, D., Jefferies, C., Robinson, E. ve diğ erleri. (2008) A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 69 (1) , 142-147.
- 78.Rovet, J.,Daneman, D. (2003) Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs*, 5 (3) , 141-149.
- 79.Rovet, J.F.,Ehrlich, R.M. (1995) Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 126 (3) , 380-386.
- 80.Rovet, J.,Alvarez, M. (1996) Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9 (1) , 63-66.
- 81.Devos, H., Rodd, C., Gagne, N., Laframboise, R.,Van Vliet, G. (1999) A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (7) , 2502-2506.
- 82.Roberts, H.E., Moore, C.A., Fernhoff, P.M., Brown, A.L.,Khoury, M.J. (1997) Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet*, 71 (1) , 29-32.
- 83.Fort, P., Lifshitz, F., Bellisario, R., Davis, J., Lanes, R., Pugliese, M. ve diğ erleri. (1984) Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*, 104 (4) , 545-549.
- 84.King, K., O'Gorman, C.,Gallagher, S. (2013) Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*.
- 85.van Trotsenburg, A.S., Vulsma, T., van Rozenburg-Marres, S.L., van Baar, A.L., Ridder, J.C., Heymans, H.S. ve diğ erleri. (2005) The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (6) , 3304-3311.
- 86.Grant, D.B., Smith, I., Fuggle, P.W., Tokar, S.,Chapple, J. (1992) Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*, 67 (1) , 87-90.

- 87.Kislal, F., Cetinkaya, S., Dilmen, U., Yasar, H.,Tezic, T. (2010) Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*, 52 (5) , 762-768.
- 88.Sack, J., Kletter, G., Amado, O.,Akstein, E. (1985) Screening for neonatal hypothyroidism in Israel during a 4-year period. *Isr J Med Sci*, 21 (6) , 485-489.
- 89.Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P.,Leger, J. (2005) Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 62 (4) , 444-448.
- 90.Connelly, J.F., Rickards, A.L., Coakley, J.C., Price, G.J., Francis, I., Mathur, K.S. ve diğeri. (2001) Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14 (9), 1611-1634.
- 91.Bongers-Schokking, J.J., Koot, H.M., Wiersma, D., Verkerk, P.H.,de Muinck Keizer-Schrama, S.M. (2000) Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 136 (3) , 292-297.