

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ
TARAMASINDA TSH, SERBEST T3 ve SERBEST
T4'ÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. RAİF KONAKCI

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. TOLGA ALTUĞ ŞEN

AFYONKARAHİSAR
2007

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ	1
II - GENEL BİLGİLER	2
2. 1. TİROİD GELİŞİMİ ve FİZYOLOJİSİ	2
2. 1. 1. Fetal Gelişim	2
2. 1. 2. Tiroid Fizyolojisi	2
2. 1. 3. Fetus ve Yenidoğanda Tiroid	4
2. 1. 4. Tiroidin Düzenlenmesi	5
2. 2. TİROİD BEZİ ÇALIŞMALARI	5
2. 2. 1. Serum Tiroid Hormonları	5
2. 2. 2. Serum Tiroksin Bağlayan Globülin	6
2. 2. 3. Radyonüklit Çalışmalar	6
2. 2. 4. Tiroid Ultrasonografisi	6
2. 3. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ	7
2. 3. 1. Epidemiyoloji	7
2. 3. 2. Etiyoloji	7
2. 3. 2. 1. Tiroid Disgenezisi	7
2. 3. 2. 2. Tiroksinin Hatalı Sentezi	7
2. 3. 2. 3. İyot Transport Bozukluğu	7
2. 3. 2. 4. Organifikasyon ve Birleşmede Tiroid Peroksidaz Hataları	8
2. 3. 2. 5. Tiroglobülin Sentez Hataları	8
2. 3. 2. 6. Deiyodinasyon Hataları	8
2. 3. 2. 7. Tirotropin Reseptörlerini Bloke Eden Antikorlar	8
2. 3. 2. 8. Radyoaktif İyot Alımı	9
2. 3. 2. 9. TSH Yetmezliği	9
2. 3. 2. 10. Tirotropin Hormon Cevapsızlığı	9
2. 3. 2. 11. Tirotropin Salgılatıcı Hormon Anormallığı	9
2. 3. 2. 12. Tiroid Hormon Cevapsızlığı	9

2. 3. 2. 13. İyot Maruziyeti	10
2. 3. 2. 14. Endemik Guatr-İyot Eksikliği	10
2. 3. 3. Erken Doğan Bebeklerde Tiroid Fonksiyonları	11
2. 3. 4. Klinik	11
2. 3. 5. Laboratuar Bulguları ve Yenidoğan Doğumsal Hipotiroidi Tarama Testleri	12
2. 3. 6. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama	14
2. 3. 6. 1. Düşük T4 ve Yüksek TSH Değerleri	14
2. 3. 6. 2. Normal T4 ve Yüksek TSH Değerleri	14
2. 3. 6. 3. Düşük T4 ve Normal TSH Değerleri	14
2. 3. 6. 4. Düşük T4 ve Gecikmiş TSH Yüksekliği	14
2. 3. 7. Tedavi ve Takip	15
2. 3. 8. Prognoz	16
III - GEREÇ ve YÖNTEM	19
IV – BULGULAR	20
V – TARTIŞMA	27
VI – ÖZET	39
VII – SUMMARY	41
VIII – KAYNAKLAR	43

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I: Tarama testi sonuçlarına göre tanı ve tedavi yaklaşımları	17
Tablo II: Doğumsal hipotiroidili hastaların takibi	18
Tablo III: Tüm olguların ortalama TSH, ST3, ST4, doğum ağırlığı ve 5. gün vücut ağırlığı	20
Tablo IV: TSH grupları ile Serbest T3 ve Serbest T4 ortalamaları	21
Tablo V: Cinsiyetlere göre ortalama doğum ağırlıkları, ortalama TSH, ortalama ST4 ve ortalama ST3 düzeyleri	24
Tablo VI: Yenidoğan sarılığı ve TSH, ST3, ST4 arasındaki ilişki	25
Tablo VII: Doğum şekline göre ortalama TSH, ST3 ve ST4 değerleri	26

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: TSH grupları ile ST4 düzeyleri arasındaki ilişki	22
Şekil 2: TSH grupları ile ST3 arasındaki ilişki	22
Şekil 3: TSH grupları ile 5. günde tartı farkları arasındaki ilişki	23
Şekil 4: TSH grupları ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki	25

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

- TSH: thyroid stimulating hormone (tiroid uyarıcı hormon)
TSH-R: tiroid uyarıcı hormon reseptörü
T4: tiroksin
T3: triiyodotironin
TTF: tiroid transkripsiyon faktörü
TRH: thyrotropin releasing hormone (tirotropin salgılatıcı hormonu)
THRA: tiroid hormon reseptör alfa
mRNA: mesajcı ribonükleik asit
TBG: tiroksin bağlayıcı globülin
ST3: serbest T3
ST4: serbest T4
TT4: total T4
TT3: total T3
I-123: iyot123
99mTc: teknesyum 99m perteknetat
I-131: iyot 131
C/S: cesarian-sectio (sezaryen)
IgG: immüngloblülün G
L-T4: levotiroksin
H2O2: hidrojen peroksid
TPO: tiroid peroksidaz
TRBAb: tiroid reseptörlerini bloke eden antikorlar
IQ: intelligence quantity (zeka oranı)

I- GİRİŞ

Doğumsal hipotiroidi tanı konulduğu zaman komplikasyonlarının önüne geçilebildiği bir hastalıktır. Doğumsal hipotiroidinin semptomlarının ortaya çıkması ve fark edilmesi birkaç ay gibi geç bir zaman dilimi içerisinde olabilmektedir. Ancak tanının ve tedavinin gecikmesi nedeniyle hastada nöromotor gelişme geriliği ön planda olmak üzere komplikasyonlar kalıcı olabilmektedir. Erken tanı ile komplikasyonlarının önüne geçilebilen bu hastalığın yenidoğanda tanınması için dünyada çeşitli tarama testleri geliştirilmiştir. Tiroid bezinin yenidoğanda adaptasyonu nedeniyle ilk günlerde geçici olarak hipotiroidi ile uyumlu bulgular ortaya çıkabildiğinden tarama testleri için en uygun zaman 5. gün olarak tespit edilmiştir. Tarama testleri için bazı ülkelerde tiroid uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone-TSH) düzeyleri, bazılarında ise tiroksin (thyroxin-T4) düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak sadece TSH'nin kullanıldığı tarama testlerinde TSH'nin normal seviyelerde olup T4'ün düşük olduğu kompanze edilmemiş hipotiroidi hastaları ve merkezi hipotiroidi hastaları atlanabilmektedir. Aynı şekilde sadece T4 düzeylerinin kullanıldığı tarama testlerinde, T4'ün normal, TSH'nin yüksek olduğu kompanze edilmiş hipotiroidi hastaları da atlanabilmektedir. Çalışmamızda bölgemiz için TSH veya T4 tarama testlerinden hangisinin daha yararlı olduğunun tespit edilmesi planlanmıştır.

II - GENEL BİLGİLER

2. 1. TİROİD GELİŞİMİ ve FİZYOLOJİSİ

2. 1. 1. Fetal Gelişim

Gebeliğin 7. haftasından itibaren fetal tiroidin 2 loblu yapısı farkedilmeye başlar. Karakteristik tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapısı 10. haftada görülmeye başlar. Tiroglobülin sentezi 4. haftada, iyot alımı 8-10. haftada, T4 ve daha az olmakla birlikte triiyodotironin (triiodothyronine-T3) sentezi ve salınımı 12. gebelik haftasında gerçekleşmeye başlar (1). Tiroid bezi yapılaşmasında ve ayrışmasında tiroid transkripsiyon faktörü (thyroid transcription factor 1, TTF-1), TTF-2 ve PAX8 adında 3 transkripsiyon faktörünün varlığı ispat edilmiştir. Bu faktörler tiroglobülin promotorlarına ve tiroid peroksidaz genlerine bağlanarak tiroid hormon yapımını sağlarlar (2, 3). Hipotalamik sinir hücreleri, tirotropin salgılatıcı hormonu (thyrotropin releasing hormone-TRH) 6-8. haftalarda salgılamaya başlar. Hipofizer portal damar sistemi 8-10. haftalarda oluşmaya başlar. TSH salınımı 12. haftada görülmeye başlar. Hipotalamik-hipofizer-tiroid yolağı gebeliğin 2. trimestrinden sonra olgunlaşmaya başlar, ancak tam olgunluğa doğum sonrası 3. ayda ulaşılır. Diğer transkripsiyon faktörü, Pit-1, somatotroplar ve laktotroplar ile birlikte tirotrop hormonların ayrışmasında ve gelişmesinde etkilidir (1).

2. 1. 2. Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezinin ana görevi T3 ve T4 üretmektir. İyot bu üretimde önemli rol oynamaktadır. Önerilen günlük iyot alımı süt çocukları için 90 µg/gün, çocuklar için 120 µg/gün ve erişkinler için 150 µg/günden daha fazladır (4). Tiroid dokusunun iyotu tutma kapasitesi 100:1 gradiyente karşı gerçekleştirilmektedir. Tiroid bezine iyotun alımı, sodyum iyodid simportörü ile gerçekleşmektedir (1).

Hücre içine alınan iyotun tirozin ile etkileşime girebilmesi için önce tiroid peroksidaz ile katalize edilen bir reaksiyon ile okside edilmesi

gerekmektedir. Her bir tirozinin iyotlanması ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. İki diiyodotirozinin molekülü birleşerek T4'ü, bir molekül monoiyodotirozin ile bir ünite diiyodotirozin birleşerek T3'ü oluşturur. Tiroid hormonları tiroid bezinin folikül lümeninde (kolloid) tiroglobülin şeklinde depo edilirler. Tiroglobülin büyük moleküler ağırlıklı globüler bir proteindir, kanda nanogram düzeylerinde bulunmaktadır. T4 ve T3 hormonları, tiroglobülinde proteaz ve peptidaz enzimleri ile serbestleşirler (1).

T3'ün metabolik gücü, T4'ten 3-4 kat daha fazladır. Yetişkinlerde tiroid bezi günde 100 µgr T4 ve 20 µgr T3 üretir. Dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroid tarafından üretilmiştir, kalan kısmı karaciğer, böbrek ve diğer dokularda T4'ün tip I 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile deiyodizasyonu oluşturmaktadır. İyodotironin deiyodinaz enziminin aktif kısmı selenosisteindir. Böylelikle selenyum normal büyüme ve gelişmede dolaylı olarak rol oynamaktadır. Hipofizde ve beyinde T3'ün %80'i bölgesel bir enzim olan tip II 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T4'ten oluşmaktadır. Dolaşımdaki T3 miktarı T4'ün 1/50'si kadar olmasına rağmen fizyolojik olarak aktif olan hormon T3 hormonudur (1).

Tiroid hormonları oksijen tüketimini artırır, protein üretimini uyarır, büyüme ve ayrılaşmayı artırır, karbonhidrat, yağ ve vitamin metabolizmasını etkiler. Serbest T4 hormonu hücre içine girer ve burada deiyodinasyon ile T3 oluşturulur. Hücre içi T3 daha sonra hücre çekirdeğine girer ve tiroid hormon reseptörüne bağlanır. Tiroid hormon reseptörleri, glukokortikoid, östrojen, progesteron, vitamin D ve retinoidin olduğu steroid hormon reseptörü ailesindedir. Dokularda tiroid hormon reseptörünün $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ ve $\beta 2$ izoformu mevcuttur. Beyinde ve hipotalamusta, c-erb protoonkogeni olarak tasarlanan ve günümüzde tiroid hormon reseptör alfa 2 (thyroid receptor alpha 2-THRA2) olarak isimlendirilen bir proteinin ürünü olan $\alpha 2$ tiroid hormon reseptörü tanımlanmıştır. T3'ün bağlanması tiroid hormonu cevabı elementini aktive

eder. Bu aktivasyonla encode olmuş mesajcı ribonükleik asit (messenger ribonucleic acid-mRNA) üretimini ve protein üretimini arttırır (1). Dolaşımdaki T4'ün %70'i tiroksin bağlayıcı globülin (thyroxin binding globulin-TBG)'e bağlanmış şekildedir. Daha az oranda transtiretin adı ile tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile taşınmaktadır. T4'ün sadece %0.03'ü dolaşımda serbest şekilde bulunur (serbest T4). Dolaşımdaki T3'ün yaklaşık %50'si TBG'e, %50'si de albumine bağlı haldedir. Serbest T3 dolaşımdaki T3'ün %0.3'ünü oluşturur. Bir çok klinik durum TBG konsantrasyonunda değişiklik yaptığı için TT4 ve TT3 düzeylerini değerlendirirken hastanın klinik durumu ve TBG düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır (1).

2. 1. 3. Fetus ve Yenidoğanda Tiroid

Tiroid bezi farenks duvarının ortasının kalınlaşarak 4. farengobronşial kesenin kaudal uzamasıyla eşleşmesinden oluşur (5, 6). Fetal gelişimin 10. haftasında tiroid hormon yapımı başlamaktadır (7). Serum TT4 düzeyi ilerleyici şekilde gebeliğin ortasından sonuna kadar 11.5 µgr/dl'ye kadar artış gösterir. TT3 düzeyleri 20. haftadan gebeliğin sonuna kadar ilerleyici bir artış ile 45 ng/dl düzeyine ulaşır. Gebeliğin ortasında yüksek düzeylerde olan "reverse" T3 düzeyleri, gebeliğin sonunda 150 ng/dl'ye kadar geriler. Serum TSH düzeyleri gebeliğin sonuna kadar 10 mU/l'ye kadar yükselir (1). Plasentadan fetüse maternal T4'ün 1/3 - 1/2'si geçer (8). Fetal tiroid hormonlarının yapımından önce maternal T4, fetüsün beyin gelişiminde önemli rol onar (1). Doğumla birlikte TSH'da akut salınım gözlenir. İlk 30 dakikada term yenidoğanlarda 60 mU/l'ye ulaşır. İlk 24 saatte ani, takip eden 5 günde de daha düşük seviyede bir azalma ile 10 mU/ml'ye geriler. TSH'daki ani yükselme TT4'te 4 saatte yaklaşık 16 µg/dl'ye, TT3'te yaklaşık 300 ng/dl'ye kadar ani bir yükselmeye neden olur. T3'teki artış T4'ten dönüşüm ile oluşmaktadır. TT3 düzeyleri 1. haftanın sonunda 200 ng/dl'nin, TT4 düzeyleri de 12 µgr/dl'nin altına geriler. Serum ST3 düzeyleri süt çocukluğu döneminde yaklaşık 540 pg/dl düzeyindeyken

çocukluk döneminde 210-440 pg/dl düzeyine geriler. Maternal T4 miktarı yenidoğanda doğumsal hipotiroidi tanısı için değerleri etkilemez (1).

2. 1. 4. Tiroidin Düzenlenmesi

Tiroid ön hipofizden salgılanan bir glikoprotein olan TSH hormonu ile düzenlenir. Bu hormon tiroid bezinde adenilat siklazı aktive ederek tiroid hormonlarının salgılanmasını sağlar. TSH birbirine nonkovalen bağla bağlı α ve β isimli 2 zincirden oluşmuştur. α zinciri lüteizan hormon, folikül stimulan hormon ve koryonik gonadotropin ile benzerlik gösterir. Her hormonun etki özgünlüğü β zinciri ile gerçekleşmektedir. Hipotalamusta TSH üretimi ve hipofizden salınan TRH'nın uyarısıyla gerçekleşmektedir. Tiroid hormonlarının azaldığı durumlarda TSH ve TRH artar. Dışarıdan alınan tiroid hormonları veya artmış tiroid hormon sentezi ile TSH ve TRH düzeyleri azalmaktadır. Akut hastalıklarda, açlıkta, kronik malnütrisyonunda tiroksin-5'-deiyodinaz enzimi aktivitesinin azalması ile birlikte tiroid dışı dokularda T3 düzeyi düşer. Serbest T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda kalır (1).

2. 2. TİROİD BEZİ ÇALIŞMALARI

2. 2. 1. Serum Tiroid Hormonları

Serumda tüm tiroid hormonları; serbest T3 (ST3), total T3 (T3), serbest T4 (ST4), total T4 (T4) ve diiyodotironin düzeyleri ölçülebilmektedir. Metabolik olarak inaktif olan "reverse" T3 (3,5',3'-triyodotironin) de serumda ölçülebilmektedir. Tiroglobülin tiroid folikül hücrelerinin apikal yüzünden kolloide salgılanan bir glikoprotein dimeridir. Dolaşıma küçük miktarlarda geçebilir. Tiroid karsinomalarında en fazla olmak üzere TSH uyarımı ile, otoimmün tiroidit hastalıklarında ve endemik guatrda serumda tiroglobülin düzeyi artar. TSH'nın baskılandığı durumlarda ve tiroid agenezisi olan yenidoğanlarda tiroglobülin düzeyleri önemli düzeyde düşer veya ölçülemez. (1).

2. 2. 2. Serum Tiroksin Bağlayan Globülin

Tiroid hormonları karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan TBG ile taşınırlar. T4'ün yaklaşık %70'ini, T3'ün %50'sini bağlar. TBG düzeyleri gebelikte, yenidoğanda, östrojen alımında artar, androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler ve L-asparajinaz ile düşer. Bu değişiklikler TBG'nin karaciğerdeki sentezi üzerinden gerçekleşir. TBG düzeylerinde düşme karaciğerde azalmış yapım ile veya doğumsal nefrotik sendrom gibi idrar kaybı ile de oluşabilir (1).

2. 2. 3. Radyonüklit Çalışmalar

Tiroid fonksiyon testlerinin geliştirilmesi ile radyoyodin uptake çalışmaları daha az önemli hale gelmiştir. İyot alımı ve konsantrasyon yeteneği radyoaktif iyot izotoplarının uptake ölçümleri (iyot-123, iyot-131) ile değerlendirilebilmektedir. Teknesyum 99m perteknetat (99mTc) radyoaktif iyota göre 6 saat gibi çok daha kısa yarılanma ömrü ve tiroid dokusunda iyot gibi organifiye edilmemesi nedeniyle çocuklar için daha yardımcı bir radyoizotoptur. Tiroid radyonüklit çalışmaları tiroid agenezi şüphesinde, ektoptik tiroid dokusunun tespiti için ve olası sıcak tiroid nodülleri için yapılabilir. Bu çalışmalar daha az radyasyon özelliği ile 99mTc ile yapılmalıdır. İyot 131 (I-131) ile yapılan çalışmalar tiroid kanseri olduğu bilinen hastalar için önerilmektedir (1).

2. 2. 4. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi ile tiroid bezinin yeri, şekli ve büyüklüğü, varsa nodüllerin solid ya da kistik olup olmadığı gösterilir. Tiroid disgenezisi şüphesi olan süt çocuklarında, ektoptik bezlerde radyonüklit çalışmalar kadar güvenilir değildir. Tiroglossal kanal kisti şüphesinde normal tiroid bezinin durumunu göstermede güvenilir bir yöntemdir. Otoimmün tiroidit olgularında, ultrasonografide heterojen ekojeniteli görünüm mevcuttur. Tiroid nodüllerini ve guatrı olan hastalarda bezin yapısını, şeklini ve büyüklüğünü değerlendirmede ultrasonografinin önemli tanısal katkısı bulunmaktadır (1).

2. 3. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ

Zamanında tedavi edilmediğinde geri dönüşümsüz zeka geriliğine neden olan, pediatrik acil olarak nitelendirilen bir doğumsal defektir (9). Birçok hastada eksiklik ağır seyreder ve bulgular yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkar (1).

2. 3. 1. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde geniş çaplı yapılan çalışmalarla doğumsal hipotiroidinin prevalansının 1/4000 olduğu bulunmuştur (1). Avrupa'da yapılan çalışmalarda sıklığın 1/2000-1/3000 arasında olduğu gösterilmiştir (10). Kızlar erkeklere oranla 2 kat daha fazla etkilenirler (1). Türkiye'de yurt genelinde bir çalışma yoktur. Bölgesel verilerde kalıcı hipotiroidi sıklığı Bursa'da yapılan bir çalışmaya göre 1/2354 ve Ankara'da yapılan bir çalışmaya göre 1/2736 civarında değişmektedir (11, 12).

2. 3. 2. Etiyoloji

2. 3. 2. 1. Tiroid Disgenezisi

Doğumsal hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde tiroid disgenezidir. Tüm vakaların %85'ini oluştururlar. Disgenezi vakalarının 1/3'ünde tiroid aplazisi vardır. Geriye kalan 2/3'lük kısımda artık tiroid bezi dokusu ektopik yerleşimli olarak görülmüştür (1). Kızlarda erkeklere göre daha sık rastlanır (13). Tiroid disgenezisinin %2'si ailesel, %98'i sporadiktir. Çoğu olguda tam olarak sebep bilinemez (1).

2. 3. 2. 2. Tiroksinin Hatalı Sentezi

Otozomal resesif geçişlidir. Mevcut hata tam değilse telafi edilebilir ve hipotiroidi kliniği yıllar sonra ortaya çıkabilir, guatr hemen her zaman bulunmaktadır. Bu hata 1/30000-50000 sıklığında görülür (1).

2. 3. 2. 3. İyot Transport Bozukluğu

Sodyum-iyot ortak taşıyıcısını kodlayan gendeki mutasyon nedeniyle enerji bağımlı iyot konsantrasyon mekanizmaları hatalıdır. Diğer tiroid

hormonu üretim hatalarının aksine radyoaktif iyot veya teknesyum alımı azalmıştır. Bu hastalık yüksek dozlarda potasyum iyot tedavisine cevap verir, ancak tercihen levotiroksin (levothyroxine-L-T4) kullanılır (1).

2. 3. 2. 4. Organifikasyon ve Birleşmede Tiroid Peroksidaz Hataları

T4 üretim hatalarının en sık görülenidir. İyot tiroid bezine alındıktan sonra hidrojen peroksid (hydrogen peroxide-H₂O₂), tiroid peroksidaz (thyroid peroxidase-TPO) enzimi ile okside edilir ve tirozin ünitelerine katılır. Bu aşamalardan herhangi birinde oluşan bozukluk T4 üretiminde hataya neden olur. Tiroid radyoaktivitesinde azalma mevcuttur (1).

2. 3. 2. 5. Tiroglobülin Sentez Hataları

Bu heterojen hastalık grubunda guatr görülür. TSH yükselir, T4 düşer, tiroglobülin düzeyleri çok düşüktür ya da görülmez. Şimdiye kadar toplam 100 hasta bildirilmiştir (1).

2. 3. 2. 6. Deiyodinasyon Hataları

Tiroglobülinden salınan monoiyodotirozin ve diiyodotirozin dokularda deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. Açığa çıkan iyot tekrar tiroglobülin sentezinde kullanılmak üzere tiroid dokusuna geri döner. Bu enzimin eksikliği deiyodinize olmamış tirozinin idrardan atılmasına ve hipotiroidi ile sonuçlanan ağır iyot kaybına neden olmaktadır (1).

2. 3. 2. 7. Tirotropin Reseptörlerini Bloke Eden Antikorlar

Tiroid reseptörlerini bloke eden antikorlar (thyroid receptor blocking antibodies-TRBAb), aynı zamanda tiroid bağlayıcı inhibitör immünglobülin olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı 1/50000-1/100000 arasında değişir. Annede Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalığı veya kardeşlerde geçici hipotiroidi öyküsü varsa bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Radyonüklit çalışmalar tiroid agenezesine benzer şekilde tiroid bezini görüntüleyemez (1). Antikorum yarı ömrü yaklaşık 3-4 haftadır. Serumdan antikorum gücüne göre 3-6 ay arasında kaybolur (14).

2. 3. 2. 8. Radyoaktif İyot Alımı

Anneye gebeliği esnasında yanlışlıkla radyoaktif iyot verilmesiyle yenidoğanda hipotiroidi oluşabilir. Anne sütüne geçtiği için emziren annelere radyoaktif iyot verilmesi önerilmez (1).

2. 3. 2. 9. TSH Yetmezliği

TSH yetmezliği hipofizin veya hipotalamusun gelişim hataları nedeniyle olabilmektedir. Sıklığı 1/30000-1/50000'dir. Ancak bunların sadece %30-40'ı yenidoğan doğumsal hipotiroidi taramalarında saptanabilmektedir. Diğer hipofiz hormonlarının eksiklikleri de görülebilir. Pit-1 mutasyonları diğer bir nedendir. Pit-1 geni somatotropların, laktotropların ve tirotropların ayırışması ve çoğalması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. TRH uyarısına prolaktin ve TSH cevabının ölçümü ile bu hastalar tespit edebilir (1).

2. 3. 2. 10. TSH Cevapsızlığı

Moleküler sorun guanin nükleotid düzenleyici protein guanilat siklazın α alt ünitesindeki genetik bozukluk nedeniyle oluşan siklik adenozin monofosfat aktivasyonundaki bozukluktur. Serum T4 düzeyleri düşük ve TSH düzeyleri yüksektir. Bu hastalara TSH enjeksiyonu yapılması sonucu T4 düzeylerinde yükselme gözlenmez (1).

2. 3. 2. 11. TRH Anormalliği

TRH reseptörü geninde heterozigot mutasyon tespit edilen, TSH yetmezliğiyle birlikte hipotiroidisi olan, TRH uyarıcı testine yetersiz TSH ve prolaktin yanıtı olan bir hasta bildirilmiştir (1).

2. 3. 2. 12. Tiroid Hormon Cevapsızlığı

Bu hastaların çoğunda ST4, TT4, ST3 ve TT3 değerlerinin birlikte artış gösterdiği ve değişik derecelerde guatr saptandığı bildirilmiştir. Klinik olarak ötiroid olmalarına rağmen hatalı olarak Graves hastalığı tanısı alabilirler. TSH normal veya yüksektir. TRH uyarıcı testine TSH yanıtı

vardır. Genellikle otozomal dominant karakterdedir. Yenidoğan doğumsal hipotiroidi tarama testlerindeki yükselmiş T4 düzeyleri bu hastalığı düşündürmelidir (1).

2. 3. 2. 13. İyot Maruziyeti

Doğumsal hipotiroidi fetal dönemde annenin iyota aşırı maruziyeti veya antitiroid ilaç kullanımı nedeniyle oluşabilir, genellikle geçicidir. Doğum sırasındaki iyot maruziyeti doğuma hazırlık için iyot içerikli aniseptik ile derinin veya serviksin temizlenmesi ile olabilir (1).

2. 3. 2. 14. Endemik Guatr-İyot Eksikliği

Dünya üzerinde en sık doğumsal hipotiroidi nedeni iyot eksikliği veya endemik guatrdır. Tedavi edilebilir zeka geriliğinin de en sık nedenidir (1, 15). Bazı çalışmalarda sıklığının %10 olduğu belirtilmiştir (16). Günlük iyot gereksinimi 150-200 µgr arasında değişmektedir. Guatr sıklığı %5-10 üzerinde ise endemik guatrdan bahsedilmektedir (17). İyot eksikliği özellikle yüksek rakımda ve denizden uzak bölgelerde gözlenmektedir. İyot eksikliği ile birlikte görülen selenyum ve demir eksikliğinin nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği ve tedaviye cevabı azalttığı, guatr oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (18,19). İyot eksikliğinin önüne geçilmesi için birçok ülkede sofraya tuzlarına iyot ilave edilmektedir. Bu uygulamaya rağmen gelişmiş ülkelerde diyet yapan genç annelerde iyotlu tuz ve ekmek kullanımı isteğe bağlı azaltıldığı için iyot eksikliği görülmektedir (20, 21). İngiltere’de 227 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada iyot eksikliğinin %3.5 olduğu, sınırda iyot eksikliğinin de %40 gebede tespit edildiği bulunmuştur (22). Avrupa’da yapılan geniş çaplı araştırmalarda 141 milyon insanın değişik derecelerde iyot eksikliğine maruz kaldığı, 900000 insanın iyot eksikliği nedeniyle zeka gelişiminde bozukluk olduğu saptanmıştır (23). Ülkemizde yurt genelinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte Batı Karadeniz bölgesinde ve Kayseri bölgesinde yapılan iki ayrı çalışmada taramaya katılan tüm olguların ortalama idrar iyotuna bakılmış ve hafif-orta düzey iyot eksikliği ile uyumlu değerler bulunmuştur (24, 25).

2. 3. 3. Erken Doğan Bebeklerde Tiroid Fonksiyonları

Erken doğan bebeklerin doğumdan sonraki tiroid işlevleri zamanında doğan bebeklere oranla yapısal olarak aynı, miktar olarak azalmıştır (1). TSH düzeylerinde termlerle pretermiler arasında önemli fark bulunmamaktadır (26, 27).

2. 3. 4. Klinik

Yenidoğan doğumsal hipotiroidili hastalar genellikle doğumda klinik olarak normaldirler (1). Bunun nedeni plasentadan geçen ve yenidoğanda normalin 1/3'ü kadar düzeyini sağlayan annenin T4 hormonu olabilir (8). Düşük T4 düzeyleri ile birlikte olan TSH yüksekliği doğumsal hipotiroidi tanısını koyabilir (1). Tarama testlerinden önce Türkiye'de yapılan çalışmada doğumsal hipotiroidili hastaların %26'sının büyüme geriliği, %21'inin konuşma bozukluğu, %18'inin yürüme gecikmesi ile doktora başvurdukları, muayenede ise %72'sinde hipotoni, %66'sında kabızlık, %64'ünde kretenik yüz ve %64'ünde makroglossi bulunduğu gösterilmiştir (28). Doğum ağırlıkları ve doğum boyları normal sınırlardadır. Beyindeki miksedem nedeniyle baş çevresi hafif artmış olarak bulunabilir. Glukuronid konjugasyonundaki gecikme nedeniyle uzamış sarılık en erken bulgu olabilir. Dilin büyümesi nedeniyle apne, horlama ve burun tıkanıklığı gibi solunum sorunları ortaya çıkabilir. Etkilenen bebekler az ağlarlar, sesleri kalındır, çok uyurlar, beslenmeleri azalmıştır. Klasik tedaviye cevap vermeyen kabızlık bulunabilir. Karın distandü görünümde ve genellikle göbek fıtığı mevcuttur. Vücut ısısı hafif hipotermiktir. Genital bölgelerde ve ekstremitelerde ödem olabilir. Nabız genellikle yavaştır, kalpte üfürüm ve büyüme, asemptomatik perikardiyal effüzyon bulunabilir. Makrositer anemi sıklıkla bulunur. İlerleyen yaş ile birlikte gelişim duraklar. Ön ve arka fontaneler geniş şekilde açıktır. Gözler birbirinden uzak ve burun kökü basıktır. Dil geniştir ve açık ağzın içinden dışarıya çıkmıştır. Diş çıkartma gecikir. Boyun kısa ve kalın, ekstremiteler kısadır. Eller geniş ve parmaklar kısadır. Skleraların beyaz kalıp derinin ikterik olduğu durum olan karotenemi görülebilir. Saçlar kırılğan, seyrek ve kalındır. Ergenlikte

cinsiyet olgunlaşması gecikir ya da hiç başlamaz (1). Bir çalışmada doğumsal hipotiroidi tanısı almış bebeklerin daha fazla ani bebek ölümü sendromu riski taşıdıkları belirtilmiştir. Aynı çalışmada nörolojik hasar ile birlikte kardiyopulmoner fonksiyonlarda azalma ve yutma mekanizmasında bozulmanın ölüm sebebi olabileceği belirtilmiştir (29).

2. 3. 5. Laboratuvar Bulguları ve Yenidoğan Doğumsal Hipotiroidi Tarama Testleri

Kuzey Amerika'da tarama testi olarak T4 düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Bu ülkelerde T4 düşük geldiği zaman TSH kontrolü alınır. Bu teknik primer hipotiroidi hastalarının, tiroksin bağlayıcı globülini düşük olanların, hipotalamik veya hipofizer hipotiroidilerin, TSH seviyesinde gecikmiş yükselmesi olanların tanı almasını sağlamaktadır. Avrupa'da ve Japonya'da tarama testi olarak TSH düzeyleri ölçülmektedir. Bu tarama programı ile primer hipotiroidi, subklinik hipotiroidi tanısı konulabilir, ancak gecikmiş TSH yükseklikleri, düşük tiroksin bağlayıcı globülini olan hastalar ve hipotalamik ve hipofizer nedenlere bağlı hipotiroidilerin tanısı gecikir (1). Bir çalışmada 93000 hastanın tarandığı, 2 doğumsal hipotiroidili hastanın tarama testi olarak sadece TSH'nin kullanılması nedeniyle tanı alamadığı, bu hastalara sadece T4 düzeyi ölçülerek tanı konabileceği bildirilmiştir (30). Bir başka çalışmada ise 93000 yenidoğanın tarandığı, tarama testinde sadece T4 bakıldığında 1 hastanın tanı alamadığı, bu hastanın da TSH bakılması ile tanı alabildiği bildirilmiştir (31). Yenidoğanların iyot eksikliğine daha yüksek TSH ile cevap vermesi nedeniyle taramalarda iyot eksikliği olan bölgelerde tarama testi olarak TSH kullanılması önerilmiştir (32).

Tarama için önerilen optimum zaman 4. gün civarındadır (15). Ağır hasta bebeklerde ve kan değişimi yapılan hastalarda yanlış negatif değerler saptanmaktadır. Bu yüzden kan değişimi yapılmadan önce tarama için örnekler alınmalıdır (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı tarama programlarında 2 hafta ara ile 2 örnek alınmaktadır. 2 hafta sonra yapılan

2. test ile yakalanan doğumsal hipotiroidi sıklığı da 1/30000 olarak belirtilmiştir (34, 35). Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde bu testler için filtre kağıtları geliştirilmiştir (33). Ülkemizde yenidoğan doğumsal hipotiroidi taraması için filtre kağıdına örnek alınması uygulanmasına 2007 yılında geçilmiştir. Testin doğru sonuç verebilmesi için filtre kağıdına kan örneğinin kapiller kandan halkayı dolduracak kadar tek damla şeklinde alınması gerekmektedir. Filtre kağıdı oda sıcaklığında kurutulmalıdır. Isıdan ve nemden korunmalıdır. Örneğin alındığı halkanın üzerine temas edilmemelidir. Kurallara uyulmayan durumlarda yanlış negatif değerler ortaya çıkabilmektedir (15).

Doğumsal hipotiroidi vakalarının %60'ında doğumda kemik gelişiminin geriliği radyolojik olarak saptanabilir. Bu hipotiroidi kliniğinin fetal dönemde başladığını göstermektedir. Radyolojik olarak distal femur epifizi yoktur veya yaş ilerledikçe kemik yaşı geriliği ortaya çıkar. Kafatası röntgen grafilerinde fontaneler ve sütürler geniş olarak gözlenir (1).

Radyonüklit çalışmalar hastalığın sebebini aydınlatmada yardımcı olabilir ancak bu çalışmaların uygulanması amacıyla tedavi geciktirilmemelidir (15). Sintigrafik tarama ile tiroid dokusu gösterilemiyor ancak ultrasonografi ile gösterilebiliyorsa TSH reseptörü (TSH-R) hatası, iyot taşıma hatası veya maternal TRB-Antikoru olabileceği düşünülebilir (1). Hipotiroidili hastada sintigrafinin normal çıkması tiroid dokusuna normal şekilde iyot alımının olduğu, ancak T4'ün yapılamadığı anlamına gelir (15). Bazı araştırmacılara göre gereksiz radyasyon maruziyetinin önlenmesi amacıyla ilk planda ultrasonografi yapılması önerilmektedir (36-38). Ancak radyonüklit çalışmalarla tespit edilebilecek ektopik tiroid bezi dokusu ultrasonografi ile atlanabilir (1). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalarda renkli Doppler ultrasonografinin ektopik tiroid dokusu tanısında daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (39).

2. 3. 6. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama

2. 3. 6. 1. Düşük T4 ve Yüksek TSH Değerleri

T4 değeri düşmüş ve TSH değeri >40 mU/l şeklinde yükselmiş her bebek doğumsal hipotiroidi olarak kabul edilir. Mümkün olan en kısa zamanda L-T4 tedavisi başlanmalıdır. TSH değerleri 10-40 mU/l olan bebeklerin tarama testi tekrarlanmalıdır. Doğumsal hipotiroidi hastalarının %10'unda başlangıç TSH değeri 20-40 mU/l olarak bulunmuştur (15). Bir çalışmada TSH'nın 5-20 mU/l olduğu 43 hastaya TRH testi yapılmış ve 7'sine hipotiroidi tanısı konulmuştur (40). Testin tekrar edilebileceği 2-6. haftalarda TSH referans aralığı 1.7-9.1 mU/l olarak bildirilmiştir (41).

2. 3. 6. 2. Normal T4 ve Yüksek TSH Değerleri

Etiyoloji olasılıkla heterojendir ve geçici veya kalıcı bir tiroid bozukluğu olabilir (42-45). Hipotalamus-hipofiz yolağının gecikmiş olgunlaşması sebep olabilir. Down sendromlarında sık görülmektedir. Hormon replasmanının başlanması tartışmalıdır (15). Birçok araştırmacı 2. haftadan sonra 10 mU/l düzeyinin üzerindeki TSH değerlerini anormal olarak kabul eder (41).

2. 3. 6. 3. Düşük T4 ve Normal TSH Değerleri

Yenidoğan bebeklerin %3-5'inde görülebilir. Sebebi hipotalamik olgunlaşma gecikmesi olabilir. Hastalık esnasında, TBG eksikliğinde (sıklık 1/5000), santral hipotiroidide (sıklık 1/50000), primer hipotiroidi ve gecikmiş TSH yüksekliğinde (sıklık 1/100000) görülebilir (15). İzole TRH eksikliğinde, TSH, TRH ve TRH reseptör geninde mutasyonlarda, zor doğum ve anokside aynı laboratuvar bulguları mevcuttur (42, 46, 47). Bu bebeklerin takibi için belirlenmiş standart bir yaklaşım yoktur. Bu hastaların L-T4 ile tedavi edilmesinin yararlılığı tartışmalıdır (48, 49).

2. 3. 6. 4. Düşük T4 ve Gecikmiş TSH Yüksekliği

Daha çok düşük doğum ağırlıklı term bebeklerde ve ağır hastalığı olan bebeklerde görülür. Sıklığı 1/100000'tür. Gecikmiş TSH yüksekliğinde

başlangıçta T4 değerleri nadir de olsa normal olarak bulunabilir. Düşük doğum ağırlıklı doğumsal hipotiroidili bebeklerin %5-10'u, tarama testinde ne bakılırsa bakılsın normal hormon düzeyi göstermektedir (15). Bir çalışmada 3854 yenidoğanın tarandığı, düşük doğum ağırlıklı ve ilk haftada normal TSH sonucu gelen 19 bebeğin 4 hafta sonra tekrarlanan TSH ile hipotiroidi tanısı aldığı bildirilmiştir (50). Monozigot ikizlerin de fetüsler arası kan aktarımı nedeniyle yanlış negatif çıkabilecek tarama sonuçları nedeniyle 2. haftada tekrar taranması gerektiği bildirilmiştir (51). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ağır hastaların ikinci kez tarama programına dahil edilmesi görüşü ağırlık kazanmıştır (52).

2. 3. 7. Tedavi ve Takip

Tedavi seçeneği ağız yolu ile verilen L-T4'tür. Yenidoğanlarda başlangıç dozu 10-15 µg/kg/gün (37.5-50 µg/gün)'dür. Amaç T4'ü 2 haftada, TSH'sı 4 haftada normal seviyeye getirmektir (31). 12-17 µgr/kg/gün dozunda kullanıldığında T4'ün üç günde, TSH'nın 2 haftada normale döndüğü bildirilmiştir (53). Yeterli doz tedaviye rağmen nörofizyolojik defektlerin görülmesi, yenidoğan kadar fetüsün de tiroid etkinliğinin nörofizyolojik gelişimde önemli olduğunu göstermektedir (54). Tedaviye başlangıç dozu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55). Ayrıca yapılan çalışmalarda tiroid disgenezisi olan olguların diğer nedenlerle ortaya çıkan doğumsal hipotiroidili olgulara göre daha yüksek dozda L-T4'e ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (56).

Tedavi sırasında T4 ve ST4 düzeylerinin normal aralığın üst yarısında olması gerekmektedir. Öngörülen aralıklar TT4 için 10-16 µgr/dl, ST4 için 1.4-2.3 ng/dl ve TSH için 0.5-2 mU/l'dir (15). Amerikan Klinik Laboratuar Kurumu doğumsal hipotiroidili hastalarda T4'ten ziyade ST4'ün bakılmasını önermektedir (57). TT4 ve TBG ölçümleri toplamının maliyeti ile karşılaştırıldığında ST4 maliyeti de düşük veya yaklaşık aynıdır (15). T4'ü bağlayıp emilimini azalttıkları için L-T4 demirle, kalsiyumla ve soya

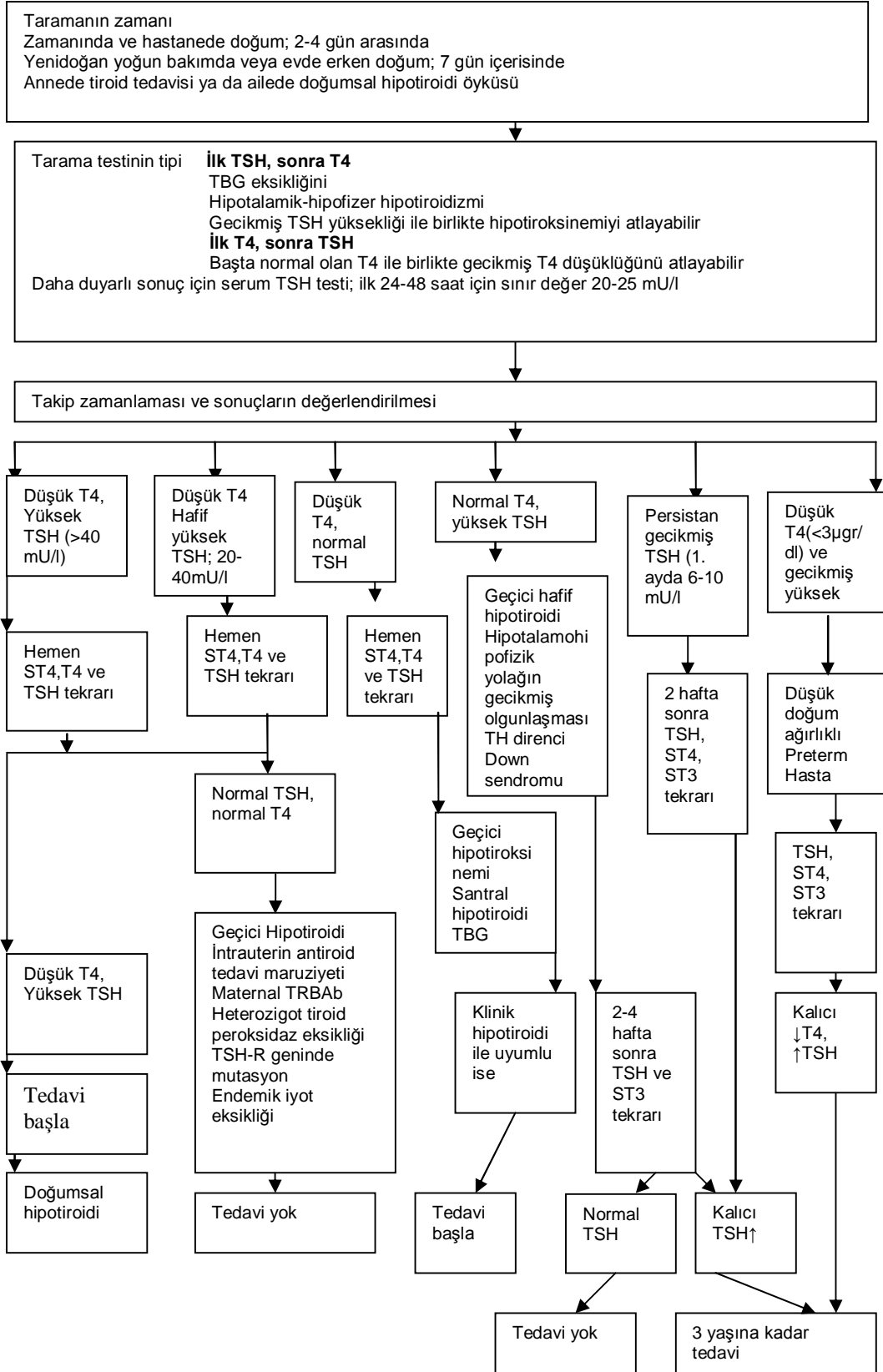
proteinli mamalarla birlikte alınmamalıdır. Antikonvülzan kullanımı ve malabsorpsiyon emilimi azaltır. Doğumsal hipotiroidi tedavisinde T4 ile birlikte T3'ün de kullanılmasının, sadece T4 kullanımına oranla daha faydalı olduğu gösterilememiştir (58). Yenidoğan tarama testlerinin sonuçlarına göre tanı ve tedavi yaklaşımları Tablo I 'de gösterilmiştir (15).

Doz aşımı kranyosinosis ve vücut sıcaklığı düzensizliklerine neden olabilir (1). Tedavi için verilen yüksek doz L-T4 kullanımının hipertiroidi kliniği yapmadığı gösterilmiştir (59). Çocuklarda büyüme ve gelişmenin yakalanması yeterli tedavinin en iyi göstergesidir (1). Doğumsal hipotiroidili hastaların takibi Tablo II'de belirtilmiştir (15).

2. 3. 8. Prognoz

Yenidoğan tarama testleri ile etkilenen çocukların tedavi edilmesi ile prognoz son yıllarda çok iyileşmiştir. Tarama testlerinden önce doğumsal hipotiroidi hastalarının ortalama zeka düzeylerinin (intelligence quantity-IQ) değerleri 76 olarak bulunmuştur (60). Taramalardan önce bu vakaların %40'ının da özel eğitim ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır (61). Tedavi ile birlikte ilk yıl içerisinde T4 düzeyi düşük (<10 µgr/dl) ve TSH düzeyi yüksek (>15 mU/l) olan hastaların IQ seviyelerinde, T4 düzeyi daha yüksek olan hastalara göre düşüklük saptanmıştır (31). Annede hipotiroidi veya tiroid reseptör blokan antikoru olan hastalarda veya ağır iyot eksikliği olan hastalarda uygun tedaviye rağmen entellektüel kapasitede azalma tespit edilmiştir (54, 62, 63).

Tablo I: Tarama testi sonuçlarına göre tanı ve tedavi yaklaşımları



Tablo II: Doğumsal hipotiroidili hastaların takibi

Başlangıç İşlemleri Detaylı hikaye ve muayene Pediatrik endokrinoloğa danışma ST4 ve TSH'ın yeniden alınarak doğrulanması
Tedavi L-T4: 10-15 µgr/kg dozunda ağız yolu ile tek seferde
Laboratuar Takibi ST4 ve TSH tekrarı; Tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra İlk 6 ayda 1-2 ayda 1 kez 6 ay-3 yaş arasında her 3-4 ayda bir 3 yaşından gelişimin tamamlanmasına kadar 6-12 ayda bir
Tedavinin hedefi TSH'ın normal seviyede ve ST4 ve T4'ü normal aralığın üst ikinci yarısında tutmak
Kalıcı hipotiroidinin düşünülmesi gerektiği durumlar Başlangıçta çekilen sintigrafide tiroidin ektopik ve aplazik olması Başlangıçta çekilen sintigrafide tiroidin ektopik ve aplazik olması Yeterli dozda tedaviye rağmen TSH'ta yükselme olması
TSH'nın 50 mU/l'den düşük olduğu ve yenidoğan döneminden sonra TSH'da yükselmenin olmadığı durumlarda 3 yaşında tedavi kesilmeye çalışılmalıdır

III - GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Rektörlük Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 38-42 gebelik haftasında doğan 92 sağlıklı bebek dahil edildi. Preterm bebekler, 2000 gramın altında doğum ağırlığı olanlar, dismorfik özelliği olanlar, sağlık sorunu olanlar, durumlarının hormon profilini değiştirebileceği düşünülerek çalışmaya alınmadı. Tüm bebeklerden 5. günde TSH, ST4 ve ST3 düzeylerine bakılması için kan örnekleri alındı. Tiroid hormon düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında kemilüminesans tekniğiyle çalışıldı. Aynı zamanda muayenelerinde ikterik olduğu tespit edilen bebeklerin serum total, direkt, indirekt bilirubin düzeyleri ölçüldü. Doğum şekilleri ile birlikte doğum ağırlıkları ve 5. gündeki muayenelerindeki tartı değişiklikleri de kaydedilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı. TSH düzeyleri 10 mU/l ve altındaki bebekler 1. grupta, 10-20 mU/l arasındaki bebekler 2. grupta ve 20 mU/l ve üzerindeki bebekler 3. grupta toplandı.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 10.0 paket programı ile yapıldı. Doğum şekillerine göre ortalama TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri, bilirubin değerleri 12 mg/dl ve üzeri olan bebeklerin ortalama TSH, ST3 ve ST4 değerleri, bilirubin değerleri 12 mg/dl'nin altında olan bebeklerin ortalama TSH, ST3 ve ST4 değerleri, cinsiyete göre ortalama TSH, ST4 ve ST3 değerleri, TSH gruplarına göre ortalama ST4 ve ST3 değerleri, TSH gruplarına göre ortalama 5. gündeki tartı farkları, ST3 ve ST4 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için One-way-ANOVA yöntemi kullanıldı.

IV - BULGULAR

Çalışmaya 92 bebek dahil edildi. Çalışmaya katılan bebeklerin 47'si erkek (%51.1) ve 45'i kız (%48.9) idi. Ortalama doğum ağırlığı 3253 gr (± 463 gr), ortalama TSH 12.2 mU/l (± 9.76 mU/l), ortalama ST4 3.65 ng/dl (± 1.03 ng/dl) ve ortalama ST3 1.75 pg/ml (± 0.76 pg/ml) olarak bulundu. Ortalama değerler ve alt-üst sınırlar Tablo III'te toplu halde gösterilmiştir.

TSH'ları 10 mU/l ve altında olduğu bebekler 1. grupta, TSH'ları 10-20 mU/l arasında olan bebekler 2. grupta ve TSH'ları 20 mU/l ve üzeri olduğu bebekler 3. grupta toplandı. 1. grupta 43 bebek (%46.7), 2. grupta 39 bebek (%42.4) ve 3. grupta 10 bebek (%10.9) vardı. Gruplara göre ST4 ve ST3 değerleri ortalamaları Tablo IV'te gösterilmiştir.

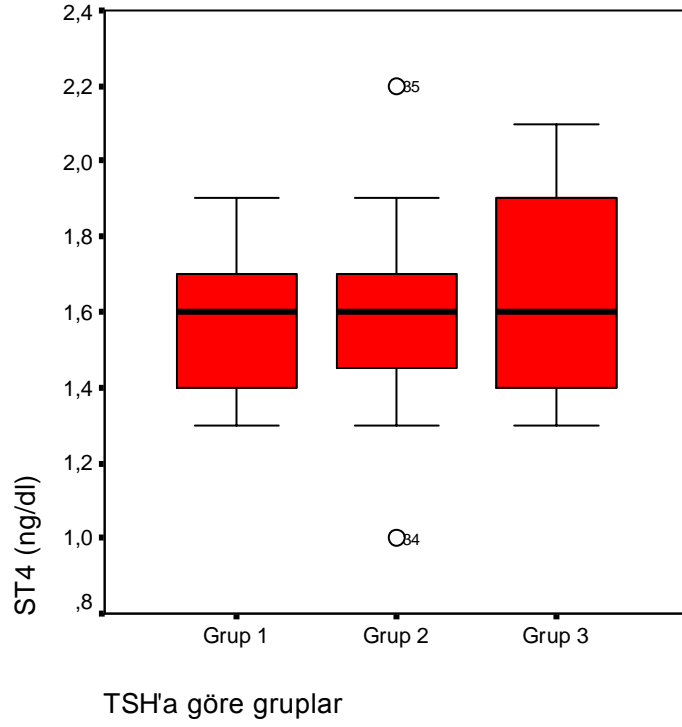
Tablo III: Tüm olguların ortalama TSH, ST3, ST4, doğum ağırlığı ve 5. gün vücut ağırlığı.

Parametreler	Ortalama (ort. \pm SD)	Alt sınır	Üst sınır
Doğum ağırlığı (gr)	3253 \pm 463	2100	4260
5. Gün vücut ağırlığı(gr)	3201 \pm 435	2126	4160
ST4 (ng/dl)	1.75 \pm 1.03	0.80	7.70
ST3 (pg/ml)	3.65 \pm 0.76	1.60	9.00
TSH (mU/l)	12.20 \pm 9.76	1.10	74.40

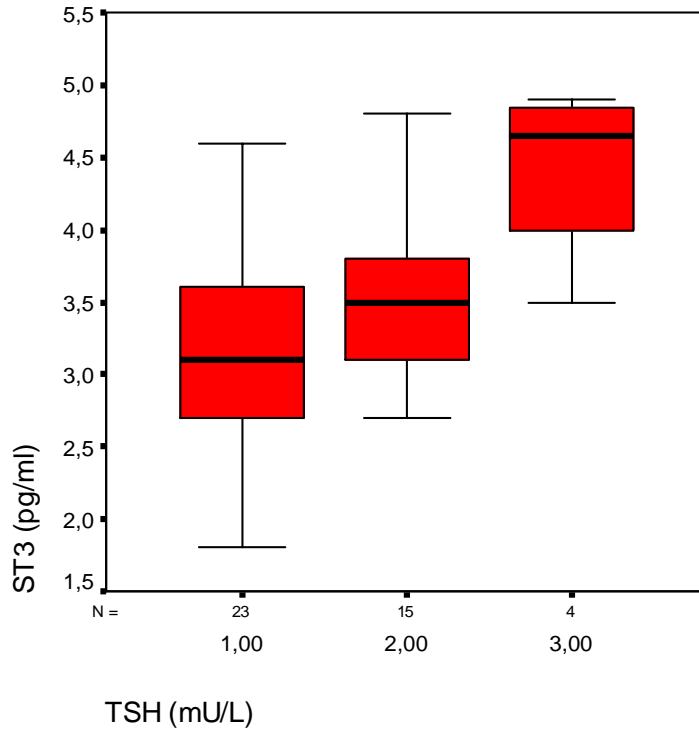
Tablo IV: TSH grupları ile Serbest T3 ve Serbest T4 ortalamaları (ort \pm SD)

Parametreler	Grup I TSH <10 (n=43)	Grup II TSH 10-20 (n=39)	Grup III TSH>20 (n=10)	p (Grup1- Grup2)	p (Grup1- Grup3)	p (Grup2- Grup3)
ST4 (ng/dl)	1.54 \pm 0.15	1.60 \pm 0.27	1.65 \pm 0.34	0.98	0.67	0.62
ST3 (pg/ml)	3.13 \pm 0.70	3.51 \pm 0.56	4.42 \pm 0.63	0.71	0.074	0.20
5. günde tartı değişikliği	-112.91 \pm 103.24	-28.00 \pm 144.18	-102.50 \pm 164.59	0.82	0.21	0.39
Total bilirubin (mg/dl)	14.66 \pm 1.95	14.52 \pm 3.19	13.65 \pm 3.22	0.27	0.32	0.45
p: One-way ANOVA						

Gruplar arasında ST4 ve ST3 açısından anlamlı fark görülmedi (ST4 açısından; Grup 1 ve 2 arasında p=0.98, Grup 1 ve 3 arasında p=0.67, Grup 2 ve 3 arasında p=0.62. ST3 açısından Grup 1 ve 2 arasında p=0.71, Grup 1 ve 3 arasında p=0.074, Grup 2 ve 3 arasında 0.20), (Şekil 1 ve 2).

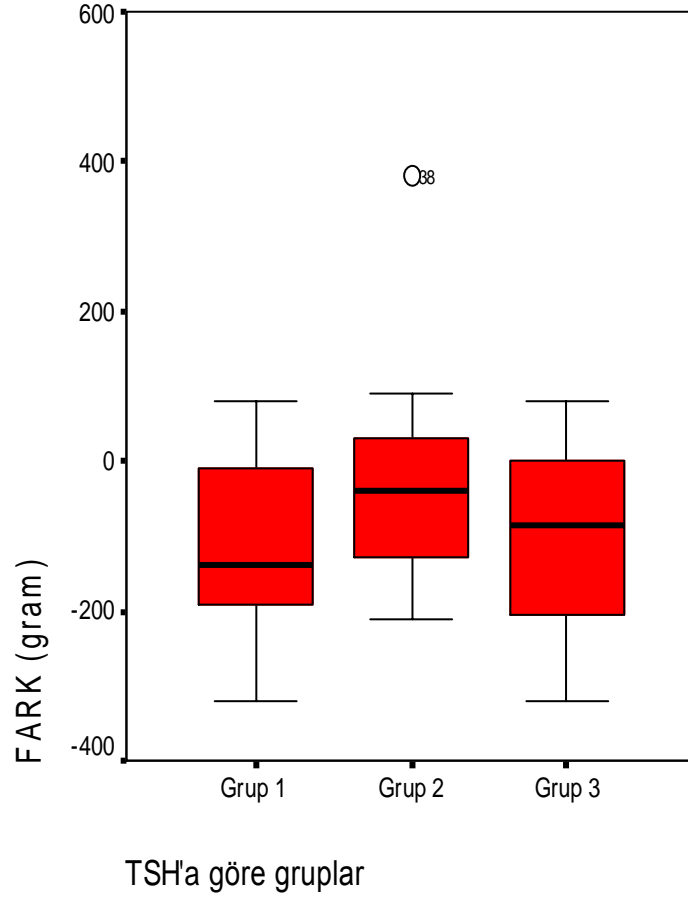


Şekil 1: TSH grupları ile ST4 düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 2: TSH grupları ile ST3 arasındaki ilişki

TSH grupları ile 5. günde kaydedilen tartı farkları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tartı farkları açısından Grup 1 ve 2 arasında $p=0.82$, Grup 1 ve 3 arasında $p=0.21$, Grup 2 ve 3 arasında $p=0.39$), (Şekil 3).



Şekil 3: TSH grupları ile 5. günde tartı farkları arasındaki ilişki.

Doğum ağırlıkları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulundu, erkekler kızlardan daha ağırdı ($p=0.019$). Cinsiyete göre TSH, ST4, ve ST3 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo V).

Tablo V: Cinsiyetlere göre ortalama doğum ağırlıkları, ortalama TSH, ortalama ST4 ve ortalama ST3 düzeyleri (ort \pm SD).

Parametreler	Kız (n=45)	Erkek (n=47)	P
Doğum Ağırlığı(gr)	3137 \pm 508.81	3365 \pm 389.99	0.019
ST4(ng/dl)	1.85 \pm 1.03	1.65 \pm 0.36	0.22
ST3 (pg/ml)	3.67 \pm 1.24	3.62 \pm 0.78	0.82
TSH (mU/l)	12.05 \pm 8.62	12.35 \pm 10.84	0.88
p: One-way ANOVA			

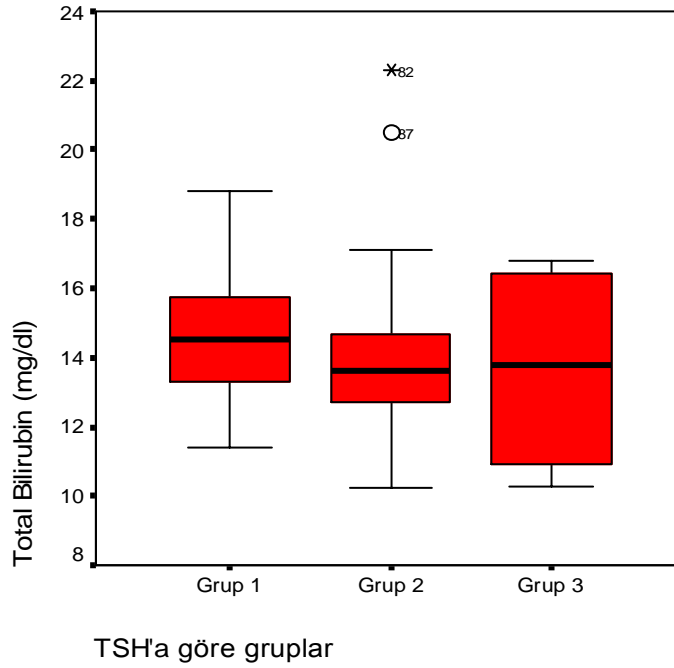
Muayenelerinde ikterik olarak değerlendirilen 42 bebeğin serumundan total ve direkt bilirubin çalışıldı. Çalışılan tüm serum bilirubin değerleri >12 mg/dl bulundu ve patolojik olarak değerlendirildi. Bu bebeklerin hiçbirinde patolojik direkt bilirubin değeri artışı görülmedi. Bilirubin değerleri 12 mg/dl ve üzerindeki bebeklerin ortalama ST3 ve ST4 değerleri, bilirubin değerleri 12 mg/dl'nin altındaki bebeklerin ortalama ST3 ve ST4 değerlerine göre anlamlı şekilde düşük bulundu (ST3 için $p=0.021$ ve ST4 için $p=0.028$). Bilirubin değeri 12 mg/dl ve üzerindeki olgularla 12 mg/dl'nin altındaki olguların TSH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.23$), (Tablo VI).

Tablo VI: Yenidoğan sarılığı ve TSH, ST3, ST4 arasındaki ilişki (ort ±SD)

Parametreler	Total Bilurubin > 12 mg/dl (n= 42)	Total Bilurubin < 12 mg/dl (n= 50)	P
TSH (mU/l)	10.88 (±7.95 SD)	13.31 (±11.01 SD)	0.23
S T4 (ng/dl)	1.57 (±0.22 SD)	1.90 (±1.00 SD)	0.028
S T3 (pg/ml)	3.39 (±0.74 SD)	3.87 (±1.18 SD)	0.021

p: One-way ANOVA

Aynı şekilde TSH grupları arasında (Grup I, II ve III) ortalama total bilirubin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Grup 1 ve 2 arasında p=0.27, Grup 1 ve 3 arasında p=0.32, Grup 2 ve 3 arasında p=0.45), (Tablo IV, Şekil 4).



Şekil 4: TSH grupları ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Normal doğum ile doğan bebeklerin TSH, ST3 ve ST4 düzeyleri ile sezaryen (cesarian/sectio-C/S) ile doğan bebeklerin TSH, ST3 ve ST4'leri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo VII).

Tablo VII: Doğum şekline göre ortalama TSH, ST3 ve ST4 değerleri (ort \pm SD)

Parametreler	Normal spontan vajinal yol (n= 55)	C/S (n=37)	p
TSH (mU/l)	13.31 \pm 11.44	10.55 \pm 6.32	0.18
ST4 (ng/dl)	1.61 \pm 0.29	1.96 \pm 1.13	0.78
ST3 (pg/ml)	3.64 \pm 0.90	3.65 \pm 1.20	0.98
p: One-way ANOVA			

İki bebek doğumsal hipotiroidi tanısı aldı. Bunlardan 1'i kız, 1'i erkekti. TSH seviyesi 29.2 mU/l olan bir bebeğin ultrasonografisinde hipoplazik tiroid dokusunun görülmesi üzerine tiroid disgenezisi tanısı aldı. Bebeğin anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Bu bebeğe ömür boyu kullanılmak üzere L-T4 15 μ gr/kg/gün dozunda başlandı. Diğer bebeğin tiroid ultrasonografisi normal olarak değerlendirildiğinden tiroid disgenezisi düşünülmedi. Bu hastaya da aynı dozda L-T4 tedavisi başlandı. Bu bebeklerin ikisinde de TSH 20 mU/l'nin üzerindeydi. Taramaya alınan bebeklerin hiçbirinde ST4 ve ST3 düşüklüğü saptanmadı.

V - TARTIŞMA

Doğumsal hipotiroidi erken teşhis ve yeterli tedavi ile zeka geriliği gibi sekellerinin önüne geçilebildiği önemli bir endokrin hastalıktır. Tiroid dokusu gelişmekte olan organlar için esansiyel olan tiroid hormonlarını salgılar. Yeterli dozda tedaviye rağmen bazı kaynaklarda zeka geriliğinin az derecede de olsa sebat ettiğinin tespit edilmesi, yenidoğanda olduğu kadar fetüsün de beyin gelişimi için tiroid hormonlarına ihtiyaç duyduğunun göstergesidir (54).

Doğumsal hipotiroidinin sıklığının güvenilir bir şekilde belirlenmesi, bölgesel ve küçük çaplı katılımlı taramalarla mümkün değildir. Bütün yenidoğanların katılımının sağlandığı doğumsal hipotiroidi taramasının politika halinde uygulamaya geçirilmesi bütün ülkeler için bir hedef olmalıdır. Doğumsal hipotiroidinin sıklığının doğru ve güvenilir bir şekilde tespiti ancak bu ülkelerde yeterli zaman dilimleri içinde mümkün olabilecektir.

Doğumsal hipotiroidi ağır sekelleri olan bir hastalıktır. Taramanın olmadığı ve normal çocuk kontrollerinin ve takiplerinin yaygınlaşmadığı ülkelerde polikliniklere doğumsal hipotiroidi komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkan şikayetler ile başvuran hastaların geniş çaplı tetkik masrafları, uzun dönem tedavi masrafları ve kalıcı ve geriye dönüşümsüz zeka geriliği nedeniyle iş gücü kaybının yol açtığı masraflar göz önüne alındığında doğumsal hipotiroidi taramasının maliyet etkinliği daha iyi anlaşılabilir. Taramanın rutin halinde yürütüldüğü toplumlarda sıklığın bilinmesi, erken tanı ve tedavi olanağı ile komplikasyonların önüne geçilmesi, tanıda geç kalınan olguların izlem ve tedavi maliyetine göre daha az masraflı ve faydalı olduğu güncel bilgiler ile uyumludur.

Sıklığının dünya üzerinde yaklaşık 1/4000 civarında olduğu belirtilmekle birlikte bölgesel olarak yapılan çalışmalarda sıklığının değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (1).

Sağlam ve arkadaşları, Bursa bölgesinde 1995 ve 2004 yılları arasında doğan 11770 yenidoğanda yaptıkları taramada geçici hipotiodi sıklığını 1/840 ve kalıcı doğumsal hipotiroidinin sıklığını 1/2354 olarak bulmuşlardır. Bu taramada kapiller kandan alınan örneklerden filtre kağıdı ile TSH bakılmıştır. Ancak taramaya dahil edilen yenidoğanların bu bölge için belirtilen zaman aralığında doğan tüm yenidoğanların %5.3 ile %7'si arasında olduğu, doğumsal hipotiroidinin sıklığının daha iyi tespiti için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve bu çalışmalara bölgede doğan tüm yenidoğanların dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir (11).

Yordam ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde 1991 ve 1992 yılları arasında doğan 30097 yenidoğan ile yaptığı taramada kapiller kandan filtre kağıdı ile TSH bakılmış ve doğumsal hipotiroidi sıklığının 1/2736 olduğu tespit edilmiştir (12).

Şimşek ve arkadaşlarının Batı Karadeniz bölgesinde yaptıkları taramada kapiller kan ile filtre kağıdından TSH bakılmış, kalıcı doğumsal hipotiroidi sıklığı 1/2326 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada bölgede hafif-orta iyot eksikliği saptanmıştır (24).

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi ülkemizde doğumsal hipotiroidi sıklığı tahmin edilen değerlerden daha yüksek oranlarda gibi görünmektedir.

Bizim çalışmamızda 92 bebek taranmış olup 2 adet hipotiroidi tespit edilmiştir (%2.1). Bu hastalardan 1'i kız (%50) ve 1'i erkektir (%50).

Bu hastalardan bir tanesi yüksek TSH düzeyinden sonra bakılan tiroid ultrasonografisi ile tiroid hipoplazisi tanısı almıştır. Hastaya 15

$\mu\text{gr/kg/gün}$ dozunda L-T4 ağız yolu ile başlanmıştır. Bu hastada etiyojiji yönelik genetik analiz yapılamamıştır. Saptadığımız tiroid disgenезisi sıklığı (%1) diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız tarama amaçlı olmadığı için taramaya dahil edilen olgu sayısı azdır.

Diğer hastanın tiroid ultrasonografisi normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer hastaya da Tablo II'de önerilen aralıklarla kontrole gelmesi söylenerek $15 \mu\text{gr/kg/gün}$ dozunda L-T4 başlanmıştır.

Çalışmamızın yapıldığı bölgenin denizden uzak ve yüksek rakımda olması endemik iyot eksikliğinin bu bölgede etkin olduğunu düşündürmekle birlikte bu bölgede iyot eksikliğine yönelik çalışmaları yetersizdir. Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün iyot eksikliği göstergesi olarak tanımladığı tam kandan 5 mU/l ve üzeri, serumdan 10 mU/l ve üzerindeki TSH değerlerinin çalışmamızda %53 gibi yüksek bir oranda bulunması bölgemizin iyot eksikliği etkisi altında olduğunun kanıtıdır (64).

Taramamızda ve ülkemiz sınırlarında diğer bölgesel daha geniş sayılı çalışmalarda ortaya çıkan yüksek sıklıktaki doğumsal hipotiroidi vakaları nedeniyle ülkemiz genelinde uygulanmaya yeni başlanan doğumsal hipotiroidi tarama testinin gerekli olduğu şüphesizdir (11, 12).

Üniversitemiz Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde, doğumsal hipotiroidi için yurt genelinde yeni uygulanmaya başlanan ve filtre kağıdı ile bakılan TSH taramasından önce serumdan 5. günde alınan TSH ile tarama yürütülüyordu. Ancak yapılan çalışmalarda sadece TSH bakılarak TBG eksikliğinin, hipotalamik-hipofizer hipotiroidinin ve gecikmiş TSH yüksekliği ile birlikte hipotiroidinin varlığının tespit edilemediği bilinmektedir (15). Santral hipotiroidinin araştırmalarda sıklığının yaklaşık $1/50000$ civarında olduğu, tüm doğumsal hipotiroidi vakalarının %13.5'ünü oluşturduğu bilinmektedir (65, 66).

Aynı şekilde başlangıç tarama testi için sadece T4 bakılması nedeniyle gecikmiş T4 düşüklükleri tanınmamaktadır. Bir çalışmada bu oranın 1/93000 olduğu belirtilmiştir (31).

Zamboni ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları bir çalışmada, 1989 ve 2001 yılları arasında doğan 74528 bebek doğumsal hipotiroidi açısından taramıştır. Taramaya katılan bebeklerden sadece TSH düzeyi ölçülseydi 21 doğumsal hipotiridili bebeğin normal TSH düzeyi ile doğumsal hipotiroidi tanısı alamayacağı bildirilmiştir. Bunlardan 4'ünün santral hipotiroidi tanısı aldığı, 17'sinin gecikmiş TSH yükselmesi ile birlikte primer hipotiroidi tanısı aldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, 10 doğumsal hipotiroidili hastanın tarama testinde aynı anda TSH ve TT4 bakılmış olsa da tanı alamadıkları, bu hastalara daha sonra hipotiroidi klinik bulguları ile tanı konulabildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada tarama testinde sadece T4 düzeyi ölçülmesi nedeniyle ne oranda doğumsal hipotiroidi tanısının gecikebileceği belirtilmemiştir (67).

Wang ve arkadaşlarının Kanada'da 2315 doğumsal hipotiroidili hasta bebek ile yaptıkları çalışmada 9 olguda tarama testinde sadece T4 düzeyi bakılması nedeniyle tanının konamadığı (veya geciktiği) belirtilmiştir. Bu olgular için tarama testinde sadece TSH düzeyi ölçülseydi tanı konabileceği belirtilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda doğumsal hipotiroidi tanısı alan hastaların başlangıç TSH değerleri yüksek (>20 mU/l) olarak bulunmuştur. Başlangıçta T4 düşüklüğü olan ve yalnızca TSH bakılması nedeniyle gözden kaçabilecek olan doğumsal hipotiroidi vakasına rastlanmamıştır. Ancak diğer çalışmalara oranla bizim çalışmamızdaki vaka sayısının çok daha az olduğu bilinmelidir. Çalışmamızın amacının yenidoğanda TSH, ST4 ve ST3 değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek olduğundan ve amacımızın doğumsal hipotiroidi sıklığını tespit etmek olmadığından vaka

sayımız azdır. Ancak sıklığın tespiti için daha fazla vakalı taramalara ihtiyaç olduğu açık olmakla birlikte bu az vaka sayısında bile yüksek oranda doğumsal hipotiroidinin tespit edilmiş olması yine de dikkat çekicidir.

Çalışmamızda TSH ortalaması 12.2 mU/l bulunmuştur. Hipotiroidi sıklığı %2.17 tespit edilmekle birlikte ortalamanın 10 mU/l sınır değer üzerinde çıkmış olması, TSH değerlerinin ortalamasını hipotiroidi lehine yanlış olarak artırabilecek olan erken doğan bebeklerin, asfiksik doğumların, yenidoğan yoğun bakım ünitesine hastalıkları nedeniyle yatırılan bebeklerin çalışmamıza dahil edilmemiş olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü'nün iyot eksikliğinin göstergesi olarak belirttiği gibi bölgemizin iyot eksikliğinin etkisinde olması lehine yorumlanmıştır.

Bölgemiz ile benzer özellikler taşıyabileceğini düşündüğümüz Kurtoğlu ve arkadaşlarının 2003 yılında Kayseri'de yaptığı çalışmada 70 sağlıklı ve zamanında doğmuş bebekten 5. günde alınan TSH, ST4, ST3 ve tiroglobülin değerleri ile annelerinin doğumda alınan TSH, ST4, ST3 ve tiroglobülin değerleri karşılaştırılmıştır (25). Bu çalışmada aynı zamanda anne ve yenidoğanın idrar iyotları ile anne sütündeki iyot miktarı ölçülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre idrar ve anne sütü iyot düzeylerine bakılarak bölgenin orta derecede iyot eksikliğine maruz kaldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada taranan yenidoğanların ortalama TSH değeri 7.44 mU/l, ortalama ST4 değeri 1.34 ng/dl ve ortalama ST3 değeri 1.3 pg/ml olarak bulunmuştur. Anne ve bebek idrar iyotu ve anne sütü iyotu ortalamalarının hesap edilerek orta derecede iyot eksikliği olduğu bildirilen ve bölgemize yakın olan Kayseri bölgesinde ortalama TSH değerinin 7.44 mU/l olması, bizim çalışmamızda ise ortalama TSH değerinin 12.2 mU/l bulunması Afyonkarahisar bölgesinde iyot eksikliğinin daha ağır seviyede olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ortalama ST4 değeri 3.65 ng/dl ve ortalama ST3 değeri 1.75 pg/ml olarak bulunmuş olup Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki sırasıyla ortalama ST4 ve ST3 değeri olan 1.34 ng/dl ve 1.3 pg/ml değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da ST3 ve ST4 değerleri normal referans aralıkları içerisinde. Bu durum olasılıkla bölgemizdeki iyot eksikliği maruziyeti nedeniyle yenidoğanlarda normal düzeyde tutulması gereken tiroid fonksiyonları için artmış iyot döngüsü yüzünden daha yüksek olarak saptandığı düşünülen TSH düzeyi ile açıklanabilir. Ancak çalışmamızın kendi içindeki istatistik oranları ile, TSH 20 mU/l ve üzeri, TSH 10-20 mU/l arasında ve TSH 10 mU/l'nin altındaki vaka grupları arasında ST4 ve ST3 değerleri için anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Dolayısıyla çalışmamıza göre TSH düzeyleri ST3 ve ST4 düzeylerini etkilemiyor gibi görünmektedir.

Sudan'da, Eltom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hafif iyot eksikliğinin olduğu vurgulanan bir bölgede, 2000 yılında 76 bebek ve annesi üzerinde yapılan bir çalışmada bebeklerin ortalama TSH seviyesinin 6.8 mU/l, ortalama ST3 seviyesinin 0.9 nmol/L (0.8-1.2) ve ST4 seviyesinin 14.1 pmol/L (13.4-15.9) olduğu tespit edilmiştir. Yenidoğanların kendi tiroid parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada TSH ile ST4 arasında belirgin korelasyon olduğu saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızın yapıldığı Afyonkarahisar bölgesinde iyot eksikliğinin daha ağır olduğunun düşünülmesi nedeniyle aynı çalışmadaki ortalama TSH seviyesinin bu düzeylerde kalmış olduğunu söyleyebiliriz.

Normal iyot seviyesi olan ve tiroid bezi açısından normal olarak değerlendirilen insanlarda TSH'nin artmasıyla tiroid bezinde tiroid hormonunun yapımının ve bezden salgılanmasının artmasını, dolayısıyla TSH artışı ile korele olarak ST3 ve ST4'ün de artmasını beklemek, hatta patolojik yüksek TSH düzeylerinde ST3 ve ST4'teki patolojik artışı hemen beklemek doğaldır. Ancak bölgemizdeki gibi iyot eksikliğinin görüldüğü yerlerde yaşayan bireylerin vücut için gerekli olacak kadar düzeyde yeterli

tiroid hormonunun sağlanabilmesi için daha yüksek TSH düzeylerine ihtiyaç duyulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü yenidoğan tarama testleri için TSH değerlerinin 10 mU/l ve üzerinde olmasını iyot eksikliği göstergesi olarak kabul etmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, iyot eksikliği etkisindeki toplumlar için yenidoğan tiroid fonksiyon testlerinde artan TSH düzeylerinin ST4 ve ST3'ü artıramayacağı söylenebilir. Bölgemizdeki yenidoğanlar iyot eksikliği etkisine maruz kalmasaydı, TSH'nın yükselmesiyle ortalama ST3 ve ST4 düzeylerinin de yükselmesi beklenmeliydi. TSH yüksekliğine rağmen ST3 ve ST4'te artmanın olmadığı vakalar da hipotiroidi olarak kabul edilmeliydi. Oysa taramamızda 42 olgunun TSH'larında 10 mU/l ve üzerinde bir artış saptanmış olup bunlardan sadece 2'si hipotiroidi tanısı almıştır.

Feleke ve arkadaşlarının 1996 yılında Etiyopya'da yaptıkları bir çalışmada 2460 bebek taranmış, %3.6 oranında geçici hipotiroidi saptanmış, kalıcı hipotiroidi saptanmamış, kız bebeklerin ortalama TSH düzeylerinde (9.4 mU/l) erkek bebeklerin ortalama TSH düzeylerine göre (9.8 mU/l) anlamlı düşüklük saptamışlardır (70). Bu çalışmada aynı zamanda TSH örneği için zamanlama karşılaştırılması yapılmış, 24. saatten önce alınan örneklerin 24. saatten sonra alınan örneklerle oranla daha yüksek çıktığı gösterilmiştir. Tiroid hormonları ile cinsiyet arasında daha anlamlı ilişkiler tiroid ektopili hastalar üzerinde gösterilmiştir.

Kanada'da Eugene ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 102 ektopik tiroidli hasta incelenmiş, bunlardan 78'inin kız olduğu (%78), tanı esnasında ve takiplerde ortalama TSH'nın erkeklerde daha düşük olduğu belirtilmiştir (71). Bizim çalışmamızda cinsiyete göre TSH, ST3 ve ST4 arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tiroid disgenezisi saptadığımız hastanın cinsiyeti kızdır. Bu önceki verilerle uyumludur. Tiroid disgenezisi kızlarda daha sık görülmektedir (13).

Çalışmamızda tespit edilen tiroid disgenezisi olan hastamızın tanı anındaki TSH'sı 29.2 mU/l'dir. Eugene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki tiroid disgenezi saptanan kızlardaki ortalama TSH düzeyi 135 mU/l olup bizim hastamızdaki TSH düzeyinden hayli yüksektir (71). Ancak Eugene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki tiroid disgenezisi olan kızlarda ölçülen en düşük TSH düzeyi 17 mU/l olması ve çalışmamızda sadece bir hastanın tespit edilmiş olması nedeniyle ortalama TSH değerleri ile bizim çalışmamızdaki TSH değerini karşılaştırmak anlamsız olacaktır. Yine de Eugene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada örneklerin kapiller kandan alınmış olması, en düşük ölçülen TSH değerinin Dünya Sağlık Örgütü'nün parametrelerine göre serumdan bakılan değerlerin kapiller kandan bakılan değerlere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu düşünülürse bizim hastamızdaki TSH değeri Eugene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki en düşük saptanan TSH değerinden biraz daha düşüktür (71).

Bizim hastamızdan 5. gün alınan serumdan aynı gün bakılan TSH değerinin yüksek bulunması ve aynı gün çekilen ultrasonografide saptanan displazik görünüm nedeniyle tedaviye 5. günde başlanmıştır.

Eugene ve arkadaşlarının yaptığı taramada uygulanan kılavuz Perry ve arkadaşlarının ortaya koymuş olduğu kılavuzdur (51). Bu kılavuzda kapiller kandan filtre kağıdı ile bakılan TSH değeri 11 mU/l'nin altında ise doğumsal hipotiroidi açısından hasta normal olarak kabul edilmekte, 11 mU/l ve üzerinde gelirse tarama testi filtre kağıdının eşi ile tekrarlanmakta, tekrar edilen TSH değeri 30 mU/l ve üzerinde gelirse hemen radyolojik tetkikleri yapılarak doğumsal hipotiroidiye yönelik tedavi başlanmaktadır. Tekrar edilen değer 15 mU/l'nin altında gelirse doğumsal hipotiroidi açısından hasta normal olarak kabul edilmektedir. Tekrar edilen TSH değeri 15-30 mU/l arasında ise hastadan T4 bakılmakta, T4 düşük gelirse yine tetkiklerden sonra hastaya doğumsal hipotiroidiye yönelik tedavi başlanmaktadır. Aynı kılavuzda filtre kağıtlarının biriktirilerek haftanın aynı

günü çalışmanın yapıldığı merkeze gönderilmesi önerilmektedir. Bu uygulamada doğumsal hipotiroidi tanısı koymanın gecikeceği açıktır. Hastalar geri çağrılmadığında hastaların tanı alma zamanı ortalama 14 gün iken, tekrar edilen TSH değerleri nedeniyle geri çağrıldıklarında hastaların tanı alma zamanı 35 güne kadar uzayabilmektedir (71).

Tedaviye rağmen IQ düşüklüğüne sebep olabilen doğumsal hipotiroidi gibi bir hastalık için, bir hastanın tanısının 30 gün civarında gecikmesinin zararlı olabileceği düşünülmelidir (54, 62, 63). Bunun için mutlaka 5. günde yüksek TSH ve düşük T4 değerli ya da yüksek TSH nedeniyle çekilen ultrasonografide tiroid displazisi saptanarak tedaviye 5. günde başlanan hastalarla, 2. haftanın sonunda tanı alan ve tedaviye başlanan hastalar arasındaki ileride oluşacak IQ farkını belirleyecek Eugene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara benzer çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır (71).

Bu durum doğumsal hipotiroidi taramalarında filtre kağıdı kullanılmasının TSH taramaları için etkisiz kalması sonucu geciken teşhis nedeniyle, TSH değerlerinin hastanın zeka gelişiminin olumsuz etkilenmemesi için ne kadar etkili olabileceği sorusunu akla getirmektedir. Uygulanım kolaylığı, daha az girişimsel oluşu, yaygınlığı ve daha fazla sayıda bebeği tarama imkanı filtre kağıdı yönteminin avantajlarıdır. Kişisel hatalar ve laboratuvar yetersizlikleri nedeniyle ortaya çıkabilecek tanısız gecikmelerin sonucu ile oluşabilecek olumsuzluklar da mutlaka değerlendirilmelidir. Kapiller kandan filtre kağıdına alınan tarama testi sonuçlarının gecikmesi nedeniyle geç başlanan tedavinin sonucu olarak, hastaların ileri dönemlerde bakılan IQ seviyeleri düşük bulunmaktadır (54, 62, 63).

Rashmi ve arkadaşlarının Hindistan'da 2006 yılında erken doğumlar, asfiktik doğumlar ve gebelik haftasına göre düşük ağırlıklı bebeklerin de dahil edildiği 1590 canlı olgu ile yaptıkları bir çalışmada ortalama TSH

seviyesi 10.6 mU/l olarak tespit edilmiş, cinsiyetler arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde TSH seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır (72). Aynı çalışmada TSH seviyelerinde çalışmaya yaşa göre düşük doğum ağırlıklılar da dahil edilmesine rağmen bizim çalışmamıza benzer şekilde doğum ağırlıklarına göre anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada doğum asfiksisinin TSH düzeylerini anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur (72). Bizim çalışmamıza doğumda asfiksisi olan bebekler dahil edilmemiştir.

Aynı şekilde Feleke ve arkadaşlarının 1996 yılında 4260 yenidoğan bebekte yaptığı çalışmada doğum ağırlıkları ile TSH değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (70).

Eugene ve arkadaşlarının 102 tiroid displazili hasta üzerinden yaptığı çalışmada doğum ağırlıkları ile tiroid fonksiyon testleri arasında, hastaların hipotiroidileri olmasına rağmen anlamlı fark bulunmamıştır (71). Çalışmamızda da doğum ağırlıkları ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda klinik olarak ikterik tespit edilen 42 bebekten serum total ve direkt bilirubin değerleri için de örnek alınmıştır. Bu olguların hepsinde zamanında doğmuş yenidoğanlar için patolojik sayılan 12 mg/dl ve üzerinde total bilirubin değerleri saptanmıştır. Bu olguların hiçbirinde patolojik direkt bilirubin değerine rastlanmamıştır. Bu hastaların 6'sına aynı gün, 3'üne takibeden 5 gün içerisinde fototerapi verilmiştir. Dolayısıyla fototerapi ihtiyacı tüm zamanında doğan sağlıklı bebekler içerisinde %9.7 olarak bulunmuştur. Bu hastaların 2'sinde ABO uygunsuzluğu tespit edilmiştir. Diğer hastalarda kan grubu uyumsuzluğu bulunmamıştır.

Sarıcı ve arkadaşları Ankara'da 219 term ve 146 terme yakın bebeğin dahil edildiği çalışmada bebeklerin bilirubin paternlerini belirlemek ve ilk 6 saatte alınan total bilirubin değerinin ilk 7 gün içerisinde gelişebilecek olan

bilirubin yüksekliğini değerlendirmede ne kadar yol gösterici olduğunu saptamayı amaçlamışlardır. Çalışmada zamanında doğan sağlıklı bebeklerde fototerapi ihtiyacı gösterecek düzeyde bilirubin yüksekliği olan bebeklerin oranı %10.5 olarak tespit edilmiştir (73). Bizim alışmamızda da zamanında doğan sağlıklı bebekler açısından bakıldığında fototerapi ihtiyacı olacak kadar yükselen bilirubin düzeyi olan bebek yüzdesi bu çalışma ile yakın değerlerde bulunmuştur.

Aynı çalışmada belirgin sarılığı olan bebeklerin ilk hafta içerisinde tartı farkı ile belirgin sarılığı olmayan bebeklerin ilk hafta içerisindeki tartı kayıpları arasında belirgin fark bulunamamıştır (73). Bizim alışmamızda da benzer şekilde patolojik sarılığı olan bebekler ile patolojik sarılığı olmayan bebekler arasında karşılaştırılan 5. gün tartı farkları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Aynı çalışmada patolojik sarılığı olan bebeklerle patolojik sarılığı olmayan bebekler arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı da belirtilmiştir (73). Bizim alışmamızda da aynı şekilde sarılık tespit edilen bebeklerle sarılık tespit edilmeyen bebekler arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Ancak bu çalışmada bilirubin seviyelerine etkilerinin değerlendirildiği parametreler arasına tiroid fonksiyon testlerinin dahil edilmemiş olması nedeniyle bizim çalışmamız ile tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır (73).

Singh ve arkadaşlarının Hindistan'da iyot eksikliği göstergesi olan idrar iyotunun ve hipotirodinin yenidoğan bilirubin yksekliliğine etkisini araştırmak amaçlı yaptıkları çalışmaya total bilirubin düzeyi 15 mg/dl'nin üzerinde 100 bebek ve total bilirubin değeri 15 mg/dl'nin altında olan 100 kontrol grubu dahil edilmiştir. Ortalama TSH düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (74). Bizim alışmamızda da bu

çalışmamıza benzer şekilde patolojik sarılığı olduğu düşünülerek total bilirubin bakılan hastalar ile sarılığı olmayan hastalar arasında TSH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Yine Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğan sarılığı olan bebeklerde bakılan ST3 ve ST4 değerleri ile sarılığı olmayan bebeklerden alınan ST4 ve ST3 değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (74). Bizim çalışmamızda ise total bilirubini yüksek olan bebeklerde bakılan ST3 ve ST4 değerleri total bilirubin değerleri düşük olan bebeklere oranla daha düşük tespit edilmiştir.

Hipotiroidili hastalarda ilk bulgu olarak görülebilen indirekt bilirubin artışının tiroid hormon yetmezliği nedeniyle ortaya çıkan glukuronid konjugasyonundaki gecikme nedeniyle oluştuğu bilinmektedir (1). Bizim çalışmamızda total bilirubin değerleri yüksek ve direkt bilirubin değerleri normal olan bebeklerde ST3 ve ST4'ün diğer gruba göre anlamlı olarak düşük saptanması bu bilgiyi desteklemekle birlikte bu hastalarda ST3 ve ST4 değerlerinin normal referans aralığı içerisinde olduğu da belirtilmelidir.

VI – ÖZET

AMAÇ: Doğumsal hipotiroidi erken tanı ve tedavi ile komplikasyonlarının önüne geçilebilen bir hastalıktır. Doğumsal hipotiroidinin erken tanısı için yenidoğan bebeklerden tiroid fonksiyonları bakılmaktadır. Tarama testi olarak TSH veya ST4 düzeyleri ölçülmektedir. Çalışmamızda hipotiroidi tanısı almış olan hastaların sadece TSH veya ST4 bakılarak hangi oranda tanınabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamıza hastanemizde doğan 92 sağlıklı yenidoğanlar alındı. Pretermler, değişik klinik patolojiler nedeniyle yenidoğan yoğunbakım ünitesinde takip edilen yenidoğanlar, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar çalışmamıza dahil edilmedi. Yenidoğanlardan 5. günde serumlarından kemilüminesans yöntemi ile TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri ölçümü yapıldı. Klinik olarak ikteri tespit edilen bebeklerin serum total ve direkt bilirubin düzeyleri ölçüldü. Cinsiyetleri, doğum ağırlıkları ve 5. gündeki tartıları ile doğum ağırlıklarına göre tartı farkları istatistiksel değerlendirmeye alındı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 92 bebeğin 2'si doğumsal hipotiroidi tanısı aldı. Bu hastalardan biri tiroid ultrasonografisiyle tiroid hipoplazisi tanısı aldı. Diğer hastanın tiroid ultrasonografisi normal bulundu. Bu hastada tiroid hormon yapım bozukluğu (dishormonogenez) olabileceği öncelikle düşünüldü. Her iki hastaya tarama testlerinin yapıldığı 5. gün L-T4 tedavisi başlandı. Her iki hastanın TSH'ları yüksek (>20 mU/l) ve ST4 ve ST3 seviyeleri normaldi. Her iki hastanın TSH'larının yüksek olması doğumsal hipotiroidi tanısı koydurdu. Primer olarak sadece T4 düzeyleri dikkate alınmış olsaydı, her iki yenidoğan için de doğumsal hipotiroidi düşünülmecekti. Total bilirubin değerleri ile ST4 ve ST3 değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Tiroid fonksiyon testleri ile cinsiyet, doğum ağırlığı, 5. gün tartıları ve doğum ağırlığına göre 5. gün tartı farkları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

SONUÇ: Doğumsal hipotiroidi taramaları için TSH ve ST4'ü aynı anda kullanmak tanısal açıdan oldukça etkin olsa da getirdiği ekonomik yük açısından rutin tarama testi olarak oldukça masraflı olacaktır. Sadece TSH bakılarak tanı konulamayacak olan santral hipotiroidi ve TSH yükselmesinin gecikmesi gibi durumların nadir görüldüğü bilindiğinden bölgemizde iyot eksikliğinin bulunması da göz önüne alınırsa taramalar için sadece TSH düzeylerine bakılmaya devam edilmesinde fayda olduğu kanaatindeyiz.

VII - SUMMARY

OBJECT: Congenital Hypothyroidism is a disease which has preventable complications with early diagnose and treatment. For the early diagnose tiroid stimulating hormon (TSH) or free T4 (FT4) are used for screening tests. Our aim was to detect the ratio of diagnosis of Congenital Hypothyroidism with using TSH and FT4 screening tests.

MATHERIALS and METHODS: 92 newborns which were born in our hospital are included in our study. Preterms, newborns who were observed in newborn intensive care unit with various clinical pathologies are not included in this study. Serum TSH, FT4 and free T3 (FT3) are measured by using kemilüminesans method. Serum total and direct bilirubin levels of icteric newborns are measured. Sex, birth weight, 5 th day weight and weight difference between birth and 5 th day are evaluated with statistical observation.

RESULTS: Our study included 92 newborns. Two Congenital Hypothyroidism newborns were diagnosed. One of them was diagnosed thyroid dysgenesis with thyroid ultrasound. The other patient's ultrasound was normal. This patient was primarily thought to had dishormonogenesis. Levothyroxin was given to both patients at the 5 th day. Both patients had high TSH levels (>20 mU/l) and normal FT3 and FT4 levels. If FT4 was used for screening test, both patient with Congenital Hypothyroidism wouldn't be diagnosed. There was signifciant FT3 and FT4 level difference between total bilirubin levels. There was no signifciant thyroid function test difference between sex, birth weight, 5 th day weight and weight difference between the birth and 5 th day.

CONCLUSION: Using both TSH and FT4 at the same time for Congenital Hypothyroidism screening tests is an effective method for diagnose but it is not cost effective. Central hypothyroidism and delayed TSH rises are

misdiagnosed by using only TSH for screening tests but they are very rare conditions as well. Our area is thought to be also iodine deficient. So we think that using primer TSH for Congenital Hypothyroidism screening test in our area is more useful.

VIII - KAYNAKLAR

- 1) LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Richard E. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders; 2004; 1870-1877.
- 2) Gillam MP, Cop P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 358-363.
- 3) Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland requires Pax8 gene function. *Nat Genet.* 1998; 19: 87-90.
- 4) WHO, UNICEF and ICCIDD. Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. Genova: WHO publ. WHO/NHD. 2001; 1-107.
- 5) De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004; 25: 722–746.
- 6) Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carre A, et al. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res.* 2004; 62: 14–21.
- 7) Szinnai G, Lacroix, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J, et al. Ontogeny of thyroid function in the human fetus: the sodium/iodide symporter(NIS) is the gatekeeper of thyroid hormone synthesis. LWPES/ESPE Lyon. *Horm Res.* 2005; 64: 355–1224.
- 8) Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of tyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenezis. *N Engl J Med.* 1989; 321: 13-16.
- 9) DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its diseases. 6th ed. Churchill Livingston. New York; 1996: 33-112.
- 10) Toublanc JE. Comparision of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res.* 1992; 38: 230-235.
- 11) Saglam H, Buyukuysal L, Koksall N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int.* 2007; 49:76-9.

- 12) Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 614-6.
- 13) Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: Sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2502-2506.
- 14) van Der Zwet WC, Vandenbroucke-Grauls CM, van Elburg RM, Cranendonk A, Zaaijer HL. Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics.* 2002; 109: 79–85.
- 15) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117: 2290-2303.
- 16) Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid.* 1998; 8: 1185-92.
- 17) Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens).* 2007; 6: 25-35.
- 18) DeLange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid.* 2002; 12: 915–924.
- 19) Demelash A, Karlsson JO, Nilsson M, Bjorkman U. Selenium has a protective role in caspase-3- dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 841–849.
- 20) Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid.* 2001; 11: 437–447
- 21) Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11: 471–481.
- 22) Kibirige MS, Hutchison S, Owen CJ, Delves HT. Prevalence of maternal dietary iodine insufficiency in the north east of England: implications for the fetus. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 436-439.

- 23) Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Iodine deficiency disorders in Europe. *Public Health Nut.* 2001; 4: 529-35.
- 24) Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 336-41.
- 25) Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu Ç, Gunes T, Budak N, et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr.* 2004; 43 : 297–303
- 26) Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, et al. 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.* 2004; 14: 435–442
- 27) Van Wassenaer AG, Kok JH, Briet JM, Pijning AM, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. *Thyroid.* 1999; 9: 85–91.
- 28) Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr.* 1992; 34: 197-202.
- 29) Ridaura-Sanz C, Lopez-Corella E. Causes of death in congenital hypothyroidism. An autopsy study. *Gac Med Mex.* 1995; 131: 141-6; discussion 147.
- 30) Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 849–852.
- 31) Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid.* 2003; 13: 1029–1038.
- 32) Domenech ME, Barraso GF. Utility of congenital hypothyroidism screening in neonates for monitoring iodine deficit disorders in the Canary Islands. *An Pediatr.* 2003; 58: 357-363.
- 33) Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, et al. Newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis,

management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *J Pediatr.* 2000; 137: 1-46.

34) Therrell BL. Guidelines for the retention, storage, and use residual dried blood spot samples after newborn screening analysis Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Biochem Mol Med.* 1996; 57: 116-24.

35) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr.* 1998; 132: 70–74.

36) Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 361–365.

37) Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003; 143: 759–764.

38) Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J.* 2002; 49: 293–297.

39) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5145–5149.

40) Siklar Z, Tezer H, Dallar Y, Tanyer G. Borderline congenital hypothyroidism in the neonatal period. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 817-21.

41) Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (ed). *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology.* Philadelphia, Saunders; 2002: 164.

42) Calaciura F, Motto RM, Miscio G. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3209–3214.

- 43) Brown RS, Bellisario RL, Botero D. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor- blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1147–1151.
- 44) Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000; 136: 53–56
- 45) Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 375–378.
- 46) Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 116–130.
- 47) Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 339–345.
- 48) Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr.* 2001; 139: 182–188.
- 49) Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, et al. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial—thyroid hormone replacement in neonates. *Pediatr Res.* 2003; 53: 48–56.
- 50) Tylek-Lemanska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen.* 2005; 12: 166–169.
- 51) Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4072–4077.

- 52) Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003; 143: 587–591.
- 53) Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2002; 57: 529–537.
- 54) Radetti G, Zavallone A, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minevra Pediatr.* 2002; 54: 383-400.
- 55) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatric drugs.* 2003; 5: 141-9.
- 56) Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, et al. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 186–91.
- 57) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13: 3–126.
- 58) Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003; 111: 1055-60.
- 59) Van Vliet G: Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84.
- 60) New England congenital hypothyroidism collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet.* 1981; 2: 1095–98.
- 61) Babbs CF, Berg RA, Kette F, Kloeck WGJ, Lindner KH, et al. Use of pressors in the treatment of cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 2001; 37: 152–62.
- 62) Glinioer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res.* 2001; 55: 109–114.

- 63) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, et al. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341: 549–555.
- 64) WHO, UNICEF, and ICCIDD. 1994. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: WHO publ. WHO/NUT. 1994; 94: 1-55.
- 65) Gruters A, Bieberman H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. Review. *Horm Res.* 2003; 59: 24-9.
- 66) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3350-3359.
- 67) Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, et al. Diagnostic effectiveness of simultaneous thyroxine and thyroid-stimulating hormone screening measurements. Thirteen years' experience in the Northeast Italian Screening Programme. *J Med Screen.* 2004; 11: 8-10.
- 68) Wang ST, Pizzolato S, Demshar HP. Diagnostic effectiveness of TSH screening and of T4 with secondary TSH screening for newborn congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta.* 1998; 274: 151-8.
- 69) Eltom A, Eltom M, Idris M, Gebre-Medhin M. Thyroid function in the newborn in relation to maternal thyroid status during labour in a mild iodine deficiency endemic area in Sudan. *Clin Endocrinol.* 2001; 55: 485-90.
- 70) Feleke Y, Enquoselassie F, Deneke F, Abdulkadir J, Hawariat GW, et al. Neonatal congenital hypothyroidism screening in Addis Ababa, Ethiopia. *East Afr Med J.* 2000; 77: 377-81.
- 71) Eugene D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2696-700.
- 72) Rashmi, Seth A, Sekhri T, Aqarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 59-64.

73) Sarıcı SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004; 113: 775-80.

74) Singh B, Ezhilarasan R, Kumar P, Narang A. Neonatal hyperbilirubinemia and its association with thyroid hormone levels and urinary iodine excretion. *Indian J Pediatr*. 2003; 70: 311-5.

