

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

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
TEDAVİ SONRASI SERUM S100B DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatip KILIÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali ATAŞ

ŞANLIURFA
2013

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

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
TEDAVİ SONRASI SERUM S100B DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatip KILIÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 24.09.2010 tarih ve 1049 proje numarasıyla desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2013

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Ali ATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; eski A.D Başkanım Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KOCA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Prof. Dr. Nurten AKSOY, Biyolog Abdullah TAŞKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Biyokimyasal ve istatistiksel analizlerin çalışılması esnasında yanımda olan değerli Öğretim Görevlisi Hakim Çelik'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Fadıl KILIÇ'a, annem Sadiye KILIÇ'a ve kardeşlerime, eşim Neval KILIÇ'a, oğlum Zanyar'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatip KILIÇ

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
SİMGE VE KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi	3
2.2.Tiroid bezi gelişiminde rol oynayan genetik mekanizmalar	3
2.3.Tiroid bezinin fetal aktivasyonu ve etkileyen faktörler	4
2.4.Tiroid bezinde tiroid hormonlarının sentez basamakları	6
2.4.1.İyodidin aktif olarak tiroid tarafından tutulması ve oksidasyonu	7
2.4.2.Tiroglobulin sentezi ve metabolizması	7
2.4.3.Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodasyonu (organifikasyonu)	7
2.4.4.İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması	7
2.4.5.MIT/DIT, T4 ve T3'nin Tg'den ayrılması ve T3, T4'in dolaşıma verilmesi	8
2.4.6.MIT ve DIT'lerin deiyodasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması	8
2.5.Tiroid Hormonlarının Etkileri Ve Taşınması	9
2.6. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	9
2.7.Konjenital Hipotiroidi	11
2.7.1.Etyoloji	11

2.7.2. Konjenital Hipotiroidizm Nedenleri	12
2.7.2.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidizm	12
2.7.2.1.1. Primer Hipotiroidizm	12
2.7.2.1.1.1. Tiroid Disgenezisi	12
2.7.2.1.1.2. Dishormonogenezis	12
2.7.2.1.2. Sekonder Hipotiroidizm	13
2.7.2.1.3. Tiroid Hormon Direnci	13
2.7.2.2. Geçici Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	13
2.7.2.2.1 Geçici Primer Hipotiroidizm	13
2.7.2.2.1.1. İyot Eksikliği Ve/Veya Fazlalığı	14
2.7.2.2.1.2. Maternal İlaç Kullanımı	14
2.7.2.2.1.3. Maternal TSH Reseptör Antikorları	14
2.7.2.2.2. Geçici Hipotiroidoz	14
2.7.2.2.2.1 Geçici Hipertiroidoz	15
2.7.2.2.2.2. Düşük T3 Sendromu	15
2.7.3. Konjenital Hipotiroidi Klinik Bulguları	15
2.7.4. Konjenital Hipotiroidi Tanısı	16
2.7.5. Konjenital Hipotiroidi Taraması	18
2.7.5.1. Tarama Metodları	19
2.7.5.1.1. Primer Tsh Ölçümünü Takiben T4 Ölçüm Metodu	19
2.7.5.1.2. Primer T4 Ölçümünü Takiben TSH Ölçüm Metodu	20
2.7.5.1.3. T4 Ve TSH'nın Birlikte Ölçümü	20

2.7.5.2. Örnek Toplama	20
2.7.5.3. Test Sonuçları	23
2.7.5.3.1. Düşük T4 ve yükselmiş TSH değerleri	23
2.7.5.3.2. Normal T4 ve yükselmiş TSH değerleri	23
2.7.5.3.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri	23
2.7.5.3.4. Düşük T4 Ve Yükselmiş TSH Değerleri olan Yenidoğanlarda Klinik Yaklaşım	24
2.7.6. Tedavi Ve Takip	24
2.8. S-100 Proteinleri	26
2.8.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	27
2.8.2. S-100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri	27
3.MATERYAL VE METOT	32
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	32
3.2. S100b Protein Düzeyi Ölçümü	33
3.3. Rutin Biyokimya Tetkikleri	33
3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler	34
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	39
6.KAYNAKLAR	45

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Konjenital Hipotiroidizm Nedenleri	11
Tablo 2. Konjenital hipotiroidi klinik bulgularının görülme zamanına göre dağılımı	15
Tablo 3. S100 Protein ailesi ve genel etkileri	29
Tablo 4. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri	35
Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serumlarında çalışılan TSH, sT4ve serum S100B değerleri.	36
Tablo 6. Tedavi öncesi hasta S100B değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun S100B değerleri	37
Tablo 7. Tedavi sonrası hasta S100B değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun S100B değerleri	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Fetuste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü	6
Şekil 2	Prematüre ve zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 5 gün içinde görülen T4 ve TSH değişimleri	10
Şekil 3	KH taraması akış şeması	22
Şekil 4	S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler	26
Şekil 5	Çalışma grubunda ortalama S100B seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	36
Şekil 6	Tedavi öncesi hasta S100B değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun S100B değerleri	37
Şekil 7	Tedavi sonrası hasta S100B değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun S100B değerleri	38

SİMGE VE KISALTMALAR

AH	Alzheimer hastalığı
Ark.	Arkadaşları
BOS	Beyin omurilik sıvısı
Ca	Kalsiyum
DIT	Diiyodotirozin
ECLIA	Elektrokemiluminisans Assay
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFAP	Glial fibriller asidik protein
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HPO	Hipotiroidizm
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
KH	Konjenital hipotiroidizm
L-T4	Levotiroksin
MDI-I	Tip 1 monodeiyodinaz
MDI-II	Tip 2 monodeiyodinaz
MDI-III	Tip 3 monodeiyodinaz
MIT	Monoiyodotirozin
m-RNA	Mesenger RNA
NIS	Sodyum/iyodid Symporter
RAGE	İleri reseptör glikasyon ürünleri
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
TBPA	Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TGB	Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	Tiroglobulin
TH	Tiroid hormonu
TNSA	Türkiye nüfus ve sağlık araştırması
TPO	Tiroid peroksidaz

TRAB	Tiroid reseptör antikoru
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TSH-R	TSH resptörü
TTF	Tiroid transkripsiyon faktörü
USG	Ultrasonografi

ÖZET

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM S100B DÜZEYİ BAKILMASI

Dr.Hatip KILIÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Konjenital hipotiroidi (KH) çocuklardaki önlenbilir mental retardasyonun en sık görülen sebeplerinden biridir. Bu çalışmada KH'li hastalarda levotiroksin tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum S100B düzeyinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu 5–30. günler arasında tanı alan 40 KH'li vakadan oluşmakta idi. Olgular tiroksin tedavisinin 6–9 aylar arasında, ötiroid durumda iken tekrar değerlendirmeye alındı. Hastalar tedavi öncesi 44, tedavi sonrası 47 sağlıklı kontrol akranları ile karşılaştırıldı. S100B protein düzeylerinin ölçümünde ticari S100B protein kitleri (Roche®, Almanya) kullanıldı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E-170, Roche®, Almanya) elektrokemiluminisans yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Serum S100B düzeyi, tedavi öncesi hasta grubunda 1.924 ± 0.508 µg/L iken tedavi öncesi kontrol grubunda 1.078 ± 0.329 µg/L olarak saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Hasta grubunda tedavi öncesi serum S100B düzeyi 1.924 ± 0.508 µg/L iken tedavi sonrasında 1.132 ± 0.385 µg/L idi ve bu fark anlamlı idi ($p < 0.01$). Hasta grubunda S100B değeri kontrol grubunda göre daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamız hipotiroidik olgularda S100B ilişkisini gösteren ilk klinik çalışmadır. Tedavi öncesi hasta serumlarındaki S100B düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, yüksek S100B değerinin beyin hasarının bir göstergesi veya nedeni olabileceğini düşündürülebilir. Bu sonuç aynı zamanda tedaviye erken başlanılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. Serum S100B'nin gelecekte yapılacak çalışmalarla prognostik bir gösterge olup, olmayacağını incelenmesinin yararlı olabileceği öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, yenidoğan, serum S100B, beyin

SUMMARY

EVALUATION OF THE SERUM S100B LEVEL IN THE PATIENTS WITH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM BEFORE AND AFTER TREATMENT

Hatip KILIÇ, MD

Department of Pediatrics, Medical Specialization Thesis

Aim: Congenital Hypothyroidism (CH) is one of the known reasons of mental retardation in children which can be prevented. It has been aimed to examine the level of serum S100B in CH patients before and after levothyroxine treatment.

Material and method: The study group consist of 40 cases who diagnosed as CH between 5-30 days. During the thyroxine treatment between 6-9 months while the patients in euthyroidic status their data were evaluated. For pre-treatment patients were compaired with 44 healthy controls and for post-treatment they were compaired with 47 healthy controls. To measure S100B protein, commercial S100B protein kits were used (by Roche® Germany). Analyzes were carried out in the Lab biochemistry Harran University, Faculty of Medicine department at an autoanalyzer E-170 Roche® Germany with elektrochemiluminnansy method.

Results: Serum S100B level in the patient group of pre-treatment was 1.924 ± 0.508 $\mu\text{g/L}$ while it was detected as 1.078 ± 0.329 $\mu\text{g/L}$ in the control group of pre treatment, and diference statistically was significant ($p < 0.001$). While serum S100B level in the patient group for pre treatment was 1.924 ± 0.508 it was 1.132 ± 0.385 after treatment and this diference was significant. In the patient group, S100B value was higher than that in the control group.

Conclusions: As a result our study is the first clinical study which shows that CH is related to S100B. Pretreatment patients serum S100B levels are higher than the control groups. This result is considered together with the previous studies, high levels of S100B maybe an indicator and or cause of brain damage, or due to the high value of S100B may indicate. We also suggests that it maybe useful to examine the treatment as early as possible. Serum S100B levels as a prognostic indicator in future studies.

Key words: Congenital Hypothyroidism, newborn, serum S100B, brain

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonu (TH) erken beyin gelişimi ve sonraki büyüme fonksiyonu için gerekli bir hormon olup sinaptogenez, miyelinizasyon, akson ve dendrit formasyonu, nöral migrasyon, nörogenezisde önemli rol oynamaktadır (1).

Konjenital hipotiroidi (KH) yenidoğan döneminde belirti vermeden de seyredilmekte ve ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Yenidoğan döneminde sadece %5 vakada klinik olarak KH tanısı koymak mümkün olmaktadır (2). KH tanısı geciktiğinde mental retardasyon, motor koordinasyonda bozulma, ataksi, spastik dipleji, muskuler hipotoni, strabismus, öğrenme bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekeller ortaya çıkabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi çok önemli bir hastalıktır (2-4). Yenidoğanlarda hipotiroidi tarama programları başlatılmadan önce ortalama IQ düzeylerinin 76 olduğu ve %40 olguda özel eğitime gerek duyulduğu saptanmıştır (5).

Tarama testleri ile erken tanı ve tedavi sağlanıp mental retardasyon önlenirse bile hastaların motor ve görme yeteneklerinde hafif defisitlerin oluşabileceği, hafıza ve dikkat bozuklukları görülebileceği bildirilmiştir (6,7). Okulda öğrenme problemleri, özellikle de matematikte öğrenme güçlükleri saptanabilmektedir (8,9). KH'li çocuklarda ileri yaşlarda konsantrasyon yeteneklerindeki bozukluğa bağlı davranış bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (10).

S100 proteini, omurgalılarda bulunan kalsiyum düzenleyici proteinlerden olup EF-eL tipi ve multijenik bir ailedir. S100B bir asidik protein olup sinirsel gelişim, farklılaşma ve nöron onarımında önemli bir faktördür. S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia hücreleri üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Sekrete edilmiş glial S100B konsantrasyonuna bağlı olarak uyarıcı ya da toksik etki gösterir (11-13).

Nanomolar konsantrasyonlarda S100B proteini nöronun gelişimini uyarır. Aksine, extraselüler S100B'nin mikromolar seviyelerinde ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. Nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda, hasarlanmış astrositlerden salınan S100B'lere bağlı olarak S100B'nin seviyesi artar. S100B proteini, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır. S100B proteinin seviyesi BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan

hastaların tayini için iyi bir göstergedir. Bununla birlikte plazmadaki değerleri özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde önemli bir belirteçtir. Alzheimer hastalarında (AH) da yapılan çalışmada serum S100B proteini seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda S100B proteini beyin hasarlarında kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyolojik belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır (14–16).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum S100B protein düzeyleri kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak, beyin gelişimi açısından biyokimyasal bir belirteç olup olamayacağı değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Tiroid bezi gebeliğin 16-17. günlerinde dilin ön ve arka taslakları arasında ağız boşluğu tabanını döşeyen endoderm yaprağının kaudal yönde gelişen bir divertikülünden oluşur. Tiroidin santral bölümünü oluşturan bu divertikül kaudal yöne ilerleyerek hamileliğin 7. haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki normal lokalizasyonuna yerleşir ve 8-9. haftalara kadar istmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır (17,18). Lateral bölümler santral bölüm ile hemen hemen aynı zamanda embriyonun 4-5. farengeal poşlarının ‘ultimobrankial’ kısımlarından gelişir. Tiroid normal lokalizasyonuna ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitelyum hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına kadar kaybolur. Tiroidin köken aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinde küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (18,19).

Embriyogenezisin bozukluğu tiroidin tam veya kısmi yokluğuna yol açar. Gelişmekte olan tiroid dokusunun göç yolunda oluşacak bir değişiklik ektopiye sebep olabilir (19).

2.2.TİROİD BEZİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN GENETİK MEKANİZMALAR

Tiroid bezinin gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal lokalizasyonunda yerleşmesinden bir dizi gen sorumludur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOXA-3/HOXB-3, NKX-2.5) tiroide özel olmadığı halde, tiroid bezinin gelişiminde rol oynar. En az 3 ‘homeobox ‘ geni tiroid bezinin gelişimini programlamada görev alır. Folliküler hücre fonksiyonları, normal tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör aktiviteleri için bu üç genin fonksiyonuna gerek duyulur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörleri tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), tiroid transkripsiyon faktörü 2 (TTF-2) ve PAX-8’dir.

TTF-1 tiroid, akciğer, beyinde; TTF-2 tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde; PAX-8 tiroid ve böbrekte eksprese olur. Ayrıca NKX-25, TTF-1’in düzenlenmesinde, HOX-A3 ve HOX-B3 ise TTF-1 ve PAX-8’in ekspresyonunda önemli roller üstlenir (20).

Farelerde yapılan çalışmalarda, TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 gen fonksiyonları durdurulmuş farelerde tiroid tomurcuğunun oluştuğu fakat farenks tabanından normal yerleşimine inmediği gösterilmiştir (21). Sadece TTF-1 ve PAX-8 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ise tiroid tomurcuğunun gelişerek migrasyona başladığı ancak erken dönemde regresyona uğradığı saptanmıştır (21). Bu bulgularla TTF-2 geninin tiroidin normal anatomik bölgesine yerleşiminde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

TTF-1 geni kromozom 14q12-13.3 lokalizasyonunda yer alır. TTF-1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır akciğer hipoplazisi ve solunum yetmezliği, tiroid ve hipofiz bezi aplazisi ve ağır nörolojik defektler gösterilmiştir (22). Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu olan insanlarda KH ve ağır solunum güçlüğü sendromu tanımlanmıştır (23,24).

TTF-2 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır. TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde tiroid agenezi ve ektopik tiroid tanımlanmıştır (25). Diğer bir çalışmada TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır yarık damak olduğu ve ayrıca tiroid bezinde normal yerleşim yerinde olmadığı saptanmıştır (26). Homozigot TTF-2 gen mutasyonu tanımlanan iki kardeşle ise tiroid disgenezi, yarık damak ve koanal atrezi gösterilmiştir (27).

PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. PAX-8 geni durdurulmuş farelerde tiroid hipoplazisi ve renal anomaliler tanımlanmıştır. Bugüne kadar insanlarda homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir. Ancak heterozigot olan üç hastada farelerdekine benzer tiroid hipoplazisi ve renal agenezi bildirilmiştir (28,29).

PAX-8 gen mutasyonu sonucu tiroid folliküler yapının tamamen kaybolduğu, sadece kalsitonin salgılayan parafolliküler hücrelerin korunduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, TTF-1 ve TTF-2 genleri hem folliküler hem parafolliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu iken, PAX-8'in sadece folliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya ifade edilebilir (20).

2.3.TİROİD BEZİNİN FETAL AKTİVASYONU VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

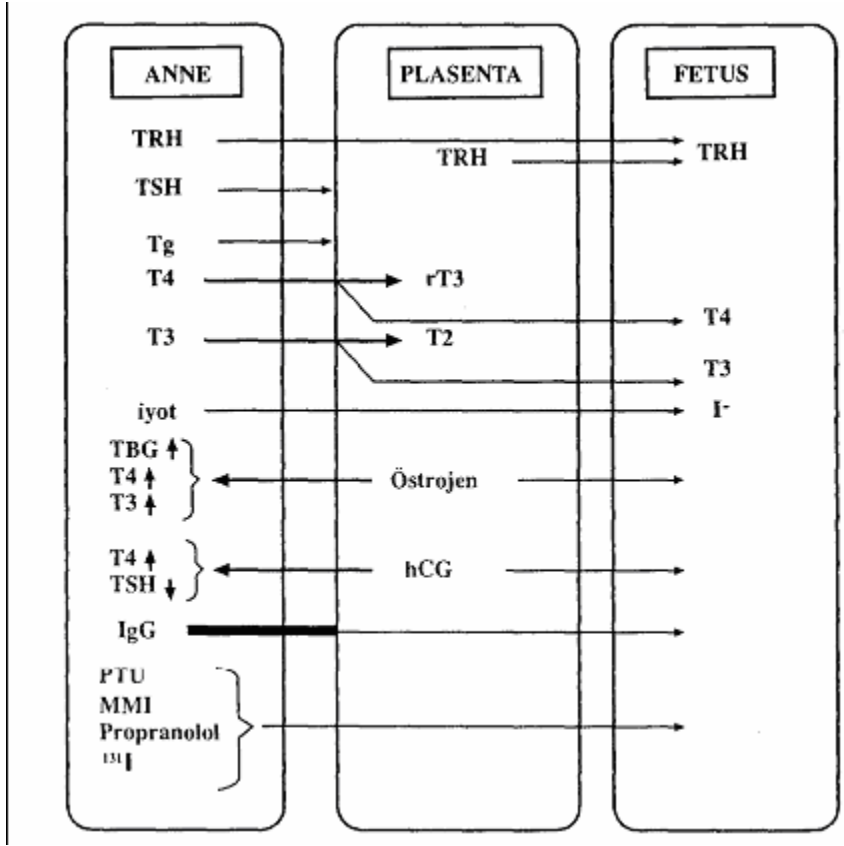
Fetal tiroid bezinin aktivitesi genellikle gestasyonel 8.haftada başlar. Gestasyonun 10. haftasında iyot tutulur ve bunu tirozinin iyodinizasyonu izler. Fetal yaşamın 12. haftasında kolloid oluşumu gerçekleşir. Aynı zamanda fetal hipofiz bezi TSH sekrete etmeye başlar. 1970'lerin başında, gestasyonun ortalarında fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın çalışır hale

geldiği ve TRH (tirotropin releasing hormon) salınımının maternal akstan bağımsız olduğu gösterilmiştir (30). Gebeliğin ortalarında fetal hipotalamusta TRH'nın ölçülebilir düzeyde bulunduğu ve gebeliğin son üç ayında serum TRH düzeyinde belirgin artış olduğu bilinmektedir. TRH, plasentada sentezlenmekte birlikte annenin dolaşımındaki TRH da plasentadan geçebilmektedir. Ancak plasentadan geçen TRH'nın fetusa etkisi çok azdır (17,31).

Fetal gelişim plasentaya bağımlıdır. Placenta substrat teminini, ekskresyon fonksiyonunu sağlar ve çeşitli polipeptid ve steroid hormonları sentezler (20). Placenta bazı maternal hormonların, substratların ve ilaçların fetusa geçişini sağlayarak fetal tiroid gelişimi, fonksiyonları ve tiroid hormon metabolizması üzerine çok ciddi etkileri vardır (Şekil 1). Placenta TSH'ya geçirgen değildir (31). Şekil 1'de tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü gösterilmiştir.

Plasentanın Tg geçirgenliği yoktur. Tiroid agenezisi ile doğan çocuklarda Tg tespit edilemeyecek kadar düşüktür. KH tanısı konulduktan sonra Tg'ye bakılarak ayırıcı tanıda yararlanılmaya çalışılır. Placenta iyodidin geçişine ise engel oluşturmaz (20). Normal koşullarda placenta tiroid hormonlarına sınırlı geçirgen özelliktedir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal etkilerden bağımsız çalışır. Bununla beraber fetal hipotiroidi durumunda maternal tiroid hormonlarının fetusa geçişi artar (28).

Placenta, tiroid hormon sentezine etkili bazı ilaçların, immunoglobulinlerin (G tipi) geçişini sağlayarak tiroid fonksiyonlarını ciddi olarak etkileyebilmektedir. Örnek olarak aşırı iyodun veya propiltiourasil, metimazol gibi ilaçların plasentadan geçerek hipotiroidiye yol açmaları gösterilebilir. Graves hastalığında TSH reseptörlerini aktive eden antikörler plasentadan geçerek fetal ve yenidoğan hipertiroidisine yol açabilirler (31).



Şekil 1. Fetuste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü(20).

2.4. TİROİD BEZİNDE TİROİD HORMONLARININ SENTEZ BASAMAKLARI

Tiroid hormon biyosentezini kontrol eden en önemli faktörler iyot ve TSH'dır (20). İyodun az alımı tiroid hormonlarında yetersiz senteze, TSH düzeyinde artışa ve guatra neden olurken, aşırı miktarda alınması da "Wolff Chaikoff" etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. "Wolff Chaikoff" etkisi, artmış iyot alımının hidrojen peroksit (H_2O_2) yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısıyla tiroglobulin iyodinasyonunun azalmasıdır (32).

TSH tiroid hormon sentez ve salınımının hemen her basamağında etkisi olan bir hormondur. TSH hücre membranında bulunan G proteini ile birleşerek cAMP'yi uyarması sonucu etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur ve özellikle aktif tiroid hormonu olan T3'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (20).

2.4.1.İyodidin aktif olarak tiroid tarafından tutulması ve oksidasyonu

Tiroid hormon oluşumunda ilk aşama iyodun tiroid follikül hücrelerine inorganik iyodid olarak alınması ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşmesidir. Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. İyodidin tiroide transportundan tiroid follikül hücrelerinin bazal membranında yer alan ‘Sodyum/iyodid Symporter’ (NIS) adı verilen bir protein sorumludur. Tiroid içine alınan iyodid çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için TPO, H₂O₂ ve iyodun bağlanacağı protein olan Tg gereklidir. TPO, demir (hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H₂O₂ gereklidir. Bu enzim tiroid hücrelerinin apikal membranında yer alır (20,32,33).

2.4.2.Tiroglobulin sentezi ve metabolizması

Tiroid hücrelerinde tiroglobulin denilen büyük bir glikoprotein sentezlenerek follikül içine salgılanır. Tg'nin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır. Tiroid fagolizozomlarında hidrolize olmamış az miktarda Tg, salgılanan iyodotironinlerle birlikte dolaşıma geçer. Tg sentezi TSH kontrolü altındadır. Tg'nin kan düzeyi TSH verilince artar, tiroid hormonu tedavisi sırasında azalır. Serum Tg düzeyleri çocuklarda erişkinlere göre yüksektir. Hipotiroidi düşünülen bir çocukta ölçülemeyecek kadar az Tg düzeyleri saptanması tiroid disgenezini ya da Tg sentezinin yapılamadığını düşündürür. Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr gibi tiroid bezinde hiperaktivite ile giden tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi yüksektir. Tiroid agenezi olan yenidoğanda Tg ölçülemeyecek kadar düşüktür (34).

2.4.3.Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu)

Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin ise birleşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur (32).

2.4.4.İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması

Bir MIT ve DIT'nin alanin zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'nin birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme “*coupling*” denir. Bu işlem TPO enzimi tarafından katalize edilir. Tg üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve

T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oran azalır (20). TPO oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin eşleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar.

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

Gerekli durumlarda tiroid hormonları kolloid içinden endositoz ile follikül hücresinden dolaşıma salınırlar. Apikal bölgeye geçen kolloid damlacıklar lizozomal enzimler ile sindirilerek MIT, DIT, T3 ve T4 serbestleştirilir. T3 ve T4 kapiller dolaşıma verilir. T3 direkt tiroid bezinde sentezlenmesi dışında tiroid dışı dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu ile de meydana gelir. İnsan dokularında tiroid hormon deiyodinasyonunu üç enzim katalize eder (34).

Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) iyodotironin halkalarının iç (5) ve dış (5') halkalarının deiyodinasyonunu katalize edebilen tek enzimdir. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3, 5 monodeiyodinasyonu ile rT3 (reverse triiyodotironin) oluşur. Bu dönüşüm serum T3 düzeyinin büyük kısmından sorumludur. MDI-I aktivitesi insanlarda karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunur (34).

Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) sadece dış halka üzerinde etki gösterir. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. MDI-II özellikle beyin için önemlidir. İnsanlarda tiroid, kalp, beyin, spinal kord, iskelet kası, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur (34).

Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) plasenta, santral sinir sistemi, fetal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. MDI-III T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. rT3 ve T2 inaktif hormonlardır. MDI-III fetal yaşamda yüksek düzeylerde bulunur. Enzimdeki bu yükseklik fetustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumlu tutulmaktadır (35).

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

Deiyodinaz enzimi ile MIT ve DIT sindirilerek iyotları serbestleştirilir. Serbest iyot hücre içi iyot havuzuna gönderilir (20,36).

2.5.TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ VE TAŞINMASI

Tiroid hormonlarının hücre düzeyindeki etkileri hücre çekirdeğinde bulunan özgül nükleer reseptöre bağlanma ile gerçekleşir. Tiroid hormon reseptörleri transkripsiyon faktör ailesindedir. Tiroid hormon reseptörleri 4 alt yapısal birime ($TR\alpha 1$, $TR\alpha 2$, $TR\beta 1$, $TR\beta 2$) ayrılır. $TR\alpha$ reseptör bölgesini kodlayan gen 17. kromozom üzerinde, $TR\beta$ reseptör bölgesini kodlayan gen ise 3. kromozom üzerindedir (37).

Tiroid hormonlarının majör etkileri büyüme ve gelişme üzerinedir. İnfant ve çocuklara özgü olarak beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkileri vardır. Ayrıca oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde etkileri vardır (33).

Tiroid hormonu santral sinir sistemi gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Oligodendrositler miyelin üretmektedir ve miyelin genleri tiroid hormonu bağımlıdır. Tiroid hormonları ön beyin, hipokampus, olfaktor bulbus ve serebellum gibi yapılarda kolinerjik nöronların gelişimi ve fonksiyonunda rol oynamaktadır (9).

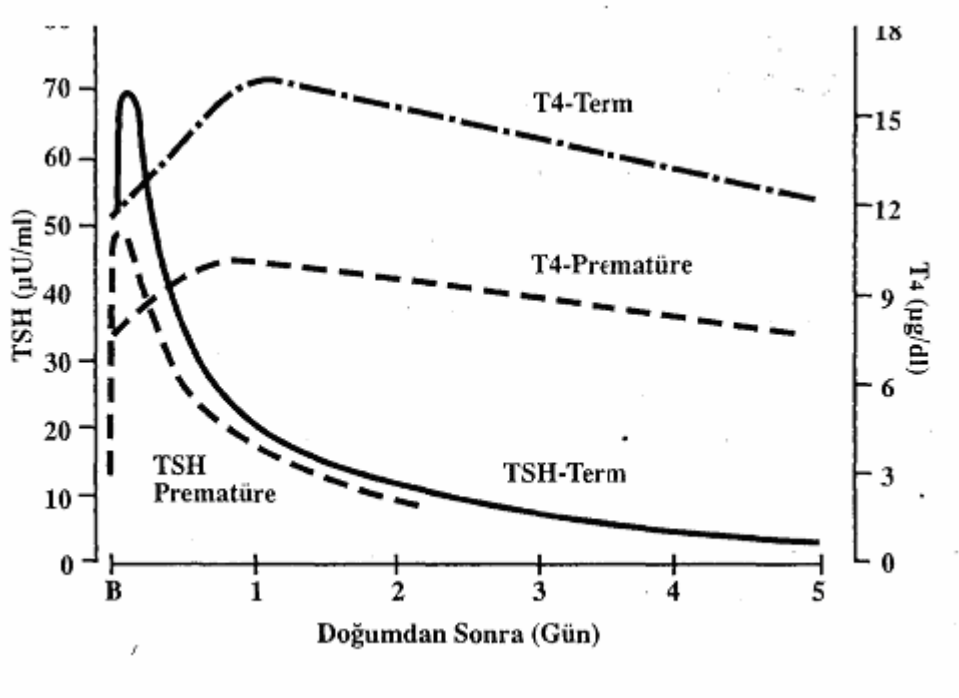
Tiroid hormonları plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanır. En önemli T4 taşıyıcı protein (%70) tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. Diğer taşıyıcı proteinler ise albumin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) (%20)'dir. T3 en çok TBG'ye ve albumine bağlanır. T4'ün %0,03'ü ve T3'ün % 0,3' ü dolaşımda proteinlere bağlanmamış olarak bulunan serbest hormonlar şeklindedir. Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez (33).

2.6.YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Matür yenidoğanda doğumu takiben ilk 30 dakikada TSH belirgin artış yaparak pik oluşturur. İlk 30 dakikada TSH konsantrasyonu 60-70 mIU/L'ye ulaşır. TSH'nın pik değerine ulaşmasını takiben ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve bu süre sonunda TSH'nın değeri 20 mIU/L altındadır (38). Artan TSH tiroid bezini uyararak T4 salınımında %50'lik artışa neden olur (38). Serum T3 konsantrasyonu doğumdan sonra ilk 24 saat içinde umbilikal arter değerlerine göre 3-4 kat artar. Hayvan deneylerinde TSH artışının en önemli nedeninin doğum

sonrasında çevre ısısının düşük olması olarak gösterilmiştir (39). T3 artışına TSH artışı dışında tip 1 ve tip 2 deiyodinaz aktivitelerinin artışı da katkıda bulunur. Böylece T4'ün tiroid dışı dokularda T3'e dönüşümü artmaktadır. Kahverengi yağ dokusunda tip 2 deiyodinazın aktivitesinde artış ile T3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki T3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (40). Serum rT3 doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Bundan sonra 5. güne kadar normal değerlerine düşer (40).

Prematüre yenidoğanda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam matür olmayışı doğum sonrası adaptasyona yansımaktadır. Prematürelere TRH'nın sentez ve salınımı göreceli olarak azdır. Tiroid bezinin TSH'ya yanıtı henüz olgunlaşmamıştır. T4'ün T3'e deiyodinasyonu düşüktür. Tg düzeyi göreceli olarak düşük bulunur. Prematürelere serum T4 ve sT4 düzeyleri düşüktür. Serum TSH ve T3 düzeyleri normal ile düşük değerler arasındadır (41). Yapılan çalışmalarda serum T4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur (42). Prematüre bebeklerde yaşamın ilk 24 saatinde serum T4 ve T3 düzeylerinde hafif bir yükselme gözlenebilir de sıklıkla ilk hafta sürecinde kord kanındaki düzeyin altında bulunur (42,43). Prematüre bebekte term doğan bebeklerin T4 düzeylerine ancak 4 – 8 haftada ulaşılır (44).



Şekil 2. Prematüre ve zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 5 gün içinde görülen T4 ve TSH değişimleri (43).

2.7.KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

KH, tiroid hormonlarının doğuştan gelen eksikliğidir. Sıklığı 3500- 4000 doğumda bir olarak bildirilmiştir. Ancak son yıllardaki çalışmalar KH sıklığının daha fazla olduğu yönündedir. Ataş ve ark. 93.897 yenidoğanda KH sıklığını 1/2183 olarak, Sağlam ve ark. ise 11,770 yenidoğanda sıklığı 1/2354 olarak belirlemiştir (45,46). Hormon eksikliği tiroid bezinin gelişimsel veya fonksiyonel bir kusuruna bağlı ise primer hipotiroidi, hipofizer ve/veya hipotalamik bozukluğa bağlı ise sekonder hipotiroidi olarak sınıflandırılır (33).

2.7.1.ETYOLOJİ

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

Tablo 1. Konjenital Hipotiroidizm Nedenleri (47)

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

2.7.2.1.1. PRİMER HİPOTİROİDİZM

2.7.2.1.1.1. Tiroid Disgenezisi

Tiroid disgenezisi, bezin kısmen (hipoplazi) ya da tümüyle (agenezi) gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, tiroid bezinin gelişim yerinden boyundaki normal yerine göçüyle ilgili bozukluklardan da (ektopi) kaynaklanabilir. Disgeneziste kız-erkek oranı 2/1 olup, en sık görülen formu ektopidir. Tiroid disgenezisi ırklar arasında farklı insidansta bulunur. Afrika kökenli amerikalılarda 1/3200 iken Kuzey Amerikada 1/4500 sıklıkta bildirilmektedir (48). Hispanic bebeklerde daha sıktır (1:2000). Türkiye’de ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde yapılan çalışmada disgenezi sıklığı 1/3517 olarak bulunmuştur (49).

Tiroid disgenezisinin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmakla birlikte henüz nedeni kesin olarak ortaya konmuş değildir (50). Down sendromlu olgularda sıklığı fazladır (51). Genetik neden olarak tiroid bezinde eksprese olan ve tiroid bezi gelişiminde rol oynadığı bilinen transkripsiyon faktörlerini (TTF-1, TTF-2, PAX-8) kodlayan genlerde defekt olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda bu genlerde mutasyon tanımlanmıştır(52,53). Çevresel faktörler olarak maternal otoimmünite suçlanmaktadır. Ancak disgenezili bebeklerin annelerinde tiroid otoantikörlerinin daha yüksek oranda pozitif bulunduğuna dair bir bulgu bildirilmemiştir (50). Serum T3 düzeyi normal veya normale yakın iken T4 düzeyi düşük ise öncelikle disgenezi düşünülmeli ve tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Tiroid agenezilerinde serumda TG saptanamaması tanıda değerlidir.

2.7.2.1.1.2. Dishormonogenezis

Anatomik gelişimsel tiroid bezi anomalilerinden sonra ikinci en sık konjenital hipotiroidi nedenidir (%10-15). Ülkemizde akraba evliliği fazla olduğundan oran daha yüksektir. Tamam ve ark. kalıcı KH olguları %44,3’ünde dishormonogeneze olduğunu belirtmiştir (54). Dishormonogeneze, tiroid bezinde hormon biyosentezinden sorumlu basamaklardan herhangi birisinde ortaya çıkan bozukluktan kaynaklanır. Dishormonogeneze yol açan bozukluklar otozomal resesif geçiş göstermektedir. Sadece TSH direnci otozomal dominant geçer. Bunlar iyot yakalama defekti, organifikasyon defekti, tiroglobulin sentezi ve salınım bozukluğu, iyodotirozin deiyodinaz eksikliğidir. Tiroid hormon sentez kusurunda tanımlanan başlıca mutasyonlar TSH

reseptör gen mutasyonu, NIS (sodyum/iyodid symporter), TPO ve Tg mutasyonlarıdır. Organifikasyon defektine sağrlığın eşlik ettiği Pendred sendromunda tiroid follikül hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan ve pendrin adı verilen iyot taşıyıcı proteini kodlayan 7q22-31 kromozomu üzerindeki genin mutasyonu tanımlanmıştır (55).

2.7.2.1.2. SEKONDER HİPOTİROİDİZM

Hipotalamik veya hipofizer kaynaklı TSH eksikliğinden kaynaklanır. KH'li olguların % 5'inden azını oluşturur. İnsidansı 1/100.000 civarındadır. İzole TSH eksikliği olabileceği gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile birlikte de görülebilir. İzole eksikliklerde TSH β alt birimini kodlayan gende, TRH reseptör geninde mutasyonlar moleküler bozukluklar olarak gösterilmiştir. Çoklu hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülen sekonder-tersiyer hipotiroidi vakalarının bir kısmında orta hat defektleri (yarık damak, yarık dudak, septum pellucidum ya da korpus kallosum yokluğu) eşlik eder (56). Ayrıca mikropenis, uzamış sarılık, hipoglisemi gibi diğer hormon eksikliklerine bağlı bulgular da görülür (47).

2.7.2.1.3. TİROİD HORMON DİRENCİ

Tiroid hormon direnci oldukça nadirdir. Yaşamın daha ileri döneminde tanı alır. Olgular genellikle bulgu vermez. İnsidansı 1/50.000 civarındadır. Çoğu olguda tiroid hormon β alt birimini kodlayan gende mutasyon gösterilmiştir (57).

2.7.2.2. GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.7.2.2.1 Geçici primer hipotiroidizm

Geçici konjenital hipotiroidi, hipotiroidi olgularının %10'unu teşkil etmektedir. Kuzey Amerika'da sıklığı 1/50.000 civarında rapor edilmiştir (58). Sağlam ve ark. 11770 yenidoğanı taramış KH oranını 1/840 olarak, geçici KH oranını ise 1/1308 olarak tesbit etmişlerdir (46). Tamam ve ark. ise KH ile takip ettikleri olguların %24,2'sinin geçici olduğunu saptamıştır (54). İyot eksikliği, aşırı iyoda maruz kalma, antitiroid ilaçlar, anneden fetusa geçen antitiroid antikolar saptanan nedenler arasındadır. Annedeki TSH reseptör blokan antikolar bebekten 3-6 ay içinde atıldıktan sonra hipotiroidizm tablosu düzelir (20).

2.7.2.2.1.1. İyot Eksikliği ve/veya fazlalığı

İyot eksikliğine bağlı KH olguları endemik iyot eksikliği olan bölgelerden daha sık bildirilmektedir (59). Evliyaoğlu, KH olguların %36'sında idrarda iyot düzeyinin düşük olduğunu ülkemizde uygulanan iyodinasyon programına rağmen iyot eksikliğinin halen sorun olduğunu göstermiştir (60). Prematüre bebekler iyot eksikliği açısından riskli bir gruptur. Tiroid bezinin iyot depoları intrauterin dönemde oluşturulmaktadır. Prematüritenin derecesi arttıkça iyot depolanması azalmaktadır. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matür olmaması nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü de kısıtlıdır. Bu da kolaylıkla hipotiroidiye tablosuna yol açmaktadır (61). Fetal ve yenidoğan dönemi iyot fazlalığına da duyarlıdır. Bu dönemde anneye ya da yenidoğana deriden iyotlu antiseptiklerin uygulanması kolayca hipotiroidiye neden olmaktadır (62). Aşırı miktarda iyot alınması "*Wolff Chaikoff*" etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar (32).

2.7.2.2.1.2. Maternal İlaç Kullanımı

Annenin hamilelik ve emzirme döneminde kullandığı bazı ilaçlar geçici yenidoğan hipotiroidisine yol açmaktadır. Bunların başlıcaları antitiroid ilaçlardan propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldür (20).

2.7.2.2.1.3. Maternal TSH Reseptör Antikorları

Annedeki Graves hastalığına neden olan TSH reseptörlerine bağlanan blokan antikorlarla ortaya çıkan hipotiroidi, geçicidir. Anneden geçen bu antikorların 3-6 ayda bebeğin kanından temizlenmesi sonucu düzelir (20).

2.7.2.2.2. Geçici Hipotiroksinemi

TSH normal iken T4'ün düşük olduğu durumlar hipotiroksinemi olarak adlandırılır. Prematürelere daha sık görülür. Bu olgularda T4 ile tedavinin prognoz üzerine herhangi bir etkisi bilinmemektedir. Prematürelere hipotiroksineminin nedeni hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın immatur olması ve karaciğerden sentezlenen TBG'nin sentezinin düşük olmasıdır. TBG eksikliği 1/8000- 12.000 bebekte görülür. T4 düşük, TSH değerleri normaldir. Tedavi gerektirmemektedir (59).

2.7.2.2.1 Geçici Hipertirotinemi

Geçici hipertirotinemi özellikle TSH ölçümü ile yapılan KH yenidoğan tarama programlarında karşılaşılan bir problemdir. Genellikle prematürelere görülmektedir. Etiyolojisi kesin bilinmemektedir. Serum T4 düzeyi normal iken TSH düzeyi yüksektir. TRH testi uygulandığında artmış TSH yanıtı görülür, tiroid sintigrafileri normaldir. Olguların çoğunda yaşamın ilk bir yılı içinde TSH normale döner. Tedavi tartışmalıdır (3).

2.7.2.2.2.Düşük T3 Sendromu

Matür bebeklere oranla prematüre bebeklerde T3 konsantrasyonu daha düşüktür. Bunun nedeni prematürelere Tip 1 deiyodinaz enziminin matür olmayışı ve bundan dolayı T4'den T3 dönüşümünün kısıtlı olmasıdır. Serum T3 iki hafta içerisinde normale gelir (3).

2.7.3. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ KLİNİK BULGULARI

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

Tablo 2. Konjenital hipotiroidi klinik bulgularının görülme zamanına göre dağılımı

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

Ayrıca hipotiroidili çocukların kardiyolojik değerlendirilmesinde bradikardi, kalpte üfürüm, kardiyomegali ve asemptomatik perikard effüzyonu olabilir. Spastisite, kaba tremor, nistagmus, koordinasyon kusurları, derin tendon reflekslerinde artma, strabismus ve sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklarda gelişebilir (33).

KH'nin klasik bulguları; kalın sesle ağlama, kaba yüz görünümü, fontanelerin geniş olması, ciltte alacalı görünüm, büyük dil, göbek fıtığı, sarılık, el ve ayaklarda soğukluk, kabızlık, hipotoni, emmeme, letarji genellikle zaman içinde gelişir (Tablo 2). Tarım ve Yordam 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada 1964-1989 yılları arasında KH tanısı almış 1000 olgunun verilerini sunmuşlardır. Buna göre olguların doktora geliş nedenleri büyüme geriliği (%26,7), konuşmada (%21,4) ve yürümede (%18,1) gerilik olarak saptanmıştır. Olguların %72'sinde hipotoni, %68,5'inde konstipasyon, %64,6'sında kretinoid yüz görünümü dikkati çekmiştir (63). Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tarama programı öncesi olguların en sık bulgu ve belirtileri 0-1 ay arası bebeklerde uzamış sarılık ve hipoaktivite, 1-3 ay arası bebeklerde uzamış sarılık, 3-6 ay arası bebeklerde hipoaktivite, hipotonisite, kabızlık ve büyüme geriliği, 6-9 ay arası bebeklerde büyüme geriliği, 9-12 ay arası bebeklerde büyüme geriliği ve kabızlık, 1 yaş üstü çocuklarda büyüme geriliği, kabızlık, uzamış sarılık olarak belirlenmiştir (64). Bu bulguların erken dönemde ortaya çıkması bebeğin fetal dönemde hipotiroidiye maruz kalmasıyla ilişkilidir. Annede iyot eksikliğinin olması ya da otoimmün tiroidit nedeniyle hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde KH var ve ciddi derecede ise bulgular yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir. Tiroid fonksiyonları normal olan annelerin KH'li bebeklerinde ise bulgular tiroid hormon eksikliğinin derecesine bağlı olarak zaman içinde belirginleşecektir. Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan KH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya çıkarken, hafif dishormonogenez ya da ektopisi olan hastaların bulguları geç çocukluk döneminde görülebilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guatra yönelik incelemeler sırasında konulur (65).

2.7.4. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI

KH'nin tanı yöntemi hastalığın yenidoğan döneminde ilk hafta içerisinde tarama programları ile bulgular çıkmadan ve bebek etkilenmeden veya minimal etkilendiği erken dönemde tanı alması ve yerine koyma tedavisinin başlanmasıdır. Ancak bunu sağlamak, erken tanı oldukça zordur. Tarana programı öncesi bir çalışmada Tarım ve Yordam ortalama tanı

yaşının 49,22 ay olduğu, %55,4'ünün iki yaşından sonra, %14'ünün 1-2 yaş arasında, %3,1'inin neonatal dönemde tanı aldığını saptanmıştır (63). Tarama programı öncesi yapılan başka bir çalışmada hastaların çoğunluğu 0-1 ay arasında ve 1 yaş üzerinde (sırasıyla %41,3 ve %31) tanı almıştır (64). Şimşek ve arkadaşları yenidoğan tarama programı ile ortalama tanı yaşının 23 ± 14 gün olarak bulmuştur (66).

KH tanısı T4'ün düşük TSH'nın yüksek olması ile doğrulanır. İntrauterin hipotiroidinin süresi ve şiddetini saptamak amacıyla kemik yaşına bakılır. İlk 3 ayda diz grafisi çekilerek femur alt epifiz çekirdeği ile tibia üst epifiz çekirdeği değerlendirilir. Yenidoğanda hiç epifiz çekirdeğinin görülmemesi kemik yaşının <36 hafta, femur alt epifiz çekirdeği var ancak tibia üst epifiz çekirdeği yok ise 36-38 hafta, tibia üst epifiz çekirdeği de mevcut ise >38 hafta olarak yorumlanır.

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

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

Tiroid sintigrafisi ile disgenezi ve dishormonogenez ayırt edilebilir. Disgenezili vakaların % 75'inde ektopi söz konusudur ve ektopik bez sintigrafi ile gösterilebilir; ayrıca hipoplazi ve hemigenezi de saptanabilir. Sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenemediği vakalarda ise tiroid agenezisi, iyot yakalama defekti, iyot fazlalığına bağlı supresyon, TSH reseptör mutasyonu ve anneden geçen TSH reseptör blokan antikolar araştırılmalıdır. Bunlarda ayrıca tiroid USG yapılmalıdır. Sintigrafi ile dishormonogenezisi geçici KH'den ayırt etmek mümkün değildir (50).

Etyolojik incelemede bir başka algoritma ise ilk görüntülemenin USG ile yapılmasıdır. USG'de bez normal pozisyonda ise dishormonogenez ya da geçici KH söz konusudur; USG'de bez görüntülenemez ise agenezi ya da ektopi olabilir (her ikisi de kalıcı KH'ye işaret eder). Ayrıca disgenezinin diğer formları olan hipoplazi ve hemigenezi de ayırt edilir. Kalıcı-geçici KH ayırımı tam yapılamayanlara 3 yaşına kadar tedavi verilir, 3 yılın sonunda tekrar yeniden değerlendirilir (50).

Serum tiroglobulin düzeyi dishormonogenezis ve bezin uyarıldığı diğer durumlarda (örneğin iyot eksikliğine bağlı geçici KH) yüksek bulunur; tiroglobulin eksikliğinde ise çok düşüktür. İdrarda iyot ve serumda tiroid otoantikör düzeyleri geçici KH'den şüphelenilen vakalarda gerekli görüldüğü takdirde ölçülür (50).

2.7.5. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMASI

Hamileliğin ilk yarısında fetustaki tiroid hormon konsantrasyonları düşüktür. Bu süre boyunca fetus maternal tiroid hormonuna bağımlıdır. Fetusun ihtiyacı, plasenta ve annenin tiroid hormon düzeyi ile kontrol edilir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı hamileliğin ortasında işlev görmeye başlar ve tiroid hormon ihtiyacını kendisi karşılar. Tiroid hormonunun çoklu organ sistemlerinde (özellikle beyin) kritik önemi olmasına rağmen birçok KH'li bebek doğumda normal görünür. Hipotiroidik fetus en azından maternal tiroid hormonunun plasental geçişi ile korunur. Düşük serum konsantrasyonlarına rağmen beyin için gerekli ihtiyaç beyin içi T4'ün T3'e dönüşümünde artışla karşılanır (67).

Yenidoğan dönemi hipotiroidi bulguları olmadığı için tanı gecikir. Bu nedenle TSH tarama programı uygulanır. Pilot tarama çalışmaları Quebec, Kanada, Pittsburg ve Pensilvanya'da 1974'de geliştirilmiş ve şimdi Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Japonya, Avustralya, Doğu Avrupa'nın bölümleri, Asya, Güney Amerika ve Orta Amerika'nın bazı bölümlerinde kurulmuştur. Kuzey Amerika'da beş milyon yenidoğandan daha fazlası taranmış olup KH sıklığı 1/3570 civarında bulunmuştur. Ülkemizde ise 25 Aralık 2006 tarihinden itibaren, topuktan filtre kâğıdına alınan kandan, TSH ölçüm esasına dayalı olarak Türkiye genelinde uygulanmaya başlanmıştır (68). Taramanın ana amacı KH olgularda erken tanı ve tedavi ile oluşacak zeka geriliğini önlemektir (67).

Dünya ülkelerinden bildirilen oranlar (69) :

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

2.7.5.1. TARAMA METODLARI

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

2.7.5.1.1. PRİMER TSH ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN T4 ÖLÇÜM METODU

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

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

Primer KH için hassas TSH tarama metodunun sensitivitesi % 97,5 spesifitesinin % 99 olduğu bildirilmektedir (65).

Geri çağırma oranı kapiller kan örneğinin alınma zamanı, kullanılan TSH ölçüm yöntemi, belirlenen “*cut off*” değeri ve bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Quebec'te 93.000 bebekte yapılan tarama çalışmasında geri çağırma oranı primer TSH tarama yaklaşımı ile % 0,05 olarak saptanmıştır (70).

“*Cut off*“ TSH değeri Pediatrik Amerikan Akademisinin Haziran 2006 da yayınladığı son çalışmasında >40 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde IRMA yöntemi ile TSH >30 mIU/L, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji departmanında RIA yöntemi ile TSH >20 mIU/L, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji

bilim dalında RIA yöntemi ile TSH >40 mIU/L, Gazi üniversitesi tıp fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde ise önce IRMA yöntemi ile TSH >20 mIU/L olarak kabul edilmiştir (65,66,71).

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

2.7.5.1.2. PRİMER T4 ÖLÇÜMÜNÜ TAKİBEN TSH ÖLÇÜM METODU

Başlangıçta filtre kağıdına damlatılmış kandan spot T4 ölçümlerini takiben düşük T4 değerlerinde TSH ölçülür. Primer T4 ölçümü yaklaşımı düşük veya düşük-normal T4 ile yükselmiş TSH konsantrasyonları olan primer hipotiroidizmi hastaları saptamada kullanılır. Primer hipotiroidizmi saptamaya ek olarak bu metod TBG eksikliği olan olguları ve santral hipotiroidizm olgularını kapsar. Bu yaklaşım buna rağmen başlangıçta normal T4 ve gecikmiş TSH artışı olan olguları kaçırmaya neden olabilir. Bu metod ile taramanın sensitivitesi % 98 ve spesifisitesi % 99'un üzerinde bulunmuştur (65).

Dussault JH. ve ark.(70) yaptıkları çalışmada, geri çağırma oranını primer hipotiroidizm için yaklaşık % 0,05 olarak primer TSH tarama programına benzer bulunmuştur.

2.7.5.1.3. T4 ve TSH'İN BİRLİKTE ÖLÇÜMÜ

Eş zamanlı T4 ve TSH ölçümleri mevcuttur. KH için ideal olan tarama yöntemidir. Ancak maliyeti fazla olan bir yöntemdir. Bununla beraber pilot tarama veya taramanın ülke düzeyinde yaygınlaştırılmasında metod seçilirken tarama hakkındaki deneyim, toplumun gereksinimleri ve parasal kaynakların gücü esas alınmalıdır. T4'ün TSH ile birlikte yapılan tarama programlarında hem maliyet yükselir hem de tarama metodu karmaşıklaşır. Hipotiroidizm yönünden tek avantajı ise primer KH'ye göre çok nadir olan sekonder hipotiroidizm vakalarının da yakalanabilmesidir (65).

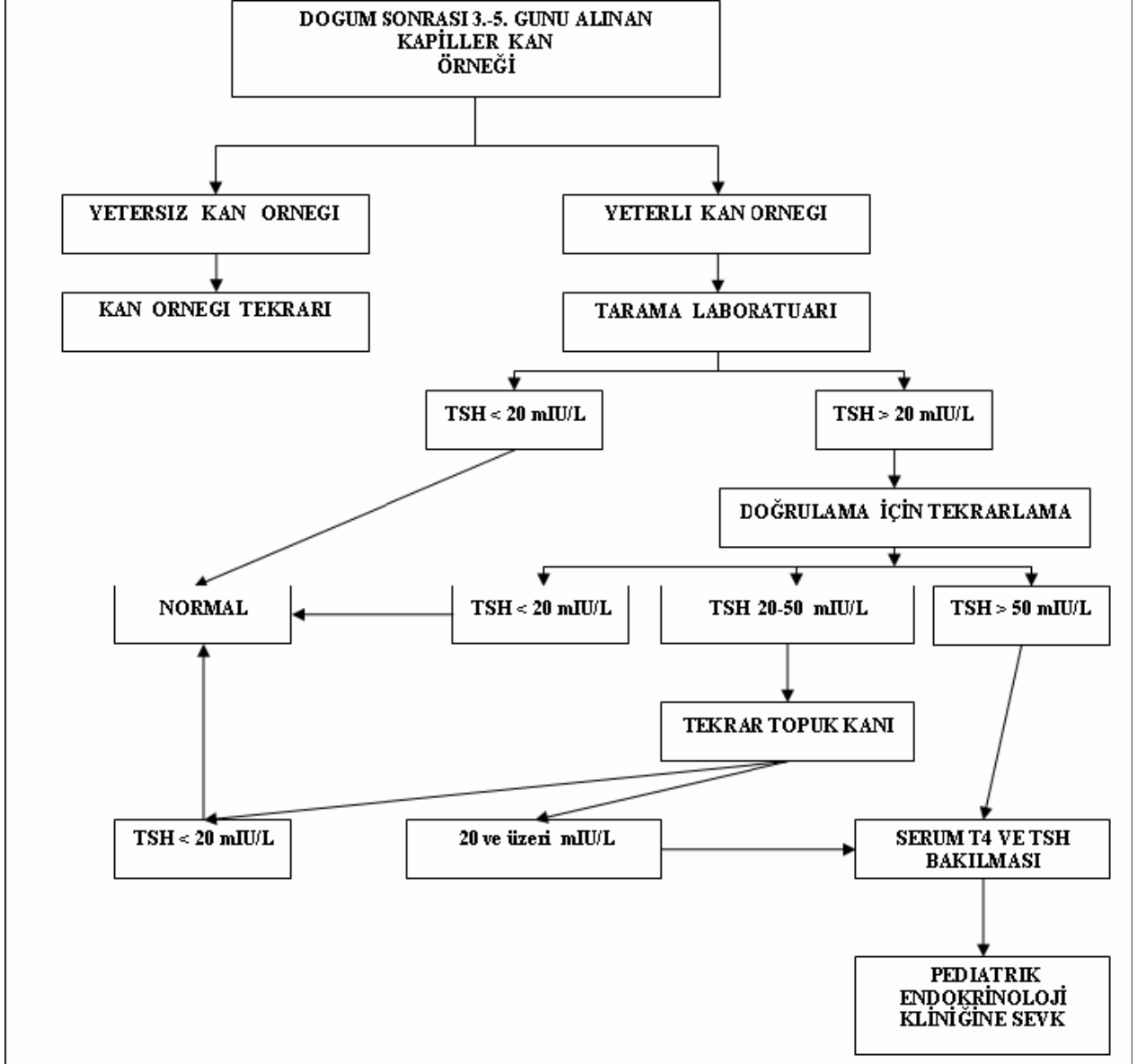
2.7.5.2. ÖRNEK TOPLAMA

İdeal olarak doğumdan sonra 3-5. günlerde topuk kanı alınmalıdır. Eğer örnekler ilk 24-48 saat içerisinde alındı ise yalancı pozitif yükseklikleri saptanabilir (65).

Evde yapılan doğumlarda kan örneği eğitilmiş ebe veya hemşire tarafından ilk hafta içinde alınmalıdır. Kan değişimi ve kan transfüzyonu yapılan bebeklerde kan örneğinin işlemden önce ya da işlemden 48-72 saat sonra alınması zorunludur. Prematüre ve hasta bebeklerde dopamin kullanımı söz konusu olduğunda, kan örneğinin 7. veya 14. günlerde ikinci kez tekrarlanması gereklidir (65). İyot kontaminasyonu geçici hipotiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biri olduğundan iyot içeren bileşenlere maruz kalan yenidoğanlardan ikinci kez kan örneği alınmalıdır. Bir bebek başka bir hastaneye transfer edilirse ilk hastane mutlaka örneğin alındığını bildirmelidir. İkinci hastane transfer öncesi kanın alındığına dair bilgi alamıyorsa mutlaka tekrar örnek almalıdır.

Doğru tarama sonuçları kaliteli kan örneklerine bağlıdır. Yenidoğan taraması için basılı daireler şeklinde filtre kâğıtları (Guthrie kâğıdı) hazırlanmıştır. Bebeğin topuğu temizlendikten sonra topuğun taban yüzeyinin iç veya dış kısmı steril bir lanset ile 2,5 mm'den daha derin olmayacak şekilde delinir. İlk damla kan silindikten sonra filtre kâğıdına her iki yüzde de yuvarlak alanın tamamını kaplayacak şekilde kan alınmalıdır. Bu şekilde 4 yuvarlak da kan ile doldurulmalıdır. Eski damlatılmış kan örneğinin üzerine tekrar kan damlatılması veya iki kez damlatılması yanlış sonuçlara neden olduğu için kullanılmamalıdır. Teknik olarak uygunsuz ya da yetersiz derecede kan içeren örnekler çalışılmamalıdır. Örnek tüm filtre kâğıdına doyurulmalı ve tek taraftan damlatılmalıdır. Filtre kâğıdı ellenmemeli, ıslak zeminde bırakılmamalı, kahve-süt ve diğer maddelerle kontamine edilmemelidir. Doğrudan ısı ve ışık ile teması engellenmelidir. 24 saat içerisinde tarama laboratuvarına gönderilmelidir (65).

Şekil 3. KH taraması akış şeması
 (T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Neonatal Tarama Programı bilgi notundan (19.12.2006-Ankara) yararlanılmıştır.)



2.7.5.3. TEST SONUÇLARI

2.7.5.3.1. Düşük T4 ve yükselmiş TSH değerleri

T4 düşük ve TSH >50 mIU/L'den fazla ise primer hipotiroidi tanısı konulur. Tarama TSH konsantrasyonları hafif yükselmiş ancak 20-50 mIU/L olan vakalarda ikinci bir yenidoğan taraması için başka bir filtre kağıdına örnek alınmalıdır. Yenidoğanlarda yaşa göre normal değerlerin kullanılması çok önemlidir. 2-6. haftalar arasında TSH için referans gösterilen değer 1,7 ile 9,1 mIU/L'dir (47).

2.7.5.3.2. Normal T4 ve yükselmiş TSH değerleri

T4 normal ve TSH yükselmişse hipertirotropinemi düşündürür. Hipertirotropinemi yenidoğan döneminde yükselmiş TSH konsantrasyonları ile karakterizedir. Buna rağmen T4 ve sT4 konsantrasyonları normaldir. Etiyoloji genellikle heterojen olup geçici ya da kalıcı tiroid anormallikleri (72-75) veya hipotalamik hipofizer- tiroid aksın olgunlaşmasında gecikmeye bağlı olabilir. Yenidoğan döneminde TSH reseptöründe inaktivasyon mutasyonları kompanse, hafif (subklinik), primer hipotiroidizme neden olur. TSH konsantrasyonu hipotalamus-hipofiz aksın duyarlılığı için en hassas göstergedir. Çoğu doktorlar 15.günden sonraki >10 mIU/L olan kalıcı bazal TSH konsantrasyonunu anormal olarak kabul eder (3). TSH yüksekliği kalıcı ise hipotiroidi düşünülmelidir ve sT4 ve TSH değerleri 2-4 hafta içinde tekrar ölçülmelidir. Eğer sT4 ve TSH konsantrasyonları normale dönmemişse tedavi başlanmalıdır.

2.7.5.3.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri

Normal TSH ile birlikte düşük T4 yenidoğanların % 3-5'inde görülür. Normal TSH fakat düşük T4 değeri (<2 SDS) olan yenidoğanda sekonder hipotiroidi olabilir. Bu durum hipotalamik immatürite (preterm yenidoğanlarda, yenidoğanların %12'sinde), tiroid dışı hastalık esnasında, protein bağlama problemleri (TBG eksikliği), santral hipotiroidi veya gecikmiş TSH yükselmesi olan primer hipotiroidide görülebilmektedir. Preterm veya hasta olan yenidoğanlarda daha sık olarak bu laboratuvar sonuçlarına rastlanmaktadır (44).

T4 değerleri normale dönünceye kadar seri şekilde taramalar yapılmalı veya ikinci bir sT4 ve TSH ölçümü için kan örneği alınmalıdır. İleri laboratuvar testleri TBG eksikliğini, hipopituiter hipotiroidizm ya da gecikmiş TSH artışını saptamak için yapılabilir (44).

Başlangıç taramasında düşük T4 ve normal TSH değerleri olan yenidoğanlarda TSH konsantrasyonlarında sonradan artış olup bunlar düşük veya çok düşük doğum ağırlıklı ya da hasta olan preterm veya term yenidoğanlardır. Serum TSH değerleri bu yenidoğanlarda primer hipotiroidizmde karakteristik olan konsantrasyonlara hayatın ilk birkaç haftasında yükselir (44).

Bazı tarama programları 2. ve 6.haftalarda rutin olarak ikinci bir örnek alabilir. Eğer 6. haftada hipertirotiropinemi devam ederse tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır ve bu çocuklar 3 yaşları dolunca 4-6 haftalık tedavi kesilmesinden sonra tekrar test edilmelidir (44).

2.7.5.3.4. DÜŞÜK T4 VE YÜKSELMİŞ TSH DEĞERLERİ OLAN YENİDOĞANLARDA KLİNİK YAKLAŞIM

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

1. Bebek doktoru tarafından gecikmeden görülmelidir. Tanı ve tedavinin gecikmemesi için pediatrik endokrinoloğa konsülte edilmelidir.

2. Prenatal tiroid durumu (maternal ilaçlar ve tedaviler) ve aile hikayesini içeren tam bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

3. TSH ve T4 değerlerinin doğrulanması için serum örneği alınmalıdır. Yükselmiş tiroglobulin konsantrasyonu dishormonogenezi gösterebilir. Tiroglobulin yokluğu agenezi yönünde değerlendirilir. Serum sonuçlarını mutlaka yaşa uygun değerleriyle karşılaştırmak gereklidir. Maternal otoimmün tiroid hastalığı öyküsü veya daha önceden etkilenmiş bebek öyküsü olanlarda TSH reseptör blokan antikörleri bebekte ve/veya annede yenidoğan hipotiroidizmin geçici formunu tanımlamak için ölçülebilir.

4. Eğitimli personel tarafından görsel araçlar kullanılarak ailelere eğitim verilir.

5. Seçilmiş tanı çalışmaları (tiroid USG veya I¹²³ veya Tc 99m tiroid sintigrafisini içeren) tiroid doku fonksiyonunu tanımlamada kullanılır.

2.7.6. TEDAVİ VE TAKİP

Hipotiroidili bütün yenidoğanlar guatr olsun ya da olmasın ötiroidik faza olabildiğince hızlı bir şekilde tiroid hormon replasman tedavisiyle getirilmelidir (76-79). Tanı doğumdan sonra

ilk 2 hafta içinde konarak tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra T4 ve bir ay sonra da TSH normale döner. Başlangıç dozu olarak 10-15 µg/kg L-T4 (Levotiroksin) veya total 50 µgr L-T4 tavsiye edilir. Yüksek doz L-T4 tedavisinde daha kısa sürede T4 ve TSH normale döner (76).

Tablet ezilerek az miktarda formüla mama, anne sütü ya da su ile karıştırılarak verilir. Emilimi olumsuz etkileyeceğinden soya, lif veya demir ile birlikte verilmemesine dikkat edilmelidir (80). L-T4 dozu bebeğin klinik tedavi ve serum sT4 ve TSH konsantrasyonlarına göre ayarlanır. Tedavi boyunca serum TT4 ve sT4 referans değerlerinin üst yarısında olmalıdır (hedef değerler kullanılan assay yönteme dayanır T4: 10-16 µg/dl, sT4: 1,4-2,3 ng/dl). Kalıcı TSH yüksekliğinin en sık nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Düşük serum T4 konsantrasyonları (<10 µg/dl) ve >15 mIU/L TSH değeri olan bebeklerde yaşamlarının ilk yılında IQ değerleri T4 konsantrasyonları yüksek olanlara oranla daha düşük seyreder (81). Ayrıca tiroid fonksiyon testi değerleri yaşa uygun konsantrasyonlarda korunmalıdır. Tiroid hormon replasman tedavisinde TSH değerleri ilk 3 yıl 0,5 ile 2,0 mIU/L arasında tutulmalıdır (82). İlk 3 yıl süresince doktor tarafından klinik takibi sık aralıklarla yapılmalıdır.

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

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

Hipotiroidizm kalıcı ve geçici ayırımı yapılamayan ve tedavi başlanan olgular ise çocuk 3 yaşına geldikten sonra 30 gün süreyle ilaç kesilmesi sonrasında serum sT4 ve TSH değerleri ölçülür (83). Eğer sT4 düşük ve TSH değeri yüksekse kalıcı hipotiroidi doğrulanır ve tiroid hormon tedavisine ömür boyu devam edilir. Eğer sT4 ve TSH konsantrasyonları referans aralığında ise, ötiroidik farz edilir ve geçici hipotiroidi tanısı konularak tedavi kesilir. Çocuğun

takibinin kaybedilmemesi çok önemlidir. 3 yaş sonrasında tedavisi kesilen çocukların belli aralıklarla izlemi gerekir.

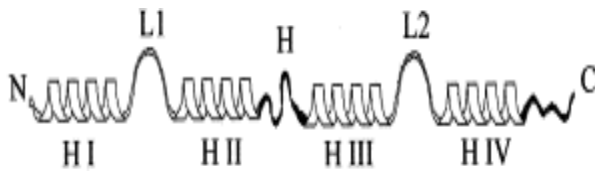
2.8. S-100 PROTEİNLERİ

S100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesi, Amonyum Sülfatta %100 çözünmeleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak sığır beyninden saflaştırılmıştır ve beyine spesifik olarak açıklanmıştır (84).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF- el (85,86) tipi olan Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler olduğu gösterilmiştir. Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (87).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır. (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (Şekil 4) (88).

Şekil 4. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler



Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (89,90). S100A proteini insanlarda 13 Gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler 1'inci Kromozom üzerinde yer alır (88). S100B ise 21'inci Kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down Sendromunda S100B ekspresyonu artar (91).

2.8.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

Matür dokuda, S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipine ihtiyaç duyar (11). Genelde S100 proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (12,92,93). Protein fosforilasyonunda S100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (13). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar (94). Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da S100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca S100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (95).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (96,97). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (13). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (98).

2.8.2. S-100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (99). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelial Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (100). S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (101). Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (14). Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana

rahatlıkla geçebilmektedir. S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (102,103).

Nanomolar konsantrasyondaki S100B nöron gelişimini (104,105), gelişim süresince nöronların yaşamını sürdürmesini stimüle eder (106,107). Hasar sonrası (108), yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonu önler (109). İnvivo şartlarda S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (110). S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (111). Bütün bu bulgular S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir (112). Ekstraselüler S100B'nin bu aktivitesi NF-kB(Nükleer Faktör-kB)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır (113,114). Bu da S100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'ye bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür (115,116). Bu veriler, S100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (Tablo 3)(117).

Tablo 3: S100 Protein ailesi ve genel etkileri

S100 Proteini	Etki
S100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
S100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S100A8	Antimikrobiyal etkiler, makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun artırılması, Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan invitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (118).

Ekstraselüler S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimer'li hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda S100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (119-121). S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, Down sendromunda S100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve β amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi nedeniyle S100B'nin AH ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir (122).

S100B proteini invitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (123,124). Son çalışmalar ışığında, S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı bunun da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirdiği görülmüştür (114). Bir başka çalışmada ise, S100B proteini L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak (124) ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (125).

S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde nitrik oksit sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve interferon gama ile beraber çalışır. Bu da bize, S100B proteininin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (126). S100B proteininin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S100B proteini trofik etkiliyken, S100B protein konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (127).

S100B proteini BOS da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. S100B proteininin hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (128). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (103,129,130). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Fetus amniyon mayii ve idrarında da ölçülmüştür (131).

S100B proteininin amniyon mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (132). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. S100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventriküler hemoraji için spesifitesi %99,3, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventriküler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (129). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (133). Bu nedenle S100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (133). Fenilketonüride yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabilceği görüşünü destekler (134).

AH tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (135). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikroglia kadar aşırı S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki bulunmuştur (136).

Down Sendromu AH için bir risk faktörüdür. Down Sendrom'lu hastalar S100B'yi kodlayan genin yer aldığı kromozom olan 21'inci kromozomdan 3 kopya bulundurmaktadır (21q22.3); bu da hayat boyunca S100B'nin fazla üretilmesi demektir. Gestasyonun 17. haftasıyla 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki Down Sendrom'lu hastalarda S100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış vardır (137). Bir aylık ile 18 ay arasındaki Down Sendrom'lu hastaların serebellumunda S100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (138). Down Sendrom'lu hastaların beyinde S100B ekspresyonu ile serebral kortikal beta amiloid depositleri arasında belirgin bir karşılıklı ilişki vardır. S100B aşırı eksprese eden aktive astrosit sayısı ile beta amiloid plakların sayısal yoğunluğu arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir (139). Aynı zamanda amiloid, astrosit kültürlerinde hem S100B mRNA hem de S100B proteini sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir (140).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir (141). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum S100B düzeyleri gösterilmiştir (142). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS'unda S100B miktarları artmıştır (143).

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya, Nisan 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran KH tanısı alan 40 yenidoğan alındı. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı. Kontrol grubu ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Hastaların tanı anında cinsiyet, boy, kilo, akrabalık, tanı yaşı, laboratuvar bulguları, diz grafisi, tiroid sintigrafisi değerlendirildi. Kontrol ve hasta grubunun boy, ağırlık değerleri 6-9 aylar arasında değerlendirildi.

Bebeklerin doğum kilo tespiti için 10 gram hassasiyeti olan MedikaPlus marka bebek terazisi kullanıldı. Bebeklerin baş çevresi ölçümü için 0,5 cm hassasiyeti olan esneme özelliği olmayan mezura kullanıldı. Boy uzunlukları yatarak ölçüldü.

Yenidoğanların tanı anında TSH, sT4 düzeyleri ölçümü yapılması için jelli tüpler kullanıldı. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden immunokemilüminessans yöntemi ile TSH, ST4 düzeyleri ölçümü yapıldı. Ayrıca serum S100B analizleri için serum örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Serum örnekleri -80⁰C de derin dondurucuda saklandı.

KH tanısı alan hastalara levotiroksinin tedavi dozu 10-15 µg/kg/gün olarak başlandı. TSH'nın düşük düzeyde (TSH 0,5-2 mIU/L aralığında), sT4'ün ise ortalamanın üst yarısında (sT4 0,932-1,71 ng/dL referans aralığında) tutulması hedeflendi.

KH tanısı konan 40 hasta aylık kontrole çağrılarak fizik muayeneleri yapıldıktan sonra ağırlık, boy ve tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerlendirildi. Takip edilen hastalardan 6-9. aylarda serum S100B ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alındı.

Serum S100B analizi için jelli tüp kullanıldı. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf

tüplere konuldu. Serum örnekleri -80°C de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü hasta ve kontrol grubu örnekleri derin dondurucudan alınarak tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi. Adı geçen testler toplu olarak bir defada laboratuarda çalışıldı. Çalışma yöntemleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışma grubuna alınma kriterleri:

1. Miadında (gestasyon yaşı 38-42 hafta)
2. Doğum kilosu >2500 gr olan
3. Postnatal 3-30 günlük
4. Konjenital hipotiroidi haricinde başka bir hastalığı olmayan
5. İlaç kullanmayan
6. Doğumda apgar skoru 1-5 dakikada 8 ve üzeri olanlar.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Preterm bebekler, 2500 gramın altında doğum ağırlığı olanlar,
2. Down sendromu olanlar,
3. Septisemi, dehidratasyon, akciğer hastalığı, hipoksi-anoksi, doğumsal anomali, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, sefal hematoma, ekimoz, polisitemi, sistemik hastalık, ilave enfeksiyon veya değişik klinik patolojiler nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

3.2. S100B Protein Düzeyi Ölçümü

S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche®, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı $0,005-0,105$ $\mu\text{g/L}$ arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E-170, Roche®, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

3.3. Rutin biyokimya tetkikleri

TSH, sT4 ölçümleri Hitachi marka E170 (Elecsys module) immunoassay analizöründe immunokemilüminisans immunoassay "ECLIA" yöntemi kullanılarak (Roche® Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile tespit edildi.

3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11,5 programı (SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi (t test for independent samples), çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında ise bağımlı gruplar için t testi (t test for paired samples) kullanıldı. Çalışmamızdaki parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak belirtildi ve $p>0,05$ anlamsız, $p<0,05$ değeri anlamlı, $p<0,01$ çok anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 40 KH hasta dâhil edildi. KH'li hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $13,82\pm 6,66$ gün idi. Çalışmaya alınan hastaların 22'si (%55) kız, 18'si (%45) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4' de verildi. Olguların kız/erkek oranı 1,22 idi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 3790 ± 613 gramdı.

Çalışmaya alınan tedavi öncesi hastaların; kontrol grubu olan 44 sağlıklı yenidoğanın ortalama yaşı $12,77\pm 6,96$ gün idi. Tedavi öncesi kontrol grubunun 23'ü (%52,3) kız, 21'i (47,7) erkekti. Çalışmaya tedavi sonrası hastaların 6-9 aylık 47 kontrol grubu sağlıklı bebek dahil edildi. Tedavi sonrası kontrol grubunun 22'si (%46,8) kız, 25'i (%53,2) erkekti. KH hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,805$). Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri tablo 4'te açıklanmıştır. Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta değerleri tedavi öncesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama yaş, boy, boy persantili, boy SDS, ağırlık, ağırlık persantili, ağırlık SDS değeri ile istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p=0,482$, $p=0,087$, $p=0,499$, $p=0,710$, $p=0,145$, $p=0,301$, $p=0,301$, $p=0,299$) bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun değerleri

	Tedavi öncesi hasta (n=40)	Kontrol* (n=44)	p değeri
Yaş (gün)	13,83±6,66	12,8±6,96	0,482
Boy (cm)	52,55±2,51	51,81±1,19	0,087
Boy SDS	-0,28±0,97	-0,34±0,47	0,710
Ağırlık (gr)	3790±613,33	3643,18±239,57	0,145
Ağırlık SDS	-0,27±1,09	-0,45±0,38	0,299

*:Tedavi öncesi hastalarla karşılaştırmak için oluşturulan kontrol grubu.

Çalışmaya alınan hastaların 25'inin (% 62,5) anne ve babası arasında 1. ve 2. dereceden akrabalık vardı. Kontrol grubundaki olguların akrabalık oranı ise %48 olarak saptandı.

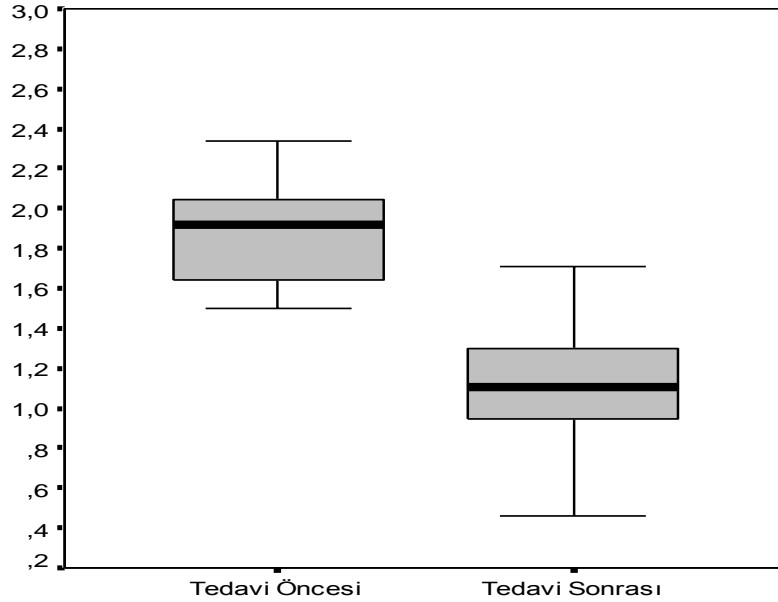
Hipotiroidili olguların tanı anındaki sT4 düzeyleri normalin altında ve TSH düzeyleri normalin üstündeydi (sT4: 0,50±0,27 ng/dl, TSH: 83,80±21,91UIu/ml). Takipte tedavi ile sağlanan TSH ortalaması 3,30±5,35 µIU/mL (ortanca TSH: 1,78 µIU/mL), sT4 ortalaması 2,19±2,14 ng/dL (ortanca sT4:1,65 ng/dL) idi.

Tedavi öncesi TSH ve sT4 değerleri tedavi sonrası hasta TSH ve sT4 değerleri ile karşılaştırıldığında TSH değerindeki düşüş, sT4 değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı (sırayla p<0,001, p<0,001) bulundu (Tablo 5, şekil 5).

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serumlarında çalışılan TSH, sT4 ve serum S100B değerleri.

	Tedavi öncesi hasta (n=40)	Tedavi sonrası hasta (n=40)	p değeri
TSH (μ IU/mL)	83,80 \pm 21,91	1,82 \pm 0,85	<0,001
sT4 (ng/dL)	0,50 \pm 0,27	1,37 \pm 0,59	<0,001
S100B (μ g/L)	1,924 \pm 0,508	1,132 \pm 0,385	<0,001

Şekil 5. Çalışma grubunda ortalama S100B seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi



Çalışmaya alınan hastaların yapılan tiroid sintigrafisinde 25'inde (%62,5) tiroid bezi normal lokalizasyonda, 10'unda (%25) hipoplazi, 5'inde (%12,5) aplazi saptandı, ektopi olan hasta yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların çekilen diz grafisinde 12'si (%30) normal, 20'sinde (%50) distal femur epifizi görülmedi, 8'ine (%20) hipoplazikti.

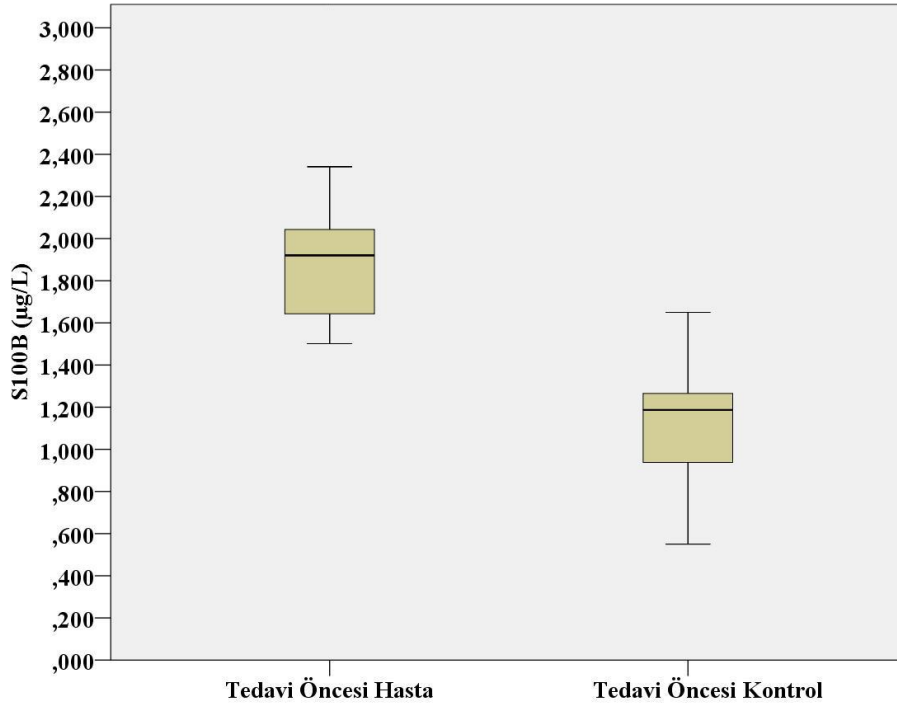
Tedavi öncesi hasta serum S100B ortalama değeri $1,924 \pm 0,508$ $\mu\text{g/L}$ tedavi öncesi kontrol ortalama değeri $1,078 \pm 0,329$ $\mu\text{g/L}$ bulundu. Tedavi öncesi hasta serum S100B değerleri ile tedavi öncesi kontrol serum S100B arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı tedavi öncesi hasta S100B değeri daha yüksekti. ($p < 0,001$) (Tablo 6, şekil 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi hasta S100B değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun S100B değerleri

	Tedavi öncesi hasta (n=40)	Kontrol* (n=44)	p değeri
S100 B ($\mu\text{g/L}$)	$1,924 \pm 0,508$	$1,078 \pm 0,329$	$< 0,001$

*:Tedavi öncesi hastalarla karşılaştırmak için oluşturulan kontrol grubu.

Şekil 6. Tedavi öncesi hasta S100B değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun S100B değerleri



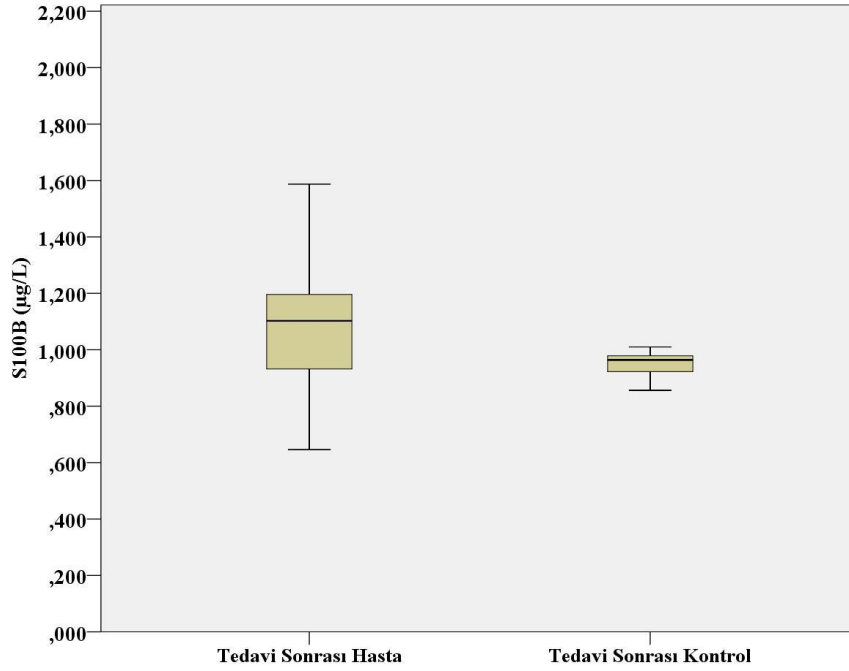
Tedavi sonrasında S100B değerleri hasta ve kontrol grubunda kıyaslandığında anlam bulundu ($p < 0,01$). Hasta grubunda S100B değeri daha yüksekti (Tablo 7, şekil 7).

Tablo 7: Tedavi sonrası hasta S100B değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun S100B değerleri

	Tedavi sonrası hasta (n=40)	Kontrol* (n=47)	p değeri
S100 B (µg/L)	1,132 ± 0,385	0,957 ± 0,050	< 0,01

*:Tedavi sonrası hastalarla karşılaştırmak için oluşturulan kontrol grubu.

Şekil 7: Tedavi sonrası hasta S100B değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun S100B değerleri



Tedavi öncesi hasta serum S100B ortalama değeri 1,924±0,508 tedavi sonrası hasta ortalama değeri 1,132±0,385 bulundu. Tedavi sonrası serum S100B değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 7, Şekil 7).

Hasta grubunda TSH ile FT4 arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,457$, $p= 0,003$). S100B'nin TSH ve FT4 ile ilişkisi saptanmadı.

5. TARTIŞMA

TH, nöronal ve glial öncü hücrelerin yaşamlarının idamesi, çoğalmaları ve farklılaşmalarının düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptir (144). Hipotiroidi beyin gelişimi sürecinde nöronal ve glial hücrelerde eksik olgunlaşma, sinaps yoğunluğunda azalma, myelin defisitleri ve özelleşmiş hücre sayısında azalmaya sebep olur (145,146).

TH'lerin nöronal proliferasyon ve farklılaşmaya etkileri primer olarak astrositler üzerinden gerçekleşmektedir. Astrositlerin hücre göçü, matriks proteinleri, adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri üzerine olan etkileri, onların beyin gelişimi ve nöronal faaliyetlerin yerine getirilmesinde sahip olduğu önemli rolü açıklamaktadır (147). Büyüme faktörü sentez ve sekresyonuna etkisinin yanında hücre iskelet yapınının üzerine olan etkisi aracılığıyla TH astrosit proliferasyonu, olgunlaşma ve farklılaşmasını düzenler (148,149).

Fetal hayatın ilk dönemlerindeki hipotiroidizm serebellar astroglial hücre sayısını etkiler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, TH astroglial gen oluşumunu (150-152) ve radial glia olgunlaşmasını etkilemektedir (153). Astrosit kültürlerinde TH aktin polimerizasyonu ve integrin-laminini etkilemektedir (154-156).

KH, tanısı ve tedavisi geciktiğinde mental retardasyon, kötü motor koordinasyon, ataksi, spastik dipleji, muskuler hipotoni, strabismus, öğrenme bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekeller ortaya çıkabildiği için erken tanı ve tedavisi çok önemli olan bir hastalıktır (2-4).

Çalışmamızda KH'lı 22'si (%55) kız, 18'si (%45) erkek hasta mevcuttu. Kız/erkek oranı 1,22:1 idi. Kurinczuk ve ark (157) kız/erkek oranını 2,5:1 olarak bulmuşlardır. Başka çalışmalar da kız/erkek oranını 2,5:1 olarak vermektedir (77,158,159). Bu oran, Unachak ve ark (160) 2:1, Çukurova grubu (161) 1,34, Hacettepe grubu (63) 1,1, Ege grubu(162) bu oranı 1,3, Bursa grubu 1,12 (163) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki oran ise ülkemizden yapılan çalışmalarla uyumluydu.

Çalışmamızda KH'li hastalarda tanı yaşı $13,83 \pm 6,66$ gün olarak bulundu. Tanı yaşı tarama önceki yapılan çalışmalarda; Hacettepe grubunda $49,22 \pm 49,17$ ay (63), Çukurova grubunda $44,31$ ay (161), Ege grubunda 354 ± 544 gün idi (162). Tarama sonrasında yapılan çalışmalarda; Şimşek ve ark (66) ortalama tanı yaşını 23 ± 14 gün, Eren ve ark (163) 35 ± 48 gün olarak bulmuşlardı.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşının düşük olması tarama programının başarılı olduğunu, hastaların sağlık ocaklarından zamanında yönlendirildiğini göstermektedir.

Bulgularımızda vakaların etyolojik değerlendirilmesinde hipoplazi %25, dishormonogenezis %62,5, agenezi %12,5 oranlarında bulundu. Ege grubunda %72 oranında dishormonogenezis, %27,2 oranında tiroid disgenezisi bulunmuştu (162). Klett M (69) KH'nin etyolojik değerlendirmesinde tiroid hipoplazisi %35-42, tiroid ektopi %22-42, dishormonogenezisi %24-36 oranları arasında saptanabileceğini ifade etmiştir. Eugster ve ark. (83) ektopiyi %27, dishormonogenezisi %36, agenezisi %27 olarak bulmuştur. Seeherunvong ve ark. konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirilmesinde %43 oranında agenezi, %33 oranında ektopik tiroid, %20 oranında tiroid hipoplazisi saptamışlardı (164). Unachak ve ark konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde en sık tiroid disgenezisini bulmuşlar (%80,9), dishormonogenezis oranını %18,9 olarak bulmuşlardı (160). Bu oranlar çalışmamızın oranlarından farklıdır. Yöremizde akraba evlilik oranlarının yüksek olması dishormonogenezisi yakınlığı artırmakta ve çalışmamızdaki etiyolojik dağılım oranını etkilediğini düşünmekteyiz.

Konjenital hipotiroidinin nedenini bulmak önemlidir, çünkü kalıtları ve prognozları farklıdır. Tiroid agenezi, hipoplastik gland, ektopi sporadik olaylar iken, tiroid hormon sentez bozuklukları özellikle otozomal resesif geçiş göstermektedir (64). Akraba olan çiftler, doğumsal anomaliler dahil olmak üzere otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıklar için artmış risk taşımaktadırlar. Ailede başka akraba evliliği öyküsü olmadığı durumda kuzen evliliklerinde doğacak her çocuk için ağır bir hastalık yada anomali riski genel toplum riskinin iki katına (%5) çıkmaktadır. Ailede başka akraba evliliği öykülü var ise, bu oran 1/11'e yükselmektedir (165).

Çalışmamızda akraba evliliği oranı %62,5 oranında saptandı. Ülkemizde 1998'de yapılan Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA), araştırmanın kapsadığı son beş yıllık dönem içerisinde, bazı değişkenlere göre akraba evliliği incelenmiş ve bunun sonucunda akraba evliliği sıklığı doğuda %39, batıda ise %16 gibi bir oranda olduğu tespit edilmiştir (166). Ayrıca Türkiye'de yapılan bazı yerel çalışmalarda akraba evliliği oranlarının Trabzon'da %20, Konya'da %23, Denizli'de %11, Kahramanmaraş'ta %30,6, Antalya kentsel bölgede %28, kırsal bölgede %40, Şanlıurfa'da %49 olarak tespit edilmesi, Türkiye'de Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde akraba evliliğine sık rastlandığını destekler niteliktedir (167,168). Şanlıurfa'da Kayahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akraba evliliği oranları %49,6 olarak saptanmıştır (167).

Konjenital hipotiroidinin dünya genelinde sıklığı yaklaşık 4000 canlı doğumda bir kabul edilmektedir. Ülkemizde konjenital hipotiroidi tarama programı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı'nda Prof.Dr. Sezer Hatemi tarafından başlatılmış olup, konjenital hipotiroidi insidansı 1989-1992 yılları arasında 10159 yenidoğanda 1/3386, 1996'da 25851 olguda 1/ 1847 olarak açıklanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde 1991-1992 yılları arasında 30097 yenidoğan taranmış ve konjenital hipotiroidi insidansı 1/2736 bulunmuştu. Bu veriler ülkemizde konjenital hipotiroidinin rölatif olarak sık görüldüğünü desteklemektedir (169,170).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili hastaların çekilen diz grafisinde 12'si (%30) normal, 8'i (%20) hipoplazik, 20'sinde (%50) distal femur epifizi görülmedi. Richard E. ve ark. yaptığı çalışmada doğumsal hipotiroidi vakalarının %60'ında doğumda kemik gelişiminin geriliği radyolojik olarak saptanmıştı. Bu hipotiroidi kliniğinin fetal dönemde başladığını göstermektedir. Radyolojik olarak distal femur epifizi yoktur veya yaş ilerledikçe kemik yaşı geriliği ortaya çıkar. Kafatası röntgen grafilinde fontaneler ve sutürler geniş olarak gözlenir (171). Skordis N. ve ark. yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi de distal femur epifiz yokluğu %54 olarak bulmuştu (172) ve bu bulgu çalışmamızla uyumluydu.

Yapılan başka bir çalışmada, KH'li çocuklarda lineer büyümede herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (173). Sze May Ng ve ark. yaptığı çalışmada, tanıdaki lineer büyüme, her üç etiyolojik (atrezi, ektopi, dishormonogenezis) grupta da normal popülasyonla aynıydı ve gruplar arasında bir ayrım sağlamamıştı (173). Salerno'nun güncel verileri, KH'nin farklı etiyolojik gruplarında son erişkin boyu ve uzunlamasına büyümede herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (174). Bucher ve ark. KH'li hastalarda yaşamın ilk haftalarından itibaren lineer büyümenin normal olduğunu rapor etmişlerdi (175). Çalışmamızda hasta grubunun tanı anındaki boyları, kontrol grubundan farklı değildi.

S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. S100B düzeyinin beyin ve/veya kan-beyin bariyerinin patolojilerini yansıttığı ve genel olarak hasarın şiddetiyle korele olduğu ve hasar hakkında bir kestirimde bulunmamızı sağlayacak değerde olabileceği düşünülmektedir (14). Travmatik kafa hasarlarında ortalama S100B kan düzeylerinin şiddetli hasarlara oranla minör

hasarlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (176). Benzer bir şekilde Rocha ve ark. (177) yakın zamanda şiddetli travmatik beyin hasarından sonraki ölümcül sonuçlara yol açan durumlarda ortalama S100B düzeylerinin (2.10 µg/L), hayatta kalan hastalardan daha yüksek (0.85 µg/L) olduğunu göstermişlerdir. BOS'ta nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (128). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (103,129,130). Xie LJ ve arkadaşlarının (178) Çin' de yaptığı çalışmada özellikle beyaz cevher hasarı olan preterm bebeklerde beyin hasarının ciddiyetini göstermede serum S100B artışının iyi bir erken uyarıcı biyokimyasal marker olabileceği gösterilmiştir. Laila Yousef Al-Ayadhi and Gehan Ahmed Mostafa'nın (179) yaptığı çalışmada otistik çocuklarda serum S100B düzeyi hastalığın şiddetiyle korele bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun otistik çocuklarda altta yatan nöropatolojiyi gösterebileceğini belirtmişlerdir.

S100B patolojisi hakkında en yoğun olarak çalışılan nörodejeneratif hastalık Alzheimer hastalığıdır (AH) (14). Postmortem çalışmalarda AH'li hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (180). Green ve ark. (181) AH'li hastaların BOS'unda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında S100B konsantrasyonunda artış saptamışlardı. Mecocci ve ark. (182) yaptıkları çalışmada AH ve kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri arasında bir fark bulmamışlardı. Chaves ve ark. (183) AH hastalarında serum S100B ve nöron spesifik enolaz düzeylerini inceledikleri çalışmada serum S100B düzeylerini AH hasta grubunda daha düşük, serum nöron spesifik enolaz düzeylerini ise benzer bulmuşlardı.

Creutzfeld-Jakob Hastalığı'nda Otto ve ark. (184) artmış S100B düzeyi bildirdiler. Yüksek serum konsantrasyonu daha kısa süre hayatta kalmayla ilişkili bulunmuştur. Otto ve ark. (185) Amiyotrofik Lateral Sklerozis'li hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında serum S100B konsantrasyonları arasında herhangi bir fark bulmamışlardır. Ancak hastalık ilerledikçe S100B düzeyleri azalmıştır. AH ve Creutzfeld-Jakob Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda hasardan sonraki astrositik aktivite, hasarın derecesiyle uyumlu olan, artmış serum S100B yapımından sorumlu tutulmuştur (182,185).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişiminde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda bazı gruplar psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda S100B çalışmalarını başlatmıştır (141). Wiesmann ve ark. (141) akut psikotik şizofrenik hastalarda serum S100B konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdi. Bu bulgu Lara ve ark. (186) tarafından ilaç tedavisi almamış akut hastalarda hastalık süreciyle ters ilişkili olarak tekrar bulunmuştur. Rothermundt ve ark. (142) akut, ilaç tedavisi almamış evrede ve nöroleptik tedaviden 6 hafta sonra şizofrenik hastaları incelemişlerdir. Bir kez daha hastalığın akut evresinde artmış serum S100B düzeyi gösterilmiştir. Tersine, Gattaz ve ark. (187) kronik şizofreni hastalarında azalmış S100B düzeylerini bildirmişlerdir. Artmış S100B düzeyleri ya dejeneratif mekanizmanın ya da daha büyük olasılıkla bilinmeyen dejeneratif sürece cevaben gelişen rejeneratif aktivitenin bir göstergesi olarak düşünölmektedir (14).

Literatürde KH olan hastalarda serum S100B düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmamızı karşılaştıracamız klinik bir çalışma bulunamamıştır. Dönder ve arkadaşları (188) deneysel bir çalışmada hipotiroidi oluşturulan ratlarda fetüs beyinlerinde astrosit olgunlaşma belirteci olarak tanımlanan glial fibriller asidik protein (GFAP) ve S100B proteinlerinin oluşumuna etkilerini 10. , 15. gestasyonel gün ve yenidoğan döneminde araştırmışlardı. Gebeliğin 10. , 15. günlerindeki fetüslerin ve yenidoğan ratların beyinlerinde GFAP ekspresyonunun kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmişti. On günlük fetüs beynindeki S100B protein ekspresyonu hem kontrol hem de hipotiroid grupta hiç görölmemişti. S100B protein ekspresyonu 15. gestasyonel gün ve yenidoğan arasında karşılaştırıldığında, dönemler arasında fark tespit edilmişti. Hipotiroidi grubunda S100B protein düzeyinde, kontrol grubuna göre 15. günde %29, yenidoğan döneminde %36 oranında bir azalma saptamışlardı. Bu çalışma prenatal dönemdeki S100B'nin nöron gelişim sürecinde rolü olduğunu; Rende ve ark.nın (189) hipotiroidik yetişkin rat beyinlerinde S100B protein yoğunluğunun anlamlı derecede arttığını saptaması ve nörodejenerasyonun olduğudurumlarda yine S100B proteininin yüksek düzeyde tespit edilmiş olması (190,191), S100B'nin SSS hasarının bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız hipotiroidik olgularda S100B ilişkisini gösteren ilk klinik çalışmadır. Tedavi öncesi hasta serumlarındaki S100B düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, yüksek S100B değerinin beyin hasarının bir göstergesi veya nedeni olabileceğini düşündürebilir. Bu sonuç aynı

zamanda tedaviye erken başlanılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. Serum S100B'nin gelecekte yapılacak çalışmalarla prognostik bir gösterge olup, olmayacağının gösterilmesinin yararlı olabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000;1696–704.
- 2- Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 2002;3: 1–14.
- 3- Fisher DA: Disorders of the thyroid in the newborn and infant: Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Sperling MA (ed) Saunders, Philadelphia 2002; 164–72.
- 4- Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Blackwell Publishing; 2005; 218–53.
- 5- Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994;309: 440–45.
- 6- Kooistra L, van der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996;85: 425–29.
- 7- Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000;105: 515–22.
- 8- Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999;140:407–13.
- 9- Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in earlytreated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* 2000; 10: 243–49.
- 10- Kooistra L, Stemerding N, van der MJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001;90: 1141–146.
- 11- R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1450: 191 – 231.

- 12- P.T. Wilder, R.R. Rustandi, A.C. Drohat, D.J. Weber. S100B inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca²⁺-dependent manner. *Protein Sci.* 1998; 7: 794–98.
- 13- C. Scotto, J.C. Deloulme, D. Rousseau, E. Chambaz, J.Baudier. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol.* 1998; 18: 4272– 281.
- 14- Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 614–32.
- 15- Donato R. Intracellular and extracellular roles of s100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 540–51.
- 16- Heinzmann WC, Fritz G, Schafer BW. Schoter WB. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Front Biosci.* 2002; 7: 1356–368.
- 17- Glinöer D, Delange F: The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871–87.
- 18- Kaplan EL, Sugg SL: Surgery of the thyroid: Endocrinology. Dördüncü baskı. İkinci cilt. Degroot LJ, Jameson JL (eds) Saunders, Philadelphia 2001; 1567- 608.
- 19- Willi SM, Moshang T: Diagnostic Dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 38(3): 1991; 555–66.
- 20- Gönç NE, Yordam N: Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları: Pediatrik Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara 2003, 261–360.
- 21- Di Laura R: Transcription factors in thyroid development: how many genes for congenital hypothyroidism? *Topical Endocrinol (Suppl X)*: 2001; 26–9.
- 22- Kimuar S, Hara Y, Pineau T: The T/eBP null mouse: thyroid-specific enhancerbinding protein is essential for organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain and pituitary. *Genes Develop* 10: 1996; 60-9.

- 23- Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T: Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 137: 2000; 272-76.
- 24- Devriendt K, Van Hole J, Matthijs G, de Zegher F: Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 338: 1998; 1317–318.
- 25- Grüters A, Biebermann H, Krude H: Neonatal thyroid disorders. *Horm Res* 59 (Suppl I): 2003; 24–9.
- 26- De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Di Lauro R: A Mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 1998; 19: 395–98.
- 27- Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet* 19: 1998; 399–401.
- 28- Damante G: Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 563–66.
- 29- Macchia PE, Krude H, Lapi P: PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 1998; 19: 83-6.
- 30- Fisher DA: Thyroid physiology in the fetus and newborn: current concepts and approaches to perinatal thyroid disease: Diabetes and Other Endocrine Disorders During Pregnancy and in the Newborn. New MI, Fisher RH (eds) Alan R. Liss, New York 1976; 221-33.
- 31- Roti G, Gnudi A, Braverman LE: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983; 4: 131-49.
- 32- Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE: Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the " Wolff-Chaikoff effect " is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 1287–292.

- 33- Günöz H: Tiroid bezi: Pediatri. Üçüncü baskı. İkinci cilt. Neyzi O, Ertuğrul T (eds) Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul 2002; 1229–247.
- 34- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002; 23: 38–89.
- 35- Glinöer D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; 18: 404–33.
- 36- Özer G: Hipotiroidizm. *Pediatric Endocrinoloji* 1982; 288: 37–57.
- 37- Fisher DA: The thyroid: Rudolph's Pediatrics. Yirmibirinci baskı. Üçüncü cilt. Rudolph CD, Rudolph AM (eds) The McGraw-Hill Companies, United States of America 2002; 2059–079.
- 38- Brown RS: The thyroid gland: Clinical Pediatric Endocrinology. Dördüncü baskı. Brook CGD, Hindmarsh PC (eds) Blackwell Science 2001; 288–320.
- 39- Czernichow P: Thyrotropin and thyroid hormones: ikinci baskı. Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds) Williams & Wilkins, Maryland 1993; 79–87.
- 40- Davies TF, Hay ID, Larsen PR, Schlumberger MJ: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders: Williams Textbook of Endocrinology. Onuncu baskı. Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS (eds) Saunders, Philadelphia 2003; 331–73.
- 41- Fisher DA: The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701–703.
- 42- LaFranchi SH: Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; 9: 71–78.
- 43- Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702–12.
- 44- Rapaport R, Rose SR, Freemark M: Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182–88.

- 45- Ataş B, Altunhan H, Ata E, Müsevitoğlu A. Frequency of congenital hypothyroidism in neonates in the Konya region, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24: 139–40.
- 46- Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int.* 2007; 49: 76–9.
- 47- MacGillivray MH: Congenital Hypothyroidism: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Pescovitz OH, Eugster EA (eds) Lippincott Williams &Wilkins, USA 2004; 490–507.
- 48- Klein RZ, Mitchel ML: Hypothyroidism in infants and children: Werner and Ingbar's the Thyroid. Yedinci baskı. Braverman LE, Utiger RD (eds) Lippincott Raven, Philadelphia 1995; 984–88.
- 49- Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N: Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe + Experience. *Horm Res* 60 (Suppl 2): 2003; 1–175.
- 50- Özön A: Konjenital hipotiroidi: Pediatrik Endokrinolojide Aciller: Katkı Pediatri Dergisi. Altıncı sayı. Yirmiyedinci cilt. Kale G (ed) Ankara 2005; 678–86.
- 51- Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005 May;42(5):379–89.
- 52- Brown RS, Shaloub V, DeVito W, Joris I, Lian J, Stein G: Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology* 2000; 141: 340–345.
- 53- Damante G, DeFelica M, DiLauro R: Molecular events in the differentiation of thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 117–19.
- 54- Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, Sanli Y, Kuyumcu S. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int.* 2009; 51: 464–68.

- 55- Kopp P: Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid* 1999; 9: 65–69.
- 56- Brown RS, Bhatia V, Hayes E: An apparent cluster of congenital hypothyroidism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 12–18.
- 57- LaFranchi SH, Dussault JH, Fisher DA: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines: American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association. *Pediatrics* 1993; 91: 1203–209.
- 58- LaFranchi SH: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
- 59- Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48: 51–61.
- 60- Evliyaoğlu O, Kutlu A, Kara C, Atavci SG. Incidence of iodine deficiency in Turkish patients with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int.* 2008; 50: 276–80.
- 61- Van Vilet G: Neonatal hypothyroidism: Treatment outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79–84.
- 62- l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B: Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987; 28: 42–49.
- 63- Tarım Ö.F, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: A retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 197–202.
- 64- Demirel A. Konjenital Hipotiroidi Olguların Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Kayseri Erciyes üniversitesi 2005.
- 65- Yordam N, Özön A: Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(3): 315-29.
- 66- Şimsek E, Karabay M, Kocabay K: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 2005; 59(3): 336–41.

- 67- Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology: Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1999; 52: 49–52.
- 68- <http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=4.20>.
- 69- Klett M: Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Suppl): 1997; 19–23.
- 70- Dussault JH, Morissette J: Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 849–52.
- 71- Unutmaz T: 25851 yenidoğanda sistematik TSH taraması ile konjenital hipotiroidi insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sezer Hatemi, 1996.
- 72- 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: 1147–151.
- 73- Calaciura F, Motto RM, Miscio G: Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3209–214.
- 74- Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C: The differing outcomes of hyperthyrotropinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 375–78.
- 75- Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P: Three year follow up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53–56.
- 76- Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ: Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 529–37.

- 77- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer- Schrama SM: Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292–97.
- 78- Cassio A, Cacciari E, Cicognani A: Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003; 111: 1055–060.
- 79- De Escobar GM, Obregon MJ, Del Rey FE: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225–48.
- 80- Germak JA, Foley TP: Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211–19.
- 81- Heyerdahl S, Oerbeck B: Congenital Hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003; 13: 1029–038.
- 82- 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.
- 83- Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH: Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144: 643–47.
- 84- B.W. Moore, A soluble protein characteristic of the nervous system, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 19: 739– 44.
- 85- Wirguin I, Steiner I, Kidron D, Brenner T, Udem S, Rager B, Abramsky O. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol.* 1988; 45: 1324–325.
- 86- Thiel A, Nau R, Fischer F, Meden H, Harms K, Weissbrich B, Prange H. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology.* 1996; 46: 1604.

- 87- R.H. Kretsinger, D. Tolbert, S. Nakayama, W. Pearson. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins*. Springer-Verlag. 1991; 17–37.
- 88- R. Donato. S100 proteins. *Cell Calcium*. 1986; 7: 123–45.
- 89- S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov, E.J. Okeefe, D. Parry, P.M. Steinert. The structure of human trichoyalin. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 1264–276.
- 90- R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball, B.A. Dale, Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.
- 91- W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W McLeod, L.J. Perrot, C.L. White III, C. Araoz. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1989; 86: 7611–615.
- 92- N. Pozdnyakov, A. Margulis, A. Sitaramayya. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry.* 1998; 37: 10701–0708.
- 93- K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn, P. Greengard. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci.* 1984; 81: 3622–625.
- 94- D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik. Identification of a molecular target for the calciummodulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 1986; 261: 11424–1428.
- 95- Z. Xiong, D. O'Hanlon, L.E. Becker, J. Roder, J.F. MacDonald, A. Marks. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res.* 2000; 257: 281–89.
- 96- R. Donato. Calcium-sensitivity of brain microtubule proteins in the presence of S100 proteins. *Cell Calcium* 1985; 6: 343–61.

- 97- G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience*. 2000; 99: 773–83.
- 98- R.R. Rustandi, D.M. Baldisseri, D.J. Weber. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol*. 2000; 7: 570–4.
- 99- Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33: 131–42.
- 100- Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *Biol Chem*. 1992; 267: 9689–94.
- 101- Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Santini P, Michetti F. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk formulae milks *Clin Nutr*. 2004; 23: 23–26
- 102- Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics*. 2006; 118: e747–54.
- 103- Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetini M, Kornacka M, Lituania M, Majewska U, Serra G, Michetti F. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic ischemic encephalopathy in asphyxiated full term infants. *Crit care med*. 2004; 32: 131–36
- 104- D. Kligman, D.R. Marshak. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 7136–139.
- 105- F. Winningham-Major, J.L. Staecker, S.W. Barger, S. Coats, L.J. Van Eldik. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol*. 1989; 109: 3036–071.
- 106- L.J. Van Eldik, B. Christie-Pope, L.M. Bolin, E.M. Shooter, W.O. Whetsell. Jr. Neurotrophic activity of S100 in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res*. 1991; 542: 280–85.

- 107- S. Ueda, E.T.K. Leonardi, J. Bell, E.C. Azmitia. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. *Mol Brain Res.* 1995; 29: 365–68.
- 108- S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.* 1995; 677: 167–70.
- 109- Y. Iwasaki, T. Shiojima, M. Kinoshita. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 7–12.
- 110- K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger, S. Bergman, A. Widerberg, N. Danielsen. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res.* 1997; 753: 196–201.
- 111- B.S. O’Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng, S.R. Ribinson. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol. Learning Memory* 1997; 67: 197–206.
- 112- R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno, G. Battaglia, I.D’Alimonte, M. D’Onofrio, F. Nicoletti, F. Caciagli. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia.* 1999; 27: 275–81.
- 113- A.R. Alexanian, J.R. Bamburg. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF-kB, *FASEB J.* 1999; 13: 1611–620.
- 114- H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato, H. Rauvala. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem.* 2000; 275: 40096–105.
- 115- M. Neeper, A.M. Schmidt, J. Brett, S.D. Yan, F. Wang, Y.C. Pan, K. Elliston, D. Stern, A. Shaw. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem.* 1992; 267: 14998–5004.

- 116- M.A. Hofmann, S. Drury, C. Fu, W. Qu, A. Taguchi, Y.Lu, C. Avila, N. Kambham, A.Bierhaus, P. Nawroth, M.F. Neurath, T. Slattery, D. Beach, J. McClary, M. Nagashima, J.Morser, D. Stern, A.M. Schmidt. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999; 97: 889–901.
- 117- V. Novitskaya, M. Grigorian, M. Kriaievska, S.Tarabykina, I. Bronstein, V. Berezin, E. Bock, E.Lukanidin. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2000; 275: 41278–86.
- 118- R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger, L.J. Van Eldik. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 3554–8.
- 119- W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W.McLeod, L.J. Perrot, C.L. White III, C. Araoz. Braininterleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.
- 120- W.S.T. Griffin, O. Yeralan, J.G. Sheng, F.A. Boop, R.E.Mrak, C.R. Rovnaghi, B.A. Burnett, A. Feokistova, L.J. Van Eldik. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem*. 1995; 65: 228–33.
- 121- J.G. Sheng, R.E. Mrak, S.W.T. Griffin. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL–1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
- 122- L.A. Pen, C.W. Brecher, D.R. Marshak. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118– 26.
- 123- Li, S.W. Barger, L. Liu, R.E. Mrak, W.S.T. Griffin, S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin–6 in neurons. *J Neurochem*. 2000; 74: 143–50.
- 124- M.A. Mariggio, S. Fulle, P. Calissano, I. Nicoletti, G.Fano. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994; 60: 29–35.

- 125- S. Fulle, T. Pietrangelo, M.A. Mariggio, P. Lorenzon, L.Racanicchi, J. Mozrzymas, S. Guarnieri, G. Zucconi-Grassi, G. Fano. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺ binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol.* 2000; 85: 243–53.
- 126- C. Adami, G. Sorci, E. Blasi, A.L. Agneletti, F. Bistoni, R. Donato. S100B expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
- 127- R.Donato. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J BioChem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.
- 128- Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR, Van Eldik LJ. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56: 61–7.
- 129- Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschettoni M, Bruschettoni P, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Florio P. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem.* 2006; 52: 819–26.
- 130- Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502–6.
- 131- Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097–104.
- 132- Tskitishvili E, Komoto Y, Tema-Asano K, Hayashi S, Kinugasa Y, Tsubouchi H, Song M, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755–61.
- 133- Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschettoni M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006; 118: 747–54.

- 134- Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76–9.
- 135- Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White III L, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 7611–5.
- 136- Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1alpha+ microglia and S100beta+ astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 285–90.
- 137- Griffin WST, Sheng JG, McKenzie JE, Royston MC, Gentleman SM, Brumback RA, Cork LC, Del Bigio MR, Roberts GW, Mrak RE. Life-long overexpression of S100beta in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 1998; 19: 401–5.
- 138- Marks A, O'Hanlon D, Lei M, Percy ME, Becker LE. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res.* 1996; 36: 343–8.
- 139- Royston MC, McKenzie, JE, Gentleman SM, Sheng JG, Mann DMA, Griffin WST Mrak RE. Overexpression of S100B in Down's syndrome: correlation with patients age and with β -amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; 25: 387–93.
- 140- Pena, LA, Brecher CW, Marshak DR. Beta amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res.* 1995; 34: 118–26.
- 141- Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 1508–11.
- 142- Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord.* 2001; 66: 89–93.

- 143- Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Keller C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88–90.
- 144- Sampson D, Pickard MR, Sinha AK, Evans IM, Leonard AJ, Ekins RP. Maternal thyroid status regulates the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in the fetal brain. *J Endocrinol* 2000;167:439-445.
- 145- Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Annu Rev Physiol* 1987;49: 321–334.
- 146- Jones SA, Jolson DM, Cuta KK, Mariash CN, Anderson GW. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2003;199: 49–60.
- 147- Morte B, Manzano J, Scanlan TS, Vennström B, Bernal J. Aberrant Maturation of Astrocytes in Thyroid Hormone Receptor 1 Knockout Mice Reveals an Interplay between Thyroid Hormone Receptor Isoforms. *Endocrinology* 2004;145:3,1386-1391.
- 148- Gavaret JM, Toru-Delbauffe D, Baghdassarian-Chalaye D, Pomerance M, Pierre M. Thyroid hormone action—induction of morphological changes and protein secretion in astroglial cell cultures. *Developmental Brain Research* 1991;58: 43–49.
- 149- Aizenman Y, de Vellis J. Synergistic action of thyroid hormone, insulin and hydrocortisone on astrocyte differentiation. *Brain Research* 1987;414:301–308.
- 150- Alvarez-Dolado M, Cuadrado A, Navarro-Yubero C, Sonderegger P, Furley AJ, Bernal J, Munoz A. Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing. *Mol Cell Neurosci* 2000;16: 499-514.
- 151- Alvarez-Dolado M, Gonzalez-Sancho JM, Bernal J, Muñoz A. Developmental expression of tenascin-C is altered by hypothyroidism in the rat brain. *Neuroscience* 1998;84: 309–322.
- 152- Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA. Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology* 1999;140:4221–4227.

- 153- Martinez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99: 2701–2709.
- 154- Farwell AP, Lynch RM, Okulicz WC, Comi AM, Leonard JL. The actin cytoskeleton mediates the hormonally regulated translocation of type II iodothyronine 5'-deiodinase in astrocytes. *J Biol Chem* 1990;265:18546–18553.
- 155- Siegrist-Kaiser CA, Juge-Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone. *J Biol Chem* 1990;265:5296–5302.
- 156- Farwell AP, Tranter MP, Leonard JL. Thyroxine-dependent regulation of integrin laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology* 1995;136:3909–3915.
- 157- Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Pediatr Child Health* 2002;38: 187-191.
- 158- De Bruyn R, Ng WK, Taylor J, Campell F, Milton SG. Neonatal hypothyroidism: comparasion of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Pediatr Scand.*1990;79: 1194-8.
- 159- Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144: 698-700.
- 160- Unachak K, Dejkhamron P. Primary congenital hypothyroidism: Clinical characteristics and etiological study. *J Med Assoc Thai* 2004;87: 612-7.
- 161- Yüksel B, Özer G, Kozanoglu M, Serbest M, Altınbasak S, Tok M, Gali EE. Hipotiroidik olguların tanı sırasındaki semptom ve bulguları. *Ç Ü Tıp Fak Dergisi* 1994;19: 189-194.
- 162- Darcan Ş, Sözeri B, Gökşen D, Büyükinan M, Çoker M. Konjenital hipotiroidili olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2004; 11: 91–94.

- 163- Eren E, Sağlam H, Zengin A, Gül Y, Papatya Çakır ED, Özgür T, Tarım Ö. Konjenital Hipotiroidili Olguların Değerlendirilmesi: Ulusal Tarama Programının Etkisi. *Güncel Pediatri* 2011; 9: 28–33.
- 164- Seeherunvong T, Churesigaew S. Etiologic study of primary congenital hypothyroidism. *J Med Assoc Thai.* 1998;81: 653–7.
- 165- Connor M, Ferguson-Smith M, eds. In: *Essential Medical Genetics* (5th ed). Avon: Blackwell Science Ltd, Bath Pres, 1997.
- 166- Tunçbilek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277–279.
- 167- Kayahan M, Şimşek Z, Ersin F, Gozukara F, Kurcer MA. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesinde akraba evliliği prevelansı ve 5 yaş altı ölümlere etkisi C.U. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2003; 7(1). (<http://www.cumhuriyet.edu.tr/edergi/makale/616.pdf>)
- 168- Alper OM, Erengin H, Manguoğlu AE, Bilgen T, Cetin Z, Dedeoğlu N, Luleci G. Consanguineous Marriages in Province of Antalya, Turkey. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey. *Ann Genet* 2004; 47(2): 129–38.
- 169- www.bsm.gov.tr/sunu/docs/ACSAP_Neonatal_Tarama.ppt.
- 170- Ercan O. Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. İÜ. CTF Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sağlam Çocuk İzlemi, Sempozyum Dizisi 2003; 35: 59–64. (www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/35/3509.pdf).
- 171- 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; 1870–877.
- 172- Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *JPediatrEndocrinol.* 2005;18(5): 453–461.

- 173- Sze May Ng, Sze Choong Wong and Mohammed Didi. *Clinical Endocrinology*. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Hormone Research*; 2004;61: 155–59.
- 174- Salerno, M., Micillo, M., Di Maio, S., Capalbo, D., Ferri Pasualina, F., Lettierio, T. & Tenore, A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *European Journal of Endocrinology*. 2001; 145: 377–83.
- 175- Bucher, H. , Prader, A. & Illig, R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Acta Paediatrica*. 1985; 40: 305–16.
- 176- Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschun M, Metz C, Brawanski A. S100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. 1998; 45: 765–67.
- 177- Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, André C, Grivicich I, Zanoni C, Fossá A, Gehrke JT, Pereira Jotz G, Kaufmann M, Simon D, Regner A. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44: 1234–242.
- 178- Xie LJ, Li HJ, Zhu JX Relationship between serum S100B protein level and brain damage in preterm infants *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012 Jul;14(7): 485–8.
- 179- Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. A lack of association between elevated serum levels of S100B protein and autoimmunity in autistic children. *neuroinflammation*. 2012 Mar 16;9: 54.
- 180- W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W. McLeod, L.J. Perrot, C.L. White III, C. Araoz. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.

- 181- Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor M.N. Increased S100B in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett.* 1997; 235: 5–8.
- 182- Mecocci P, Parnetti L, Romano G, Scarelli A, Chionne F, Cecchetti R, Polidori MC, Palumbo B, Cherubini A, Senin U. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neuroimmunol.* 1995; 57: 165–70.
- 183- Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, Mazzini GS, Souza DO, Portela LV. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation.* 2010; 7: 6.
- 184- Otto M, Wiltfang J, Schutz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ.* 1998; 316: 577–82.
- 185- Otto M, Bahn E, Wiltfang J, Boekhoff I, Beuche W. Decrease of S100 beta protein in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 1998; 240: 171–3.
- 186- Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatric Res.* 2001; 35: 11–4.
- 187- Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Goncalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophr Res.* 2000; 43: 91–5.
- 188- Dönder E, Özkan Y, Gençer V, Baydaş G. Gebelik Döneminde Oluşturulan Deneysel Hipotiroidinin Onuncu, On Beşinci Gestasyonel Gün ve Yenidoğandaki Fetal Beyin Dokusunda GFAP ve S100B Protein Ekspresyonuna Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30: 462–3.

- 189- Rende M, Zucco M, Cocchia D, Michetti F. S-100 protein in the brain of hypothyroid adult rats: an immunochemical and immunocytochemical study. *Brain Res.* 1981 Nov;254(4):590–5.
- 190- Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, et al. S100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neuro surg* 1989;71: 727–31.
- 191- Wiesmann M, Missler U, Hagenström H, Gottmann D. S100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139(12): 1155.