

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ ÜNİTESİNDE
İZLENEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ
HASTALARIN İZLEM VE PROGNOZLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Yrd. Doç. Dr. Tolga Ünüvar

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF. DR. ECE BÖBER

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ ÜNİTESİNDE
İZLENEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ
HASTALARIN İZLEM VE PROGNOZLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Tolga Ünüvar

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF. DR. ECE BÖBER

İZMİR-2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	8
Etiyoloji:	8
Primer Hipotiroidi	8
Hipotalamik – Hipofizer Hipotiroidi	10
Geçici Hipotiroidi	11
Konjenital Hipotiroidide Tanısal Yaklaşım	15
Konjenital Hipotiroidide Tedavi ve Uzun Dönem Prognoz	21
Konjenital Hipotiroidide İzlem	24
Yenidoğanda Tiroid Tarama Programları	25
Yenidoğanda Karşılaşılan Diğer Tiroid Sorunları	26
Hipotiroksinemi (T4 düşük, TSH normal):.....	26
İzole Hipertirotropinemi (T4 normal, TSH yüksek):	27
Düşük T3 Sendromu:	27
GEREÇ VE YÖNTEM	28
Laboratuvar İncelemeleri:.....	29
İstatistiksel Değerlendirme:.....	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	48

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sebeplerinin dağılımı ve neonatal dönemdeki yaklaşık görülme sıklıkları

Tablo 2: Tiroid hormon üretim ve etkinliğinde bozukluğa yol açan doğuştan anomaliler

Tablo 3: Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların etiyolojik dağılımı

Tablo 4: Geçici konjenital hipotiroidili hastaların etiyolojik dağılımı

Tablo 5: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların doğum kiloları tanı esnasındaki hormon düzeyleri ve tedavi dozlarının karşılaştırılması

Tablo 6: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili TSH düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili FT4 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili FT3 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların WISC-R ve Denver testleri

Tablo 10: Kalıcı ve geçici kuşkulu hipotiroidili hastaların tedavi dozları ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Konjenital hipotiroidi taramasında hastalara yaklaşım

Şekil 2: Konjenital hipotiroidili bebeğe yaklaşım

KISALTMALAR

KH : Konjenital hipotiroidi

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid stimulan hormon

GH : Growth hormon

ACTH : Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon

FSH : Foliküler stimulan hormon

LH : Luteinizan hormon

USG : Ultrasonografi

PRL : Prolaktin

FT4 : Serbest T4

FT3 : Serbest T3

T4 : Total T4

T3 : Total T3

SDS : Standart deviasyon skoru

TEŞEKKÜR

Türkiye’de pediatrik endokrin bilim dalının gelişmesinde önderlik eden, benim de bu camianın içinde yer almamı sağlayan ve yetişmemde emeği geçen sayın hocam Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz’e, değerli katkılarını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ece Böber’e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bana gerekli çalışma ortamını sağlayan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Nur Olgun ve tüm pediatri öğretim üyelerine ve tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili iş arkadaşlarıma ve çalışmalarım sırasında manevi olarak beni destekleyen eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Yrd. Doç. Dr. Tolga Ünüvar

2010

ÖZET

Amaç: Konjenital hipotiroidi (KH) çocuklardaki önlenebilir mental retardasyonun en sık görülen sebeplerinden biridir. Tiroid disgenezileri, tiroid hormonu üretim ve etkinliğindeki bozukluklar ve santral hipotiroidi veya geçici hipotiroidi tablolarıyla karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidili olguların etiyoloji, tanı yaklaşımları, tedavi dozları ve süreleri prognoz açısından karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1997-2007 yılları arasında KH tanısı ile tedavi alan 122 hasta (59 erkek, 63 kız) çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların yaşları, gestasyonel haftaları, boy SDS, kilo SDS, aile hikayeleri, tanı esnasındaki semptomlar ve tanı konma yaşları değerlendirildi. Başlangıçta, tedavinin birinci ayında, birinci, ikinci, üçüncü yıllarında ve tedavi kesilenlerde kesildikten 1 ay sonra bakılan total T4, total T3, serbest T4, serbest T3, TSH düzeyleri not edildi. Tedavi başlangıcında, birinci, ikinci ve üçüncü yıl sonunda almakta olduğu tedavi dozları hesaplandı. Tiroid ultrasonografisi ve Tc 99 m sintigrafisi çekilenler not edildi. Yaşına göre WISC-R ve Denver zeka testleri ile gelişim değerlendirmeleri yapılan hastaların sonuçları alındı. Değerlendirmeler çocuk psikiyatrisinde uzman psikolog tarafından yapıldı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 11,5 paket programında yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Olgular değerlendirildiğinde kalıcı KH grubundaki hastaların %20,4'ünde başvuru esnasında semptom olduğu saptanırken, geçici konjenital hipotiroidili grupta bu oran %3,4 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041$). Her iki grupta da en sık karşılaşılan başvuru semptomu uzamış sarılıktı. Geçici KH

grubundaki olgularda bakılan tiroid ultrasonografi ve sintigrafilerinin normal saptanma oranı kalıcı hipotiroidili olgulara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tanı esnasında bakılan serum TSH ve total T4 düzeyleri kalıcı KH hasta grubunda geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). İki grup arasında hem başlangıçtaki ihtiyaç duyulan tedavi dozları hem de tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarındaki tedavi dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kalıcı ve geçici KH grupları arasında TSH düzeyinin L-tiroksin tedavisi sonrası 5 mIU/ml'nin altına düşme süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Üç yaşında tedavi kesilmesi denendiğinde 1 ay sonra bakılan TSH ve FT4 düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,041$). Hastaların tedavi başlanma yaşı ile Denver gelişim testi sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, tedaviye iki aydan önce başlanan hastaların hiçbirisinde Denver testi anormal değilken çeşitli nedenlerle iki aydan geç başvuran hastaların hepsinde olumsuz etkilenme bulunduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,016$).

Sonuç: Bölgemizde geçici KH oranının oldukça yüksek olması bazı hastaların kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirilip gereksiz yere uzun süre L – Tiroksin tedavisi kullanmak zorunda kalmalarına yol açmaktadır. Özellikle tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisinin normal olması ve ilk tanı esnasında bakılan serum TSH ve T4 düzeyleri ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Ayrıca çalışmamızın yapıldığı dönemlerde konjenital hipotiroidili hastaların bir kısmının hekime geç ulaşabildikleri göz önüne alındığında KH tarama programının ülkemiz için önemi bir kere ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, tiroid hormonu, geçici hipotiroidi

SUMMARY

Aim: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most frequent preventable reasons of mental retardation in children. The entity can present with thyroid dysgenesis, alterations in synthesis and effect of thyroid hormones, central hypothyroidism or transient hypothyroidism. Here, the etiological factors, diagnostic approaches, and dose and duration of treatment were compared between cases with transient and permanent hypothyroidism with respect to prognosis.

Subjects and Methods: One hundred and twelve patients (59 males, 63 females) who received treatment with the diagnosis of CH between 1997 and 2007 in Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University were included in the study. The records of the patients were reviewed retrospectively. Data of all patients regarding age, gestational age, height SDS, weight SDS, medical family history, symptoms and age at the time of diagnosis were evaluated. Total T4, total T3, free T4, free T3, and TSH levels obtained at the onset of the treatment, by the end of first, second, and third years of treatment and, in whom treatment was ceased, after one month of discontinuation. The cases with thyroid ultrasonography and Tc 99m scintigraphy were noted. The results of the cases underwent WISC-R or Denver developmental tests, according to their age, were obtained. Those evaluations were made by a psychologist working in Department of Pediatric Psychiatry. The statistical analysis of the data was made with SPSS software, version 11.5. A p-value of <0.05 was chosen to represent statistical significance.

Results: When the cases were evaluated, the rate of symptoms at the time of diagnosis was found to be 20.4% in cases with permanent CH while this rate was 3.4% in cases with transient CH and this difference was statistically significant

($p=0.041$). The most frequent presenting symptom was prolonged jaundice in both groups. The rate of normal thyroid ultrasonography and scintigraphy studies was significantly higher in cases with transient CH compared to those with permanent CH ($p<0.001$).

Serum TSH and total T4 levels at the time of diagnosis were found to be significantly higher in permanent CH group in comparison to transient CH group ($p<0.001$). Statistically significant difference was present between the groups regarding treatment doses both at the onset of the treatment and by the end of first, second, and third years of therapy. Significant difference was detected between the permanent and transient CH groups regarding the time needed for TSH decrease to below 5 mIU/mL following L-thyroxine treatment ($p=0.004$). Significant difference was present between the two groups regarding the TSH and FT4 levels obtained one month after discontinuation of the treatment that was tried at the age of three ($p<0.0001$ and $p=0.041$, respectively). When the association between age at the time of initiation of treatment and results of Denver developmental test was analyzed, all of the patients, to whom the treatment was started after two months of age due to a group of reasons, were found to be negatively influenced while none of the patients who were started treatment before two months of age had abnormal results and this difference was noted to be statistically significant ($p=0.016$).

Conclusion: The noticeably high frequency of transient CH in our region leads to the result that some of the patients were considered to have permanent hypothyroidism and had to be unnecessarily treated with L-thyroxine for a long time. In particular, normal thyroid ultrasonography and scintigraphy and TSH and T4 levels at the time of diagnosis have important impact in differential diagnosis. Additionally, the

importance of screening program for our country emerges once more given the late admission to medical care observed in some cases with CH during our study period.

Key Words: Congenital hypothyroidism, thyroid hormone, transient hypothyroidism

GİRİŞ VE AMAÇ

Çok eski çağlardan beri bilinen ve gelişmiş ülkelerde yaklaşık 30 yıldır uygulanan tarama programları ile toplumsal bir sorun olmaktan çıkan konjenital hipotiroidi (KH), günümüzde iyot eksikliği bölgeleri ile tarama programlarının henüz uygulanmadığı gelişmemiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu ve mental retardasyonun önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (1-5). Dünya sağlık örgütünün tüm çabalarına rağmen halen dünyada en sık KH sebebi iyot eksikliğidir (5).

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 bir hastalıktır (2, 3, 5).

Taramalarda KH tanısı alan olguların yaklaşık %10'unun geçici olduğu saptanmıştır. Hipotalamik hipofizer aksın immatüritesine bağlı olarak daha çok prematürelde karşımıza çıkmakla birlikte sağlıklı term infantlarda da intrauterin maternal antitiroid ilaçlara maruziyet, anneden geçen TSH reseptör bloke edici antikolar, heterozigot tiroid oksidaz-2 yetmezliği, TSH reseptör mutasyonları, endemik iyot yetmezliği veya perinatal aşırı iyota maruziyet nedeniyle geçici hipotiroidi tablosu ortaya çıkabilir.

Bu çalışmada;

- 1) Sağlık bakanlığı tarafından 2007 yılından beri konjenital hipotiroidi tarama programı uygulanan ülkemizde tarama öncesinde son 10 yılda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran konjenital hipotiroidi olgularının etiyolojik dağılımını (aile hikâyeleri, ultrasonografi ve sintigrafi ile kesin tanıları), persentillerini, tanı yaşlarını, başvuru semptomlarını, tanı ve izlem sırasındaki tiroid fonksiyonlarını, ilaç dozunu araştırmak böylece bölgemize ait verileri çıkarmak.
- 2) Bu hastaların içinde geçici hipotiroidi tanısı alanları belirlemek ve risk faktörleri, tedavide ihtiyaç duyulan ilaç dozları, başlangıç ve izlemdeki serbest T4, serbest T3, TSH, tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi açısından kalıcı konjenital hipotiroidili vakalar ile karşılaştırmak.
- 3) Yenidoğan döneminde kuşkulu tiroid fonksiyonları nedeniyle tedavi başlanan olguların izlem ve prognozlarını belirleyip kuşkulu olgulara yaklaşım kriterleri belirlemek (Geçici kuşkulu konjenital hipotiroidili olguların başlangıç ve izlemdeki TSH düzeylerinin daha düşük olup olmadığı, daha düşük tedavi dozu gerektirip gerektirmediği).
- 4) Konjenital hipotiroidi tanısı ile izlenen olguların tedaviye uyum, yaş, cinsiyet, başlangıçtaki TSH düzeyleri, tedavi başlama dozları ve etiyoloji ile mental prognozları arasındaki ilişkiyi araştırmak, izlemde karşılaşılan sorunları ortaya koymak.
- 5) Geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidili çocukların ileri dönemde motor mental gelişimlerini WISC-R veya Denver nörolojik ölçüm testleri ile değerlendirmek amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Etiyoloji:

İyot eksikliği bölgeleri dışında yenidoğan tarama programlarından elde edilen sonuçlara göre konjenital hipotiroidi nedenleri ve neonatal dönemdeki yaklaşık görülme sıklıkları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Primer Hipotiroidi

1- Tiroid Disgenezisi:

Çoğu vakada bozukluk kalıcıdır ve tiroid bezinin embriyolojik gelişimindeki bir anormallikten (agenezi, hipoplazi, ektopi) kaynaklanır. Tiroid disgenezisi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülür (K/E: 2/1). Siyah ırkta daha az (1:32000), Hispanic bebeklerde daha sıktır (1:2000). Tiroid disgenezisinin etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkili olmakla birlikte vakaların çoğunda sebep bilinmemektedir. Bu vakaların yaklaşık %2’si aileseldir ve bu hastaların TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 homeobox genlerinde mutasyon saptanmıştır (2-7). Ancak bu genlerdeki anormallikler tiroid disgenezisli hastaların ancak çok küçük bir kısmında saptanabilmektedir. Örneğin İtalya’da yapılan bir çalışmada 76 KH’li hastanın hiçbirisinde TTF1 geninde germline mutasyon saptanamamıştır (6, 7). 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).

2- Tiroid hormon üretim ve etkinliğindeki bozukluklar:

Disgeneziden sonra KH’li vakaların büyük bir kısmından doğuştan tiroid hormon üretim ve etkinliğindeki bozukluğa bağlı gelişen azalmış T4 sentezi sorumludur. Defektin yerine göre guatrlı veya guatrsız olabilir veya çocuk büyüdükçe

yıllar içinde guatr gelişebilir. Organifikasyon defektine sensorinöral işitme kaybının eşlik etmesi Pendred sendromu olarak bilinir. 7. kromozom üzerine lokalize Pendrin genindeki defekt ile karakterizedir (2, 3, 5). Sporadik bir durum olan tiroid disgenezisinden farklı olarak doğuştan tiroid hormon üretim ve etkinliğindeki bozukluklar otozomal resesif geçişlidirler ve genellikle tek gen defekti ile ilişkilidirler. En sık görülen sebepler ve gen mutasyonları Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tiroid Hormon Direnci:

Tiroid hormon direnci de tiroid hormonunun etkinliğinin bozulduğu hastalıklar grubundandır. Tiroid hormon direnci hipofizer, periferik veya kombine olabilir (8-10). Hipofizer tiroid hormon direncinde hipofizde TSH supresyonu yetersizdir. TSH düzeyi normal/yüksek, tiroid hormon düzeyleri yüksektir. Hastalar genellikle hipermetabolik durumdadırlar. Periferik tiroid hormon direncinde ise son organlarda tiroid hormon cevapsızlığı vardır, hastalarda hipotiroidi bulguları vardır. Kombine tiroid hormon direnci ise en sık görülen formdur. Mevcut defekt TSH artışı ile kompanse edildiği için çoğu olgu ömetabolik durumdadır. Farklı doku cevapları nedeniyle nadiren hipometabolik durum da olabilir (8).

Tiroid hormon direncinin en karakteristik bulgusu yüksek FT4 ve FT3 düzeylerine rağmen TSH düzeyinin baskılanmamış olmasıdır. Klinik spektrum çok geniştir, kretenoidden tirotoksikoza kadar her türlü tabloda karşımıza çıkabilir. Guatr, dikkat eksikliği – hiperaktivite, işitme kaybı, taşikardi, somatik gelişme geriliği, veya tersine boyun hedef boy persantilinden uzun olması ve ileri/normal/geri kemik yaşı ile karşımıza çıkabilir. Ayırıcı tanıda tiroksin bağlayıcı globulin fazlalığı ve TSH salgılayan adenom düşünülmelidir (8).

Ötiroid ve ömetabolik ise tedavi gerekli değildir. Yüksek TSH varsa TSH konsantrasyonunun normale getirilmesi tedavi için bir kriterdir. Hasta hipertiroid ise

antitiroidler, kortikosteroidler, dopamin agonisti, somatostatin analogları, L-T3 ve tiroid hormon analogları (LT3 anoloğu TRIAC) tercih edilir (8, 9).

Hipotalamik – Hipofizer Hipotiroidi

Yenidoğan tarama programlarının çoğu TSH bazlı oldukları için santral hipotiroidiyi tanımazlar (1, 2). Gerçekte santral hipotiroidililer olguların çok az bir kısmını oluştururlar ve bu olguların kliniği primer hipotiroididen farklıdır. Özellikle klinik bulguları silik, mental retardasyon belirgin değildir. TSH yetmezliği izole veya diğer hipofizer hormon eksiklikleriyle beraber olabilir. Ailesel izole TSH eksikliğinde T4 ve TSH düşükken diğer hipofizer hormon düzeyleri normaldir. TRH'a TSH yanıtı ve Tc 99m sintigrafisinde tiroid bezinde tutulum yoktur. İzole TRH yetmezliği de düşük/normal T4 ve düşük/normal TSH düzeylerine yol açabilir. Birinci kromozom üzerinde TSH β subunit inde, TRH geninde ve TRH reseptör geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bizim ünitemizde takip ettiğimiz izole santral hipotiroidili bir hastamızda da TSH β subunitinde yeni bir otozomal resesif mutasyon saptadık (11). Otozomal resesif kalıtmımlı santral konjenital hipotiroidili birkaç aile de bildirilmiştir. PIT-1 (PRL, GH, TSH), PROP-1 (GH, ACTH, TSH, FSH, LH), HESX-1 (septooptik displazi) ve LHX-3 (panhipopituitarizm) gen mutasyonlarında da kombine hipofizer yetmezlik tabloları ortaya çıkar (1, 2, 3, 5, 7).

Bunların dışında hipotalamus veya hipofizin doğuştan gelişim defektleri (anensefali, holoprozonsefali, aplazi, hipoplazi) veya fonksiyon yetmezlikleri şeklinde kombine hipofizer yetmezlik tablosu görülebilir. Kombine hipofizer yetmezlik klinikte karşımıza hipotiroidi bulguları yanında mikropenis, inmemiş testis, yarık damak-dudak, hipoglisemi, hiponatremi, kolestaz ile çıkabilir (2, 3, 5, 12).

Geçici Hipotiroidi

Ülkemizde ve dünyada yenidoğan tarama testleri kullanımı arttıkça geçici hipotiroidi kavramı ile daha fazla karşılaşmaktayız. Tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisi ile ektopik veya aplastik tiroid bezi saptandığında bunun kalıcı hipotiroidi olduğu aşıkardır. Ancak ötopik bez ve hipotiroidi birlikteliğinde geçici hipotiroidi ile dishormonogetik tip kalıcı hipotiroidi ayırt edilemez ve genellikle tedavi başlanıp 2-3 yıllık izlem sonrası tanıya karar verilir (13). Taramalarda KH tanısı alan olguların yaklaşık %10'unun geçici olduğu saptanmıştır. Hipotalamik hipofizer aksın immatüritesine bağlı olarak geçici hipotiroidi daha çok prematürelde karşımıza çıkmakla birlikte sağlıklı term infantlarda da görülebilir.

En sık, intrauterin maternal antitiroid ilaçlara maruziyet, anneden geçen TSH reseptör bloke edici antikolar, heterozigot tiroid oksidaz-2 yetmezliği, TSH reseptör mutasyonları, endemik iyot yetmezliği veya perinatal aşırı iyota maruziyet (povidin iyot ile göbek bakımı, iyot içeren kontrast madde kullanımı) ve annenin kullandığı ilaçlar (amiadaron, mukolitikler, antiastmatik) nedeniyle geçici hipotiroidi tablosu ortaya çıkabilir (1, 14-17). Özellikle postnatal iyoda maruziyet sonrası oluşan geçici hipotiroidi hayatın ilk günlerinde ortaya çıkmayacağı için postnatal 3-5. günlerde yapılan taramalarda saptanamayabilir (14-16). Niu ve arkadaşları tiroid peroksidaz mutasyonlarının yenidoğanın geçici hipotiroidi gelişimine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir (18). Sonuçta yenidoğanın geçici hipotiroidilerinin patogenezi multifaktöryeldir. Genetik olarak duyarlı bireylerde, immatür hipofiz tiroid aksı üzerine ekstrauterin adaptasyon stresinin ve iyot eksikliği, perinatal iyot maruziyeti ve/veya guatrojenlerle karşılaşma gibi çeşitli çevresel etkenlerin kombinasyonu ile gelişebilir (18).

Anneden TSH reseptör bloke edici antikorların transplasental geçişi daha nadir sebeplerden olmasına rağmen (1:180000) özellikle annede otoimmün tiroid hastalığı hikayesi veya daha önceden antikorlardan etkilenmiş bebek doğum öyküsü varsa ön planda düşünülmelidir. Yenidoğanda IgG'nin yarı ömrü yaklaşık 3-4 haftadır ve bu antikorlar ortalama 2-6 ayda serumda ölçülemeyecek düzeylere düşerler (1).

Sağlam ve arkadaşları Bursa'da yaptıkları bir çalışmada endemik iyot yetersizliği olan bölgelerde konjenital hipotiroidili hastaların mental yönden yakından izlenmesi ve geçici hipotiroidili hastaların tanınarak gereksiz aşırı tedavinin önüne geçilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (16).

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada geçici hipotiroidili hastaların başlangıçtaki yüksek TSH düzeylerinin düşük doz tedavi ile bir ayda normale döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda 2-3 yaşlarında tedavi kesildikten sonra bir yıllık izlemde fizik ve mental gelişimlerinin sağlıklı çocuklarla benzer olduğu saptanmıştır (19). Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tanısıyla tedavi başlanan olguların 2-3 yaşlarında tedavi kesildikten sonra bakılan tiroid fonksiyonları, fizik ve mental gelişimleri normal ise geçici hipotiroidi olarak değerlendirilir ve tedavinin sürdürülmesine gerek yoktur (20). Silva ve arkadaşları başlangıç TSH düzeylerinin hastalığın seyrinin kalıcı mı geçici mi olduğu ile ilişkisi olmadığını savunmaktadırlar (21).

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sebeplerinin dağılımı ve neonatal dönemdeki yaklaşık görülme sıklıkları (2,3).

Defektin Tipi	Görülme Yüzdesi	Prevelans	Sebepler
A- Primer Hipotiroidizm			
1- Tiroid Disgenezi	% 75	1:4000	<%3 vaka TTF1, TTF2, PAX8 gen mutasyonları
- Agenezi			
- Hipogenezi			
- Ektopi			
2-Tiroid hormon üretim ve etkinliğindeki bozukluklar	%10	1:40000	Tablo 2'de belirtilmiştir
- TSH yanıtıslığı			
- İyot yakalama defekti			
- Oksidasyon, organifikasyon, kenetlenme defektleri			
- Pendred sendromu,			
- Tiroglobulin sentez, glikozilasyon ve transport defektleri			
- İyodotirozindeiyodinaz yetmezliği			
- Tiroid hormon direnci			
B- Hipotalamik – Pituitier Hipotiroidizm	%5	1:100000	SHH, SIX-3, ZIC-2 veya HESX-1 homeobox gen mutasyonları Pit-1, Prop-1 gen mutasyonları TSHβ gen mutasyonu
- Hipotalamik - Pituitier anomali (Aplazi, hipoplazi, displazi)			
- Kombine pituitier yetmezlik			
- İzole TSH yetmezliği			
C- Geçici Hipotiroidizm (İlaçlar, maternal inhibitör antikorlar, iyot eksikliği, prenatal, perinatal iyot yüklenmesi, idiopatik)	%10	1:40000	Anneden geçen TSH reseptör bloke edici antikorlar Antitiroid ilaçlar Amiodaron Organik iyot bileşikleri Diğerleri

Tablo 2: Tiroid hormon üretim ve etkinliğinde bozukluğa yol açan doğuştan anomaliler (2,3,7).

Defekt	Prevelans	Kalıtım	KH	Guatr	Diğerleri	Moleküler Defekt
TSH Cevapsızlığı	Nadir	OR	Evet	Hayır	TSH'a RAIU, T4 veya Tiroglobulin yanıtı yok	İnaktive edici TSH reseptör gen mutasyonu
İyot transport defekti	Nadir	OR	Evet	Evet	Tükürük ve mide sekresyonlarında da iyot konsantrasyonu yetersizdir	(NIS) Sodyum/iyot simporter gen mutasyonu
Organifikasyon defektleri	1:40.000	OR	Evet	Evet	Pozitif perchlorate deşarj testi	Tiroid peroksidaz (TPO) gen mutasyonu H ₂ O ₂ oluşumunda defekt
Pendred Sendromu	1:50.000	OR	Değişken	Evet	İşitme kaybı Pozitif perchlorate deşarj testi	Pendrin gen mutasyonu
Tiroglobulin Defektleri	1:40.000	OR	Evet	Evet	Tiroglobulin düşüklüğü ve TSH'a Tiroglobulin cevapsızlığı	Tiroglobulin gen mutasyonu, Sialiltransferaz yetmezliği nedeniyle defektif tiroglobulin
İyodotirozin Deiyodinaz Yetmezliği	Nadir	OR	Evet	Evet	Erken, hızlı RAIU ve hızla salınım. Serumda MIT ve DIT artışı. İdrarla aşırı iyot kaybı	İyodotirozin deiyodinaz gen mutasyonu
Tiroid Hormon Direnci	1:100.000	OD veya Sporadik	Değişken	Evet	Generalize direnç: TSH N veya ↑ Periferik Direnç: TSH ↑ Pituiter direnç: TSH ↑, hasta hipertiroid	Tiroid hormon nuclear reseptör β gen mutasyonu %90 Kofaktör defekti %10

OR = Otozomal resesif, KH = Konjenital hipotiroidi; RAIU = radioiodine uptake; Tg = thyroglobulin; MIT = monoiyodotirozin; DIT = diiyodotirozin

Konjenital Hipotiroidide Tanısal Yaklaşım

Klinik bulgu ve belirtiler KH'nin erken tanısında genellikle çok yararlı değildir. Yenidoğan döneminde sadece %5 vakada klinik olarak KH tanısı koymak mümkündür (3). En sık görülen KH bulguları genellikle letarji, beslenme güçlüğü, inaktivite, kaba cilt, kabızlık, uzamış sarılık (> 7 gün), kaba sesli ağlama, karın distansiyonu, karın fıtığı, büyük arka fontanel ve tiroid bezi büyümesidir (2-5, 12).

Klinik olarak şüphelenilen veya tarama testi sonucu pozitif saptanan hastalarda KH tanısını doğrulamak için serum T4, TSH düzeyleri ölçülür. T4 düzeyi düşük, TSH 40 mU/L'nin üzerinde ise hasta KH tanısı alır. Yaşamın ilk iki haftası içinde TSH 40 mU/L'nin altında ve T4 emniyetli üst 1/3 sınırın içinde ise hasta en kısa sürede tekrar değerlendirilir ve yeniden ölçüm yapılır. Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde TSH yüksekliğinin daha belirgin olduğu ve daha uzun sürede düşeceği akılda tutulmalıdır. İzlemde 2-12. haftalar arasındaki çocuklarda TSH üst sınırı 9,1 mU/L kabul edilir (1, 2). Kesin KH tanısı almış bebeklerin %75'inde TT4 6.5 µg/dl altında, %90'ında TSH 50 mU/L üzerinde bulunmuştur. %20 olguda TT4 düzeyi 6.5-13 µg/dl arasında, TSH 30 mU/L altında bulunmuştur. Olguların %3-5'inde ise TT4 6.5-13 µg/dl arasında, TSH 9-30 mU/L arasında saptanmış ve geç TSH yükselmesi gözlenmiştir (2, 3). Bu farklılıklar nedeniyle KH taramasında önerilen izlem şeması şekil 1'de gösterilmiştir (1). Son yıllarda gelişen immünoassay metodlar sayesinde FT4 ölçümü yavaş yavaş TT4'ün yerini almaktadır. Serum T3 ve rT3 düzeylerinin klinikte yararı sınırlıdır (2, 3).

Klinik ve laboratuvar olarak KH düşünülen olgularda ileri görüntüleme tekniklerinden yararlanılır. Konjenital hipotiroidili bebeklerde tiroid bezi görüntülenmesinde USG genellikle ilk tercih olmasına rağmen 1990'da De Bruyn ve arkadaşları (22), tiroid ultrasonunun KH tanısında yararının sınırlı olduğunu

savunmuşlardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda KH'li bebeklerde tiroid bezinin görüntülenmesinde tiroid ultrasonu yeniden önem kazanmıştır (23, 24). Özellikle renkli doppler ultrasonun gri skala ultrasona göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (25). Nonfonksiyone ve sintigrafide görüntülenemeyen tiroid dokusunun gösterilmesinde ve tiroid bezinin volüm ve morfoloji anomalilerinde tiroid ultrasonu tercih edilmelidir (26). Sonuçta, hangi tip ultrason kullanılırsa kullanılsın bu işlemin tecrübeli ellerde yapılmasının doğru tanı açısından çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

Ancak yine de sintigrafi KH'de tiroid bezinin görüntülenmesinde altın standarttır. Özellikle ektojik tiroid dokusunun saptanmasında sintigrafi ultrasona göre daha üstündür. Perry ve arkadaşlarının (26) yaptıkları bir çalışmada, tiroid sintigrafisinin ektojik tiroid dokusunun saptanmasında sensitivitesi %91.7 olarak bulunmuştur. Her iki yöntemin de avantajları ve dezavantajları olması nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi düşünülen bir çocukta kesin etiyolojik tanı için hem ultrason hem de sintigrafi yapılmalıdır. Böyle bir hastada tiroid sintigrafisinde görüntü yok, ultrasonda bez yerinde ise maternal TSH bloke edici antikolar, TSH reseptör defekti, iyot yakalama defekti veya tiroksin tedavisi altındaki olgu düşünülmelidir. Tanı karmaşası yaşamamak için tiroksin tedavisine başlanmadan önce acil sintigrafi çekilmesi önemlidir. Ultrasonda bez yerinde değil, sintigrafide tutulum varsa ektojik tiroiddir. Eğer ultrasonda bez yerinde görüntülenip, sintigrafide de yeterli tutulum olmasına rağmen hasta hipotiroidik ise organifikasyon defektleri, herediter T4 sentez defekti, antitiroid ilaç kullanımı ve tiroglobulin sentez defekti düşünülmelidir (2, 3, 5, 26). Tiroglobulin düzeyi agenezi, hipoplazi ve tiroglobulin sentez defektinde düşük, ektojide hafif yüksek, dishormonogenezde çok yüksek bulunmaktadır (2, 3). Bu yaklaşımlar şekil 2'de özetlenmiştir.

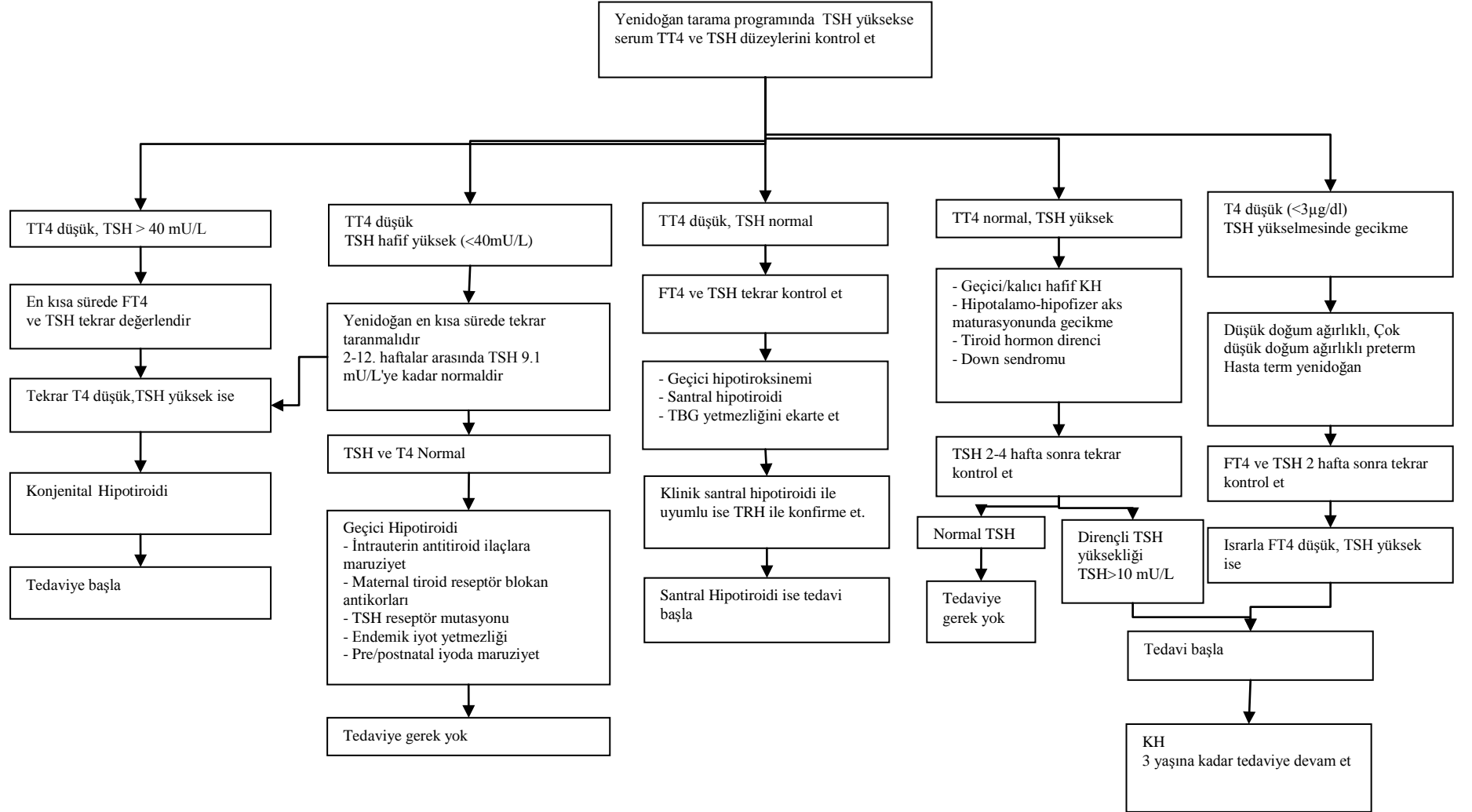
Tiroid sintigrafisi çekilirken hem sodyum teknesyum perteknetat ^{99m}Tc , hem de iyot ^{123}I kullanılabilir. ^{123}I , görüntü taranmasında ve uptake'de daha doğru sonuç vermesi nedeniyle ilk tercihtir. Ancak tüm hastanelerde acil şartlarda kolayca uygulanamaz, zahmetli ve pahalıdır. ^{99m}Tc ise tüm hastanelerde kolayca uygulanabilmesi, zahmetsiz ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir (1). Ancak Schoen ve arkadaşları (27) ^{123}I sintigrafisinin daha emniyetli olduğunu, ^{99m}Tc sintigrafisinin ise normal lokalizasyonunda veya agenezik tiroid dokularında yararlı olduğunu, ektoptik tiroid vakalarında ^{123}I 'e göre hata payının yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Bazı hekimler KH'de sintigrafi çekmenin tedaviye katkısı olmadığı, tedaviyi geciktirdiği ve hastanın radyasyona maruz kaldığını düşünmektedirler. Ancak sintigrafi sonucunda kesin tanı belirlenerek optimal tedavi dozu, tedavinin süresi ayarlanıp, aileye de hastalığın geçici/kalıcı olduğu ve süreç hakkında aydınlatıcı bilgiler verilebilir. Ayrıca bir çocuğun sintigrafide aldığı radyasyon miktarı akciğer grafisinde alınandan 3 kat daha düşük, kıtalararası bir uçuşta alınan radyasyon miktarına eşdeğerdir (27).

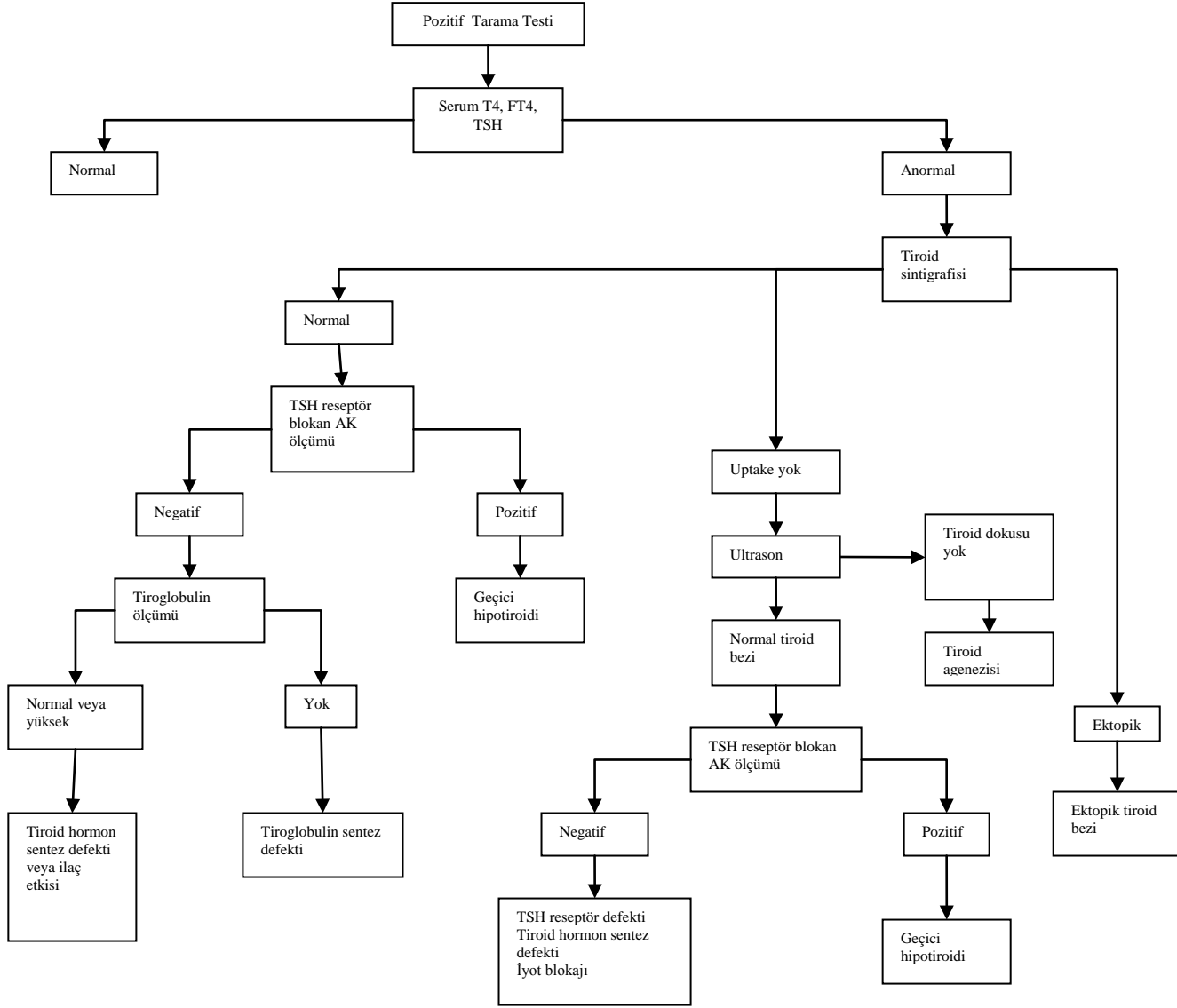
Konjenital hipotiroidili bebeklerde intrauterin etkilenme olup olmadığını belirlemenin en iyi yolu kemik maturasyonunun değerlendirilmesidir. Yenidoğanlarda kemik maturasyonu diz grafisi ile değerlendirilir. Diz grafisinde maturasyonda gecikme prenatal başlangıcı gösterir ve genellikle kötü prognoz göstergesidir (4, 28). Konjenital hipotiroidi tanısı konduğunda ağır tiroid disfonksiyonu mevcutsa ($\text{T}_4 < 2 \mu\text{g}/\text{dl}$), kemik yaşı geri ve distal femoral epifiz alanı $<0,05 \text{ cm}^2$ ise erken tiroksin replasmanına rağmen intellektüel yeteneklerde kayıp gelişebilir ve erken başlangıçlı ağır intrauterin hipotiroidizmin kanıtıdır (13).

Düşük T4 ve düşük/normal TSH düzeyleri saptandığında santral hipotiroidi akla getirilmelidir. TBG düşüklüğü ve prematürite de benzer laboratuvar bulgularıyla karşımıza geldiği için santral hipotiroidi tanısı primer hipotiroidiye göre daha zordur. Santral hipotiroidi düşünülen olgularda TRH'a TSH yanıtı bakılmalı ve bozursa diğer hipofiz fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir (1-3, 5).

Şekil 1: Konjenital hipotiroidi taramasında hastalara yaklaşım



Şekil 2: Konjenital hipotiroidili bebeğe yaklaşım (2).



Konjenital Hipotiroidide Tedavi ve Uzun Dönem Prognoz

Tiroid hormonları santral sinir sisteminin büyüme ve gelişimi için çok önemlidir. Bu nedenle tüm KH'li çocuklarda tanı konar konmaz derhal tiroid hormon replasmanına başlanmalıdır. Özellikle ağır hipotiroidili çocuklarda motor ve mental gelişim tedavinin başlama zamanına ve yeterliliğine bağlıdır (4). Ağır KH demek için, tanıda plazma T4 düzeyinin 5 µgr/dl'nin altında olması, gecikmiş kemik maturasyonu ve etiyolojik neden (atireozis, ektopi, dishormonogenez vb) gibi faktörlerden yararlanılmaktadır.

Eskiden KH, bulgularının kliniğe geç yansıması nedeniyle tanı ve tedavi gecikmesi sonucu hastalarda ağır mental retardasyona yol açmaktaydı. Ancak son yıllarda KH taramalarının tüm dünyada yaygınlaşmasıyla hayatın ilk 1–2 haftasında tedavi edilmeleri sonucu artık ağır mental retardasyon sık görülmemekle birlikte etkilenen çocuklarda hafif entellektüel bozulma, nörokognitif ve davranış bozuklukları ortaya çıkabilir (4, 29, 30). Her hastadaki etkilenme miktarının farklı olması tiroid hormon yetmezliğinin ağırlığına ve başlama zamanına bağlıdır (4, 23).

Tedavideki amaç T4 düzeyini 2 haftada, TSH düzeyini yaklaşık 1 ayda normal düzeye indirmektir. İzlemde TSH'ı normal aralıkta, T4 düzeyini de normal aralığın üst sınırında tutan doz optimal dozdur. TSH düzeyini en kısa sürede normale getirmek önemlidir. Tedavide doz çocuğun klinik yanıtına ve T4, TSH düzeylerine göre ayarlanmalıdır (1, 4).

Tedavide tek seçenek oral sodyum L- Tiroksin tabletleridir. T3 biyolojik olarak daha aktif olmasına rağmen, tiroid hormonları dolaşımdan T4 olarak alınıp lokal monodeiyodinasyon ile T3'e çevrildiği için T3 veya T3+T4 kombinasyon tedavilerine gerek yoktur (1, 4). Tabletler ezilip birkaç mililitre anne sütü, formül mama veya su ile mümkünse beslenmeden bir saat önce bebeğe verilmelidir. Tiroid hormon emilimini

bozabileceği için soya sütü veya demir ve kalsiyum preparatlarıyla birlikte kullanımı önerilmez (1, 3, 4).

En uygun tedavi başlangıç dozu için çeşitli görüşler vardır. Campos ve arkadaşları (31), düşük ve yüksek başlangıç dozuyla tedavi edilen iki grup arasında 5 yıllık izlem sonunda motor mental gelişimsel skorları arasında fark bulamamışlardır. Üstelik uzun dönem izlem çalışmaları, başlangıçta yüksek doz tiroid hormonu verilen çocuklarda ileride artmış anksiyete, sosyal çekingenlik ve kötü konsantrasyon gibi davranış problemleri gelişebildiğini göstermiştir (32, 33). Salerno ve arkadaşları (34) ise 10 µgr/kg/gün'den daha yüksek başlangıç dozunun tiroid hormon düzeylerini hızla normale döndürmek için gerekli olduğunu ve ileri dönemde düşük dozlara göre motor mental gelişimde daha başarılı sonuçlara ulaşıldığını vurgulamışlardır.

Amerikan Pediatri Akademisi de başlangıçta 10-15 µgr/kg/gün L-tiroksin tedavisini önermektedir (1). Bu doz aralığı emniyetli, efektif ve ağır KH'li çocukların düzenli tedavi ile ileride tam entellektüel potansiyel kazanmalarını sağlayabilecek dozdur (35). Bongers-Schokking JJ ve arkadaşları da postnatal 13. günden önce ve 9.5 µgr/kg/gün'den yüksek dozda tedavi başlanan çocuklarda motor mental gelişimin normal popülasyondaki çocuklar kadar iyi olduğunu vurgulamışlardır (36). Yine başka bir çalışmada, özellikle ağır KH'li yenidoğanlarda (tedavi öncesi T4<3µgr/dl), 12-15 µgr/kg/gün dozunda tedavi ile hedef T4 değerine 3 gün içinde ulaşılabileceği ve bu zaman diliminin en iyi kognitif sonucun sağlanmasında önemli olduğu belirtilmiştir (37).

Tiroid hormonları normal beyin gelişimi için çok önemlidir. Nörogenezis, nöronal migrasyon, akson ve dendrit formasyonu, myelinizasyon ve sinaptogenezisi içeren birçok nörobiyolojik süreçte major görevlidir. Tiroid hormon ihtiyaçları beynin bölgelerine ve zamanlamaya göre farklılık göstermektedir. Duyulara ilişkin nöral

substratlar tiroid hormon bağımlı oldukları için konjenital hipotiroidili çocuklar görsel ve işitme problemleri açısından risk altındadırlar. Tiroid hormonları nörotransmisyonunda da görevli oldukları için hormon dengesizliklerinde dikkat ve hafıza test performanslarında etkilenme gelişebilir (4).

Son yıllarda tarama testleri ile erken tanı ve tedavi sağlanıp mental retardasyon önlense bile halen motor, görme ve görme yeteneklerinde hafif defisitler oluşabilmekte hafıza ve dikkat bozuklukları görülebilmektedir (38-40). Okulda öğrenme problemleri ve özellikle okumada değil matematikte öğrenme güçlükleri saptanabilmektedir (41, 42). Asıl problemi işitme bozukluğu olan çocuklarda okuma güçlüğü görülebilmektedir (43). KH'li çocuklarda ileri yaşlarda konsantrasyon yeteneklerindeki bozukluğa bağlı davranış bozuklukları da ortaya çıkabilir (44).

Yenidoğanlarda düzenli tiroid tarama testleri başlamadan önce ortalama IQ düzeyleri 76 idi ve %40'ı özel eğitime gerek duyuyorlardı (45). Erken ve uygun dozda tedavi olsa bile gebelikte annede de hipotiroidi varsa yine ileride IQ problemleri yaşanabilir (1, 30). Derksen-Lubsen ve arkadaşları 7 çalışmayı içeren bir meta analizde KH'li 670 çocuk ile 570 kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve ağır KH'li çocuklarda kontrol grubuna göre ortalama 6.3 IQ puan düşüklüğü saptamışlardır (46). İlk 2 hafta içinde tedaviye başlanan çocuklarda IQ düzeylerinde belirgin iyileşme olduğunun saptanması, KH'nin santral sinir sistemine verdiği hasarın tedaviye erken başlanması ile kompanse edilebildiğini göstermektedir (28, 45, 47). Uygun tedavi altındaki KH'li hastalar sınıf arkadaşları ve kardeşlerinden oluşan kontrol grubu ile zeka, okul başarısı ve nöropsikolojik testler açısından karşılaştırıldığında oldukça az farklılıklar saptanmıştır (33, 48).

Sonuç olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, erken ve yüksek doz tedavi ile KH'li çocuklar ile kontrol grubu çocuklar arasındaki motor – mental

gelişim farkı ortadan kalkmaktadır ve KH'de erken ve yüksek doz tiroksin tedavisi gereklidir.(49).

Tiroid hormonlarının büyüme ve fiziksel gelişme üzerine etkisi en çok ikinci dekatta belirgindir. Çocukluk çağında ve adölesan döneminde gecikmiş veya yetersiz tedavi alan hastalarda erişkin boy kısa kalabilmektedir (50, 51). Gecikmiş tedavi nedeniyle büyüme geriliği ile başvuran hipotiroidili çocuklarda, L-T4 tedavisi sonrası hızla büyüme atağı görülmekte ancak bu atak bazen hedef boyuna ulaşmasına yetmemektedir. Genellikle bu çocukların final boyları puberte öncesinde tedavisiz geçirdikleri hipotiroidik dönem ile ters orantılıdır (51, 52).

Konjenital Hipotiroidide İzlem

KH'li hastanın tedavi başlandıktan sonra büyüme, gelişme ve T4 ve TSH düzeyleri açısından yakından izlenmesi gereklidir. Serum T4 ve TSH düzeyleri;

- a) Tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra,
- b) 6 aya kadar 1-2 ayda bir,
- c) 6 ay-3 yaş arası 3-4 ayda bir,
- d) 3 yaş- büyüme tamamlanıncaya kadar 6-12 ayda bir,
- e) Tedaviye uyum sorunu varsa veya doz değişikliği yapıldıysa 4 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir (1).

Serum TSH ve T4 düzeylerine göre doz titrasyonu yapılmalıdır. Bazen aileler tedaviye uyumsuzluk gösterirler ve kontrole yakın ilaçlarını düzgün kullanıp gelirler. Bu hastalarda TT4, FT4 normalken TSH düzeyleri yüksek çıkabilir. Buna benzer bir durum bazen intrauterin KH gelişmesine nedeniyle ortaya çıkan hipotalamo hipofizer baskılanmaya bağlı da oluşabilir. Bu durumlara dikkat etmeden doz arttırılırsa fontanellerin erken kapanması, kraniosinosis, ishal, taşikardi, uykusuzluk,

huzursuzluk gibi bulgularla karakterize iatrojenik hipertiroidizme neden olunabilir (1, 4).

KH'de tedavi süresinin belirlenmesinde kalıcı veya geçici hipotiroidi ayırımı önemlidir. Tiroid agenezisi veya ektopik tiroidi olan olgular genellikle kalıcıdır ve ömür boyu tedavi almak zorundadırlar. Sintigrafi ve ultrasonda tiroid bezi yerinde olan ve izlemde TSH yükseklikleri gözlenmeyen hastaların geçici KH olma ihtimalleri vardır. Bu olgularda 3 yaşına kadar düzenli tedaviye devam edildikten sonra 30 gün boyunca tedavi kesilmesi denir. Otuz gün sonunda FT4 ve TSH değerleri ölçülür, eğer TSH yükselme eğiliminde ise bu kalıcı bir KH'dir ve tedavi tekrar başlanır. Eğer sonuçlar yaşına uygun referans değerleri içinde seyrediyorsa hasta geçici KH'dir. Bu hastalar takipten çıkarılmamalı, tiroid fonksiyon testleri ve somatik gelişimleri aralıklı olarak kontrol edilmelidir (49). Alternatif olarak ilaç dozu %50 azaltılarak 30 gün sonra TSH ölçülmesi de önerilmektedir. TSH 20 mU/l'nin üzerine çıkarsa kalıcı olduğuna karar verilir ve tekrar tam dozdan tedaviye devam edilir. Eğer yükselme yok ise ilaç tamamen kesilip 1 ay sonra tekrar tiroid fonksiyon testleri değerlendirilir ve yukarıda önerilen şekilde izleme devam edilir.

Yenidoğanda Tiroid Tarama Programları

Konjenital hipotiroidinin erken tanınması için tüm dünyada tarama programları başlatılmıştır. Bazı programlarda öncelikle TSH düzeyi bakılmakta, TSH yüksekliği saptanan olgularda T4 düzeyi değerlendirilmektedir. Ancak bu uygulama özellikle santral hipotiroidide ve hipotiroksinemide hatalı sonuçlara yol açmaktadır. Bazı ülkelerde de öncelikle T4 düzeyi taranmakta ve T4'ün düşük saptandığı olgularda TSH bakılmaktadır. Ancak bu yöntemle başlangıçta T4 düzeyinin normal olduğu ve geç TSH yükselmesi olan olgularda ve kompanse hipotiroidide tanı zorlukları yaşanmaktadır (53, 54). En güvenilir tarama yöntemi eş zamanlı T4 ve TSH

düzeylerinin ölçülmesidir ancak en iyi tarama yöntemi en ucuz ve en çok olgunun yakalanmasını sağlayan yöntemdir ve taramalarda daima tek parametre bakılması önerilmektedir (1, 53). Saptanan T4 ve TSH düzeylerine göre yaklaşım şekil 1’de gösterilmiştir (1).

2007 yılında da ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan tarama programı başlatılmıştır. TSH bazlı olarak uygulanan yenidoğan taraması için kan örneği ideal olarak doğumdan sonraki 3-5’inci günlerde alınmalıdır. İlk 24 saatten erken taburcu edilen hastalardan da tekrar örnek alınmalıdır (53). Pretermelerde, ağır hasta ve kan verilmiş bebeklerde yanlış negatif sonuçlar olabileceği için 7. günden sonra ikinci tarama testi yapılması önerilir. Topuktan alınan kan filtre kâğıdına sınırların dışına taşmayacak şekilde emdirilmelidir. Oda ısısında kurutulmalı, aşırı sıcaktan korunmalıdır. Örnek ellenmemeli, yabancı maddeler ile temas ettirilmemelidir (1, 53, 54).

Yenidoğanda Karşılaşılan Diğer Tiroid Sorunları

Hipotiroidizmi (T4 düşük, TSH normal):

En sık prematürelere görülen bu tablo 30. gestasyon haftasından küçük bebeklerin %50’sinde karşımıza çıkar. Hipotalamo-hipofizer matürasyon yetersizliği, TBG eksikliği, santral hipotiroidi, primer hipotiroidi-gecikmiş TSH yükselmesi ve dopamin infüzyonu ve yüksek doz steroid gibi çeşitli ilaçların kullanımında görülebilir (1, 5, 54).

TBG yetmezliği X geçişli bir antite olup, serbest T3 ve T4 düzeyleri normal, TSH yükselmemişken total tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasıyla karakterizedir. Yaklaşık insidansı 1:2800’dür. Serbest T4 ölçümü genellikle tanı koydururken kesin tanı için serum TBG düzeyleri ölçülmelidir (53, 55).

Hipotiroksinemili hastalarda (santral hipotiroidi ve gecikmiş TSH yüksekliği dışında) tiroksin tedavisinin yararı gösterilememiştir (1, 5, 54-56).

İzole Hipertirotropinemi (T4 normal, TSH yüksek):

Yüksek TSH düzeylerine rağmen düşük-normal T4 düzeyleri yetersiz hormon üretiminin bir bulgusudur. En sık prematüre infantlarda görülür. Geçici veya kalıcı subklinik hipotiroidili hastalarda, hayatın ilk 1–2 gününde kan alınan bebeklerde (soğuk etkisiyle TSH artışı) ve hipotalamo-hipofizer aks maturasyonu yetersizliğinde görülebilir. Guatrojenler, iyot yetmezliği ve çeşitli ilaçlara bağlı geçici de olabilir (1, 53, 54).

Sonuçta, laboratuvar testlerinde her zaman hata payı olabileceği için klinisyenler kendi klinik karar ve deneyimlerini ön planda tutmalıdırlar. Klinik semptom ve bulgular hipotiroidiyi düşündürüyorsa, yenidoğan tarama testlerinin sonuçları ne olursa olsun serum FT4 ve TSH düzeyleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Düşük T3 Sendromu:

Tip 1 iyodotironin deiyodinaz enzimindeki immatürasyon nedeniyle prematüre bebeklerdeki T3 konsantrasyonu zamanında doğan yenidoğanlara göre daha düşüktür. Ek olarak prematüre infantlar genellikle respiratuvar distress sendromu gibi ağır hastalıklara maruz kalırlar ve bu durumlar da T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Serum T3 düzeyleri genellikle 2 ayda normale döner (5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1997 – 2007 yılları arasında konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi alan 122 hasta (59 erkek, 63 kız) çalışmaya dahil edildi. İzlenen konjenital hipotiroidili hastaların %76,3'ünü kalıcı hipotiroidili olgular oluştururken, geçici konjenital hipotiroidililerin oranı %23,7'di. Kalıcı ve geçici hipotiroidili hastaların etiyojilerine göre dağılımı Tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Kalıcı hipotiroidi grubundaki hastaların başvuru anındaki ortalama yaşları 1,75 (0,5-19,5) ay iken, geçici hipotiroidili grubun yaş dağılımı 3,1 (2,7-3,47) ay idi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak kontrol edildi. Tüm hastaların yaşları, gestasyonel haftaları, boy SDS, kilo SDS, aile hikayeleri, tanı esnasındaki semptomlar ve tanı konma yaşları değerlendirildi. Başlangıçta, tedavinin birinci ayında, birinci, ikinci, üçüncü yıllarında ve tedavi kesilenlerde kesildikten bir ay sonra bakılan total T4, total T3, serbest T4, serbest T3, TSH düzeyleri not edildi. Tedavi başlangıcında, birinci, ikinci ve üçüncü yıl sonunda almakta olduğu tedavi dozları hesaplandı. Tiroid ultrasonografisi ve Tc 99 m sintigrafisi çekilenler not edildi. Yaşına göre WISC-R ve Denver zeka testleri ile mental değerlendirmeleri yapılan hastaların sonuçları alındı. Değerlendirmeler çocuk psikiyatrisinde uzman psikolog tarafından yapıldı. Geçici konjenital hipotiroidi tanı kriteri 2-3 yıl süren düzenli tedavi kesildikten sonra tiroid fonksiyon testleri, fizik ve mental gelişimin normal olması olarak kabul edildi. İzlem esnasında tiroid fonksiyon testleri normale dönen olgular da geçici yenidoğan hipotiroidisi olarak sınıflandı. TSH düzeyinin yükselmediği, yenidoğan döneminde 20 mIU/ml altında ve sonrasında 10 mIU/ml'nin altında sebat ettiği ve serbest T4 düzeyi normal sınırlar içinde olan olgular ise kuşkulu hipotiroidi olarak değerlendirildi. Bu gruptaki hastaların da izlemde tedavisi kesilebilenler ile kesilemeyenler karşılaştırıldı. Kalıcı konjenital hipotiroidili

hasta grupları kendi aralarında etiyolojik olarak ultrasonografi ve/veya tiroid sintigrafisi ile sınıflandırıldı (tiroid agenezisi, tiroid hipoplazisi, ektojik tiroid bezi). Tiroid fonksiyon testleri bozuk ama ultrason ve sintigrafisi normal olan olgular dishormonogenesis olarak değerlendirildiler.

Laboratuvar İncelemeleri:

TSH, serbest T4, serbest T3, total T4, total T3 düzeyleri ölçülmesinde Elecsys reagent kitleri kullanıldı. Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" yöntemi ile Roche Elecsys E170 cihazı ile analiz edildi. TSH düzeyi normal aralığı 0,4-5 µIU/ml, TT4 düzeyi normal aralığı 4,5-10,9 µg/dl, serbest T4 düzeyi normal aralığı 0,8-1,9 ng/dl, TT3 düzeyi normal aralığı 60-181 ng/dl ve serbest T3 düzeyi normal aralığı 1,57-4,71 pg/ml olarak alındı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS /Statistical Package for Social Science) 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı ve sıklık analizleri yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (%25-%75) olarak, normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak belirlendi. Kikare testi, verilerin dağılımı normalse Student t testi, normal değilse Mann Witney U testi kullanıldı. P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo 3: Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların etiyolojik dağılımı

Kalıcı Hipotiroidi	Erkek (n=45)	Kız (n=48)	Toplam (n=93)
Ektopik tiroid bezi	%8,9 (4)	%27,1 (13)	%18,2 (17)
Tiroid agenezisi	%15,6 (7)	%10,4 (5)	%12,9 (12)
Tiroid hipoplazisi	%8,9 (4)	%4,2 (2)	%6,6 (6)
Dishormonogenezis	%66,7 (30)	%58,3 (28)	%62,3 (58)

Tablo 4: Geçici konjenital hipotiroidili hastaların etiyolojik dağılımı

Geçici Hipotiroidi	Erkek (n=14)	Kız (n=15)	Toplam (n=29)
İyot maruziyeti	%28,6 (4)	%20 (3)	%24,1 (7)
Geçici hipotiroidizm	%21,4 (3)	0	%10,3 (3)
İzole hipertirotropinemi	%14,3 (2)	%26,7 (4)	%20,6 (6)
Annede antitiroid ilaç	0	%6,7 (1)	%3,44 (1)
Prematürite	0	%20 (3)	%10,3 (3)
Etiyolojisi bilinmeyen	%35,7 (5)	%26,7 (4)	%31 (9)

BULGULAR

Hasta grupları değerlendirildiğinde kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların ortanca gestasyonel yaşları 39 (38-40) hafta iken, geçici konjenital hipotiroidi grubundaki çocukların ortanca gestasyonel yaşları 39 (37-40) hafta olarak bulundu ($p= 0,675$). Kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların %45,2'si (42 hasta) iki ayın üstünde polikliniğimize başvurabilmişken, geçici konjenital hipotiroidili hastaların %20,7'sinin (6 hasta) tanısı ve tedavi başlanması iki aydan sonraya gecikmiştir.

Olgular değerlendirildiğinde kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların %20,4'ünde başvuru esnasında semptom olduğu saptanırken, geçici konjenital hipotiroidili grupta bu oran %3,4 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041$). Her iki grupta da en sık karşılaşılan başvuru semptomu uzamış sarıllıktı (Kalıcı konjenital hipotiroidi: %35,4 - Geçici konjenital hipotiroidi: %58,7). Kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki olgularda bakılan tiroid ultrasonografilerinin %55,9'u normalken, geçici hipotiroidi grubunda ultrasonografinin normal saptanma oranı %93,1'di ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Kalıcı hipotiroidi grubundaki olgularda bakılan Tc99m sintigrafilerinin %37,5'i normal saptandı. Geçici hipotiroidi grubunda ise hastaların %95,5'inin Tc99m sintigrafileri normal saptandı ($p<0,001$).

Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili gruplar arasında doğum kiloları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,411$). Her iki grup arasında tanı esnasında bakılan serbest T4, serbest T3 ve total T3 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Tanı esnasında bakılan serum TSH düzeyleri kalıcı konjenital hipotiroidili hasta grubunda geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek, total T4 düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Her iki grup arasında hem başlangıçtaki ihtiyaç duyulan tedavi dozları hem de tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarındaki tedavi

dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 5). Tiroksin tedavisinin birinci ayında, birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında bakılan hormon düzeyleri arasındaki ilişki tablo 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların doğum kiloları tanı esnasındaki hormon düzeyleri ve tedavi dozlarının karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P değeri
Doğum kilosu* (kg)	3,24 (2,97-3,60)	3,1(2,7-3,47)	0,412
Tanı esnasındaki TSH düzeyi* (µIU/ml)	66 (18-100)	15 (9,01-15,1)	<0,001
Tanı esnasındaki FT4 düzeyi# (ng/dl)	0,83 ± 0,44	0,93 ± 0,41	0,279
Tanı esnasındaki FT3 düzeyi# (pg/ml)	3,01±1,55	3,32±1,66	0,577
Tanı esnasındaki TT3 düzeyi# (ng/dl)	2,06±2,84	3,02±3,04	0,108
Tanı esnasındaki TT4 düzeyi* (µg/dl)	2,4 (1-6,9)	9,9 (4,5 – 10,9)	0,009
Başlangıçtaki tedavi dozu# (µg/kg/g)	10,13±4,38	6,67±3,97	<0,001
Birinci yıldaki tedavi dozu# (µg/kg/g)	4,79±2,09	3,46±1,23	0,003
İkinci yıldaki tedavi dozu# (µg/kg/g)	4,08±1,45	2,28±1,07	<0,001
Üçüncü yıldaki tedavi dozu# (µg/kg/g)	3,41±1,47	2,16±1,22	0,002

*: Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (%25 - %75) persantil olarak verildi, Mann Witney U testi kullanıldı.

#: Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak verildi, Student t testi kullanıldı.

Tablo 6: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili TSH düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P değeri
Tanı esnasındaki TSH düzeyi* (µIU/ml)	66 (18-100)	15 (9,01-15,1)	<0,001
1.aydaki TSH düzeyi# (µIU/ml)	2,64±6,01	1,54±1,59	0,543
1.yıldaki TSH düzeyi# (µIU/ml)	3,41±4,18	1,91±1,09	0,053
2.yıldaki TSHdüzeyi# (µIU/ml)	2,58±2,09	2,45±1,21	0,747
3.yıldaki TSHdüzeyi# (µIU/ml)	3,33±3,44	2,19±1,46	0,198

*: Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (%25 - %75) persantil olarak verildi, Mann Witney U testi kullanıldı.

#: Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak verildi, Student t testi kullanıldı.

Tablo 7: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili FT4 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P değeri
Tanı esnasındaki FT4 düzeyi (ng/dl)	0,83 ± 0,44	0,93 ± 0,41	0,279
1.aydaki FT4 düzeyi (ng/dl)	2,43±1,56	1,80±0,71	0,018
1.yıldaki FT4 düzeyi (ng/dl)	1,58±0,45	1,67±0,44	0,161
2.yıldaki FT4 düzeyi (ng/dl)	1,67±0,47	1,48±0,29	0,161
3.yıldaki FT4 düzeyi (ng/dl)	1,63±0,48	1,45±0,29	0,096

Tablo 8: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili FT3 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P değeri
Tanı esnasındaki FT3 düzeyi (pg/ml)	3,01±1,55	3,32±1,66	0,577
1.aydaki FT3 düzeyi (pg/ml)	4,69±1,05	3,77±0,64	0,074
1.yıldaki FT3 düzeyi (pg/ml)	4,00±1,08	3,80±1,17	0,640
2.yıldaki FT3 düzeyi (pg/ml)	3,56±0,86	4,09±0,99	0,219
3.yıldaki FT3 düzeyi (pg/ml)	3,91±0,59	4,14±1,75	0,355

Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi grupları arasında TSH düzeyinin L-tiroksin tedavisi sonrası 5 mIU/ml'nin altına düşme süreleri arasında anlamlı fark saptandı. Bu süre kalıcı hipotiroidi grubunda 30,41±10,52 gün iken geçici hipotiroidi grubunda 25,29±9,92 gündü (p=0,004). Üç yaşında tedavi kesilmesi denendiğinde bir ay sonra bakılan TSH ve FT4 düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark vardı (Sırasıyla p<0,0001 ve p=0,041). Her iki gruptaki hastalardan WISC-R ve Denver gelişim testi uygulananların sonuçları tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların WISC-R ve Denver testleri

Değişken	Kalıcı % (n)	Geçici % (n)	P değeri
WISC-R gelişim testi			0,497
Normal	%60 (6)	%100 (3)	
Bozuk	%40 (4)	0 (0)	
Denver gelişim testi			0,645
Normal	%76,9 (20)	%90 (9)	
Bozuk	%23,1 (6)	%10 (1)	

Hastaların tedaviye başlanma yaşı ile Denver zeka testi sonuçlarını karşılaştırdığımızda tedaviye iki aydan önce başlanan hastaların hiçbirisinde Denver testi bozuk saptanmazken çeşitli nedenlerle iki aydan geç başvuran hastaların hepsinde etkilenme mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$). Diğer değişkenler arasında anlamlı olarak zeka testi sonuçlarını etkileyen veriye rastlanmadı.

Hastaların polikliniğimize ilk başvuru esnasındaki tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde 37 hasta (%30) kuskulu konjenital hipotiroidi olarak değerlendirildi (20 erkek, 17 kız). Bu hastaların TSH düzeyi 20 mU/ml'nin altında FT4 düzeyi hafif düşük veya normaldi. Kuşkulu hipotiroidili hastaların izleminde kalıcı ve geçici olanlar (tedavi kesilebilen ve kesilemeyen hastalar) karşılaştırıldı. Kuşkulu hipotiroidili hastaların %54,1'inin (20) tedavisi kesilemezken, %45,9'unun (17) tedavi sonrası TSH düzeyleri normaldi. Kalıcı kuşkulu konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların ortanca yaşları 2,25 (1–8) ay iken, geçici kuşkulu konjenital hipotiroidili grubun yaş dağılımı 1,5 (0,83-5) aydı. Sırasıyla her iki grubun ortanca gestasyonel yaşları 38 (38-39) hafta ile 38 (37-40) hafta olarak saptandı (0,925). Bu iki grup arasında cinsiyet, aile hikayesi, doğum kiloları açısından anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p= 0,231, 0,350, 0,988$). Her iki grupta da en sık görülen başvuru şikayeti uzamış sarılıktı ($p= 0,373$). Kalıcı kuşkulu konjenital hipotiroidi grubundaki olguların %68,8'i (11 hasta) iki ayın üzerinde tanı alıp tedavisi başlanabilmişken geçici kuşkulu konjenital hipotiroidili olguların %31,3'ünün (5 hasta) tanısı ve tedavi başlanması iki aydan sonraya gecikmiştir ($p=0,375$). Kalıcı kuşkulu konjenital hipotiroidi grubundaki olgularda bakılan tiroid ultrasonografilerinin %80'i normalken, geçici kuşkulu hipotiroidi grubunda ultrasonografinin normal saptanma oranı %88,2 bulundu ve

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,498$). Kalıcı kuşku hipotiroidi grubundaki olgularda bakılan Tc99m sintigrafilerinin %76,9'u normal saptandı. Geçici kuşku hipotiroidi grubunda ise hastaların %91,7'sinin Tc99m sintigrafileri normal saptandı ($p<0,315$). Kalıcı ve geçici kuşku konjenital hipotiroidili gruplar arasında tanı ve tedavi esnasında bakılan tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak tedavinin birinci ve ikinci yıllarındaki tedavi dozları geçici olan grupta kalıcı kuşku hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Yine beklendiği gibi kalıcı kuşku konjenital hipotiroidili grubun tedavi kesildikten bir ay sonra bakılan TSH düzeyleri geçici kuşku hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Kalıcı ve geçici kuşku hipotiroidili hastaların tedavi dozları ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı Kuşku	Geçici Kuşku	P değeri
Tedavinin birinci yılındaki tedavi dozları ($\mu\text{gr/kg/gün}$)	4,07 \pm 1,88	2,8 \pm 1,19	0,030
Tedavinin ikinci yılındaki tedavi dozları ($\mu\text{gr/kg/gün}$)	2,91 \pm 0,95	2,16 \pm 1,11	0,047
Tedavi kesildikten 1 ay sonra bakılan TSH düzeyleri ($\mu\text{IU/ml}$)	10,1 \pm 4,80	3,80 \pm 0,96	<0,001

Kalıcı ve geçici kuşku konjenital hipotiroidili hastalara uygulanan Denver gelişim testleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı

($p= 0,251$).

Sadece kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastalar deęerlendirildięinde disgenezili (agenezi, hipoplazi, ektojik tiroid) hastalar ile dishormonogenezis dūřunūlen hastalar arasında tanı esnasındaki TSH dūzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,01$), FT4 ($p=0,055$) ve FT3 ($p=0,353$) dūzeyleri arasında fark gözlenmedi.

TARTIŞMA

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 bir hastalıktır (2, 3, 5). Dünyadaki KH insidansı ortalama 3000–4000 doğumda birdir (1-5). Ülkemizde ve dünyada yenidoğan tarama testleri kullanımı arttıkça geçici hipotiroidi kavramı ile daha fazla karşılaşmaktayız.

Gaudino ve arkadaşları Fransa'da yaptıkları bir çalışmada 79 konjenital hipotiroidili hastanın %32'sinde geçici, %68'inde kalıcı hipotiroidi saptamışlardır (57). Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada 182 hastanın % 30'unda geçici konjenital hipotiroidi bulunmuştur (58). İran'da yapılan bir çalışmada da Hashemipour ve arkadaşları geçici konjenital hipotiroidi oranını %40,2 olarak belirtmişlerdir (59). Bizim polikliniğimizde izlenen konjenital hipotiroidili hastaların %76,3'ünü kalıcı hipotiroidili olgular oluştururken, geçici konjenital hipotiroidililerin oranı %23,7'di. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde geçici konjenital hipotiroidi oranları tahmin edilenden daha yüksek görünmektedir. Bunun klinik önemi hastaların hipotiroidi olarak değerlendirilip gereksiz yere uzun süre L-tiroksin tedavisi kullanmak zorunda kalmalarıdır. Bu da konjenital hipotiroidili hastaların tanı döneminde etiyolojik ayırımlarının mümkün olduğunca çabuk ve doğru yapılmasının ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir. Geçici hipotiroidinin bu kadar yüksek oranda görülmesinin sebepleri arasında iyot yetersizliği, iyot fazlalığı, TSH reseptör bloke edici edici antikörlerin transplasental geçişi, artmış tiroid otoantikörleri, antitiroid ilaç veya iyot içeren antiseptiklerin kullanımı, annenin çeşitli guatrojenlere maruziyeti, çok düşük ağırlıklı veya prematüre bebekler, tiroidal iyot organifikasyonunun immatüritesi ve gen mutasyonları sayılabilir (1, 2, 60, 61). Ordoorkhani ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada geçici konjenital hipotiroidide en sık rastlanan bulgunun artmış idrar iyot düzeyi olduğunu vurgulamışlardır (62). Bizim geçici konjenital hipotiroidili hastalarımızda da en sık saptadığımız sebep iyot içeren maddeler ile göbek bakımına bağlı artmış iyot maruziyetiydi. Ancak çalışmamızın eksikliği hastalarımızda idrar iyot düzeyinin ölçülemediği olmasıdır.

Bizim çalışmamıza benzer çalışmalarda prenatürte geçici konjenital hipotiroidi için risk faktörü olarak saptansa da (57, 63) bu çalışmada kalıcı ve geçici hipotiroidi grupları arasında gestasyonal yaş açısından anlamlı fark saptamadık.

Genel populasyonda iyot eksikliği olmayan bölgelerde kalıcı konjenital hipotiroidinin en sık sebebi (yaklaşık %75–85) tiroid disgenezileri olarak bilinmektedir (1-3, 5). Gaudino ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise konjenital hipotiroidili olgular arasında dishormonogenesis oranı tiroid disgenezilerine göre daha fazla saptanmıştır (57). Ordookhani ve arkadaşları ebeveynleri arasında akraba evliliği olan konjenital hipotiroidili hastaları değerlendirdiklerinde dishormonogenesisli hastaların daha fazla sayıda olduklarını saptamışlardır (62). Polikliniğimize başvuran kalıcı konjenital hipotiroidili hastalar etiyojilerine göre değerlendirildiğinde en sık sebep dishormonogenesis olarak saptandı. Tiroid disgenezileri ikinci sıklıkta yer almaktaydı. Bu farkın bizim bölgemizde akraba evliliğinin yüksek oranda olmasından, hasta popülasyonumuzun küçük olmasından veya bu olguların ailelerinde tanı konulmamış konjenital hipotiroidi hikayesi bulunmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda kalıcı konjenital hipotiroidili olgular arasında erkek/kız oranı 0,93 olarak saptandı. Literatüre baktığımızda da kalıcı hipotiroidinin bizim çalışmamızla uyumlu olarak kızlarda daha fazla olduğunu görüyoruz (64-66).

Daha önce yapılan bir çalışmada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların tedaviye başlanma zamanlarınının geçici

hipotiroidilere göre daha erken olduğu bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda ise kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların %45,2'si 2 ayın üstünde polikliniğimize başvurmuşken, geçici konjenital hipotiroidili hastaların %20,7'sinin tanısı ve tedavi başlanması iki aydan sonraya gecikmiştir. Aradaki fark anlamlı olmasa da sadece bu veri bile ülkemizde konjenital hipotiroidi tarama programının gerekliliğini göstermektedir.

Yenidoğan döneminde sadece %5 vakada klinik olarak konjenital hipotiroidi tanısı koymak mümkündür (3). En sık görülen konjenital hipotiroidi bulguları genellikle letarji, beslenme güçlüğü, inaktivite, kaba cilt, kabızlık, uzamış sarılık (>7 gün), kaba sesli ağlama, karın distansiyonu, karın fıtığı, büyük arka fontanel ve tiroid bezi büyümesidir (2, 5, 12). Bizim çalışmamızda kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların %20,4'ünde başvuru esnasında semptom olduğu saptanırken, geçici konjenital hipotiroidili grupta bu oran %3,4 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grupta da en sık karşılaşılan başvuru semptomu ise uzamış sarılıktı (Kalıcı konjenital hipotiroidi: %35,4 – Geçici konjenital hipotiroidi: %58,7). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ışığında, tanı esnasında hastanın semptomatik olması olayın intrauterin başlangıçlı olduğu, etkilenmenin erken dönemde başladığı ve prognozun kalıcı olacağı yönünde bizi düşündürebilir.

Türk çocuklarında yapılan bir araştırmada 54 geçici konjenital hipotiroidili hastanın tamamında tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografisi normal bulunmuştur (58). Kreisner E ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada geçici hipotiroidili grupta olguların tamamında tiroid ultrasonografisi normalken, 12 hastanın üç tanesinde tiroid sintigrafisi bozuk saptanmış. Bu hastaların ikisinde bezde fonksiyon kaybı varken bir hastada bezin üst kısmında da tutulum gözlenmiş (67). Fransa'da yapılan bir çalışmada normal lokalizyonda tiroid bezi bulunan yenidoğanların %38'inde geçici

konjenital hipotiroidi saptanmıştır (57). Konjenital hipotiroidi olmasına rağmen sintigrafide yüksek tiroidal izotopik uptake ve normal glandüler doku görünümü özellikle aşırı iyota maruz kalınması gibi geri dönüşümlü bozuklukları düşündürülebilir (68, 69). Polikliniğimize başvuran geçici konjenital hipotiroidili hastalarımızda tiroid ultrasonografileri ve tiroid sintigrafilerinde bir patoloji saptanma oranı kalıcı konjenital hipotiroidili olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bilgiler ışığında tanı esnasında bakılan tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafilerinin normal saptanması hastalığın geçici konjenital hipotiroidi yönünde seyretme ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterebilir. Görüntülemedeki esas sorun kalıcı hipotiroidisi olup görüntüleme yöntemleri ile normal boyut, fonksiyon ve lokalizasyonda tiroid bezi saptanan hastalardır. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gerek vardır.

Hashemipour M ve arkadaşları da bizim çalışmamızla uyumlu olarak kalıcı hipotiroidi grubunda tanı esnasında bakılan serum TSH düzeyinin geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (59). Bu çalışmada serum T4 düzeyleri arasında fark bulunamamış ancak Yunanistan'da yapılan bir çalışma T4 düzeyleri de hastaların etiyolojisi ile uyumlu saptanmıştır (70). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da kalıcı hipotiroidi grubunda geçici hipotiroidi grubuna göre tanı esnasındaki serum TSH düzeyinin anlamlı derecede yüksek, serbest T4 düzeyinin de anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (58). Silva ve arkadaşları başlangıç TSH düzeylerinin hastalığın seyrinin kalıcı mı geçici mi olduğu ile ilişkisi olmadığını savunmaktadırlar (21). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında tanı esnasında bakılan serbest T4, serbest T3 ve total T3 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Tanı esnasında bakılan serum TSH düzeyleri kalıcı konjenital hipotiroidili hasta grubunda geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek, total T4 düzeyleri ise anlamlı derecede düşük bulundu. Bu bulgular değerlendirildiğinde desteklemeyen

çalışmalar olsa da ilk ölçülen serum TSH ve T4 düzeylerinin kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımında belirleyici bir faktör olabileceği akılda tutulmalıdır.

Skordis ve arkadaşları geçici hipotiroidi grubundaki hastaların normal tiroid hormon düzeylerini sürdürebilmek için daha az L-tiroksin dozuna ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir (71). Literatürde birçok çalışmada da benzer şekilde kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların TSH ve serbest T4 normalizasyonunu sağlamak için daha yüksek dozda L- tiroksin dozuna ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır (29, 34, 59). Başka bir çalışmada da geçici hipotiroidili hastalarda düşük doz L tiroksin tedavisinin (<9 µg/kg/gün) yeterli olduğu gösterilmiştir (19). Rovet ve Ehrlich (32), kalıcı konjenital hipotiroidi tedavisinde uzun süre ve yüksek dozda tedavi gerekliliğini savunurken, Yang ve arkadaşları geçici hipotiroidili olgularda daha düşük doz tedavinin normal büyüme ve gelişmenin sürdürülebilmesi için yeterli olduğunu belirtmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda kalıcı ve geçici hipotiroidi grupları arasında hem başlangıçtaki ihtiyaç duyulan L-tiroksin tedavi dozları hem de tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarındaki tedavi dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki L-tiroksin dozu ihtiyacı geçici hipotiroidi grubuna göre daha yüksekti ve literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluydu. Tüm bu çalışmalar ışığında TSH düzeyini kısa sürede normal düzeylere getirebilecek L-tiroksin dozunu değerlendirerek hipotiroidinin prognozunun öngörülebileceği düşünülebilir. Gaudino ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada beklendiği gibi tedavi kesildikten sonra bakılan TSH düzeylerinin kalıcı hipotiroidi grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmış (57). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak üç yaşında tedavi kesilmesi denendiğinde bir ay sonra bakılan TSH ve FT4 düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Sonuçta konjenital hipotiroidili hasta izleminde üç yılın sonunda ilacın kesilmesi deneneceğinde ayırıcı tanı açısından

serum TSH ve serbest T4 değerlerinin en geç birinci ayda tekrar llmesi gereklidir. Daha uzun süre beklenmesi hastanın mental prognoz yönünden riske atılması anlamına gelebilir.

Literatürde TSH düzeyinin ortalama birinci ayda normale döndüğünü gösteren birçok yayın olmakla birlikte geçici hipotiroidi ile ilişkisi hakkında bilgiye rastlanmadı (4, 29, 34, 35, 37). Salerno ve arkadaşları TSH yüksekliğinin normale dönme süresinin mental gelişimin etkilenip etkilenmediğinin major göstergesi olduğunu vurgulamışlardır (34). Bizim alışmamızda kalıcı konjenital hipotiroidi grubunun L-tiroksin tedavisi sonrası TSH düzeyinin 5 mIU/ml'nin altına düşme süresi geçici konjenital hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu. Bizim elde ettiğimiz verilere göre her ne kadar hasta sayısı kısıtlı olsa da serum TSH düzeyinin 30 günden kısa sürede normale döndüğü hastaların ileride geçici tip olma ihtimalinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada geçici hipotiroidili hastaların iki üç yaşlarında tedavi kesildikten sonra bir yıllık izlemde fizik ve mental gelişimlerinin sağlıklı çocuklarla benzer olduğu saptanmıştır (19). Derksen-Lubsen ve arkadaşları yedi çalışmayı içeren bir meta analizde KH'li 670 ocuk ile 570 kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve ağır KH'li çocuklarda kontrol grubuna göre ortalama 6.3 IQ puan düşüklüğü saptamışlardır (46). Ağır konjenital hipotiroidili ($T_4 < 2\mu\text{g/dl}$) ocukların nörolojik skorları Bargagna ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, daha hafif seyreden konjenital hipotiroidili çocuklar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (42). Kreisner ve arkadaşları da bazal T4 düzeylerinin yanı sıra annenin eğitim düzeyinin ve kontrol vizitlerinin sıklığının da kognitif fonksiyonları etkilediğini göstermişlerdir (72). Bizim polikliniğimize başvuran kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların Denver ve WISC-R değerlendirme testleri ile geçici konjenital

hipotiroidili hastaların arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç kalıcı konjenital hipotiroidili hastalara uygun dozlarda tedavi başlanması ve sık vizitlerle hastaların yakından izleminin motor ve mental gelişimlerinin normal olmasında etkili olduğu düşündürmektedir. Ayrıca yukarıda da tartıştığımız gibi bizim kalıcı konjenital hipotiroidili hastalarımızın bir kısmının iki ayın üzerinde bize ulaşabildiği düşünülürse literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak hipotiroidinin ağırlığının da prognozdeki önemi akılda tutulmalıdır.

Literatürdeki birçok çalışmada ilk iki hafta içinde tedaviye başlanan çocuklarda IQ düzeylerinde belirgin iyileşme olduğunun saptanması, KH'nin ciddiyetinin tedaviye erken başlanması ile kompanse edilebildiğini göstermektedir (28, 45, 47). Ancak Kempers ve arkadaşları uzun dönem kognitif ve motor fonksiyonlar üzerine tedaviye başlanma zamanının değil konjenital hipotiroidinin ağırlığının daha belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (73, 74).

Bizim çalışmamızda hastaların tedaviye başlanma yaşı ile Denver zeka testi sonuçlarını karşılaştırdığımızda tedaviye iki aydan önce başlanan hastaların hiçbirisinde Denver testi bozuk saptanmazken çeşitli nedenlerle iki aydan geç başvuran hastaların hepsinde etkilenme mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçta her ne kadar konjenital hipotiroidinin ağırlığı mental prognozda belirleyici bir faktör olsa da erken tedaviye başlamanın motor ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisi de yadsınamaz. Bu nedenle konjenital hipotiroidi tanısı konduğunda etiyolojik araştırmalar için vakit kaybetmeden uygun dozda tedaviye hemen başlanmalıdır.

Literatürde kuşku konjenital hipotiroidili çocukların izlemi hakkında ayrıntılı çalışmalar yoktur. Hastanın yaşına uygun normal değerlere göre bakıldığında TSH düzeyi normalin üzerinde olan olguların izleminde en kısa sürede TSH düzeylerinin

tekrar bakılması, izlemde geçici hipotiroidi yapabilecek sebeplerin araştırılması önerilmektedir. Eğer yükseklik sebat ediyorsa tedavi verilmesi önerilmektedir (1). Bizim çalışmamızda da yaşına göre izlemde TSH düzeyinin düşmediği ancak 20 mIU/ml altında sebat ettiği hastaları kuşkulu hipotiroidi olarak değerlendirip tedavi başlamıştık. Bu gruptaki hastaların içinde tedavisi kesilenler ile kesilemeyenleri karşılaştırdığımızda tedavinin birinci ve ikinci yıllarındaki tedavi dozları geçici olan grupta kalıcı kuşkulu hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Yine beklendiği gibi kalıcı kuşkulu konjenital hipotiroidili grubun tedavi kesildikten bir ay sonra bakılan TSH düzeyleri geçici kuşkulu hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Özellikle şüphede kalıp tedavi başlanan konjenital hipotiroidili olguların izleminde tiroksin dozu ihtiyacının az olması üç yıl sonunda tedavinin kesilebileceği ve tablonun geçici konjenital hipotiroidi lehine olduğunu düşündürmelidir. Yine kuşkulu konjenital hipotiroidili bir çocuğun tedavi kesildikten hemen bir ay sonraki TSH düzeyinin daha düşük olması da hastalığın geçici olma ihtimalini arttırmaktadır.

Konjenital hipotiroidili hastalar değerlendirildiğinde tiroid disgenezisli hastalar ile dishormonogenezisli grup arasında ortalama serum TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (58). Bu çalışmada ise kalıcı konjenital hipotiroidi grubundaki hastalardan disgenezisli (agenezi, hipoplazi, ektopik tiroid) hastalar ile dishormonogenezis düşünülen hastalar arasında tanı esnasındaki TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri arasında fark gözlenmedi. Özellikle TSH değerlerinin çok yüksek olduğu hastalarda öncelikle kalıcı hipotiroidi etiolojisi olarak da tiroid disgenezisleri lehine düşünmeliyiz.

SONUÇ

- 1- Uzamış sarılıklı yenidoğanlarda mutlaka konjenital hipotiroidi taraması yapılması akla getirilmelidir.
- 2- Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde geçici konjenital hipotiroidi oranları tahmin edilenden daha yüksek görünmektedir. Bunun klinik önemi hastaların hipotiroidi olarak değerlendirilip gereksiz yere uzun süre L-tiroksin tedavisi kullanmak zorunda kalmalarıdır.
- 3- Çalışmamızın yapıldığı dönemlerde konjenital hipotiroidili hastaların bir kısmının polikliniğimize daha geç ulaşabildikleri göz önüne alındığında konjenital hipotiroidi tarama programının ülkemiz için önemini bir kere daha vurgulamış olduk.
- 4- Tanı esnasında hastanın semptomatik olması olayın intrauterin başlangıçlı olduğu, etkilenmenin erken dönemde başladığı ve prognozun kalıcı olacağı yönünde bizi düşündürebilir.
- 5- Konjenital hipotiroidili bebeklerde bakılan tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafilerinin normal saptanması hastalığın geçici konjenital hipotiroidi yönünde seyretme ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterebilir.
- 6- İlk ölçülen serum TSH ve T4 düzeylerinin kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımında belirleyici bir faktör olabileceği akılda tutulmalıdır.
- 7- Toplumda kuşkulu TSH yüksekliği olan olgulara çok fazla rastlanmaktadır. Ancak bu çalışmamızda kuşkulu olguların geçici mi kalıcı mı olduklarını önceden saptayabilecek kesin belirleyici bir faktör bulamadık. Yani kuşkulu olup tedavi başlanıp daha sonra tedavisi kesilebilen ve kesilemeyenler arasında tanı esnasında ayırtedici bir faktör saptanamadı. Bu nedenle kuşkulu

görünen olgulara vakit geçirmeden tedavi başlanmasına devam edilmesinin uygun olduğunu düşünüyoruz.

- 8- Ancak yine de kuşkulu hipotiroidili olgularda TSH düzeyi, ne kadar düşük doz L-tiroksin tedavisi ile ve ne kadar kısa sürede normale geliyorsa hastanın geçici hipotiroidi olma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.
- 9- Her ne kadar konjenital hipotiroidinin ağırlığı mental prognozda belirleyici bir faktör olsa da erken ve uygun dozda tedaviye başlamanın motor ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisi unutulmamalıdır.
- 10-Farklı hipotiroidi formlarının insidansını etkileyen henüz saptanmamış başka faktörlerin de açığa kavuşturulması için daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2290-303.
- (2) Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 161-85.
- (3) Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 2002;3:1-14.
- (4) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003;5(3):141-9.
- (5) 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. p. 218-53.
- (6) Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep;87(9):4069-71.
- (7) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005 May;42(5):379-89.
- (8) Ercan O. Tiroid hormon direnci. In: Akıncı A, editor. *Hormon Direnci*. 1th ed. İstanbul: Mart Yayıncılık; 2005. p. 97-110.
- (9) Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000 Jan;1(1-2):97-108.
- (10) Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi D, Persani L, Papandreou MJ, Asteria C, et al. Pituitary resistance to thyroid hormones. *Horm Res* 1992;38(1-2):66-72.
- (11) Vuissoz JM, Deladoey J, Büyükgebiz A, Cemeroglu P, Gex G, Gallati S, et al. New autosomal recessive mutation of the TSH-beta subunit gene causing central isolated hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep;86(9):4468-71.
- (12) Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Endokrinoloji Özel Sayısı* 2006;10:63-82.
- (13) Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC, et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2004 Oct;93(10):1301-6.
- (14) Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001 May;11(5):471-81.

- (15) Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001 May;11(5):501-10.
- (16) Saglam H, Buyukuysal L, Koksall N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int* 2007 Feb;49(1):76-9.
- (17) Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3209-14.
- (18) Niu DM, Lin CY, Hwang B, Jap TS, Liao CJ, Wu JY. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Jan;90(1):F69-F72.
- (19) Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, Zhao ZY. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005 Dec;6(12):1206-9.
- (20) Yang RL, Zhou XL, Chen XX, Xu YH, Mao HQ, Shi YH, et al. Observation time for drug administration and withdrawal in the treatment of children with congenital hypothyroidism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007 Sep;36(5):493-7.
- (21) Silva LO, Dias VM, Silva IN, Chagas AJ. Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005 Aug;49(4):521-8.
- (22) De BR, Ng WK, Taylor J, Campbell F, Mitton SG, cks-Mireaux C, et al. Neonatal hypothyroidism: comparison of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990 Dec;79(12):1194-8.
- (23) Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003 Dec;143(6):759-64.
- (24) Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Leger J. Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 2004 Feb;34(2):109-13.
- (25) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Nov;88(11):5145-9.
- (26) Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006 Dec;91(12):972-6.

- (27) Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):e683-e688.
- (28) Buyukgebiz A. Congenital hypothyroidism clinical aspects and late consequences. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 Dec;1 Suppl 2:185-90.
- (29) Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002 May;156(5):485-91.
- (30) Heyerdahl S. Longterm outcome in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001 Nov;90(11):1220-2.
- (31) Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* 1995 Oct;34(10):514-20.
- (32) Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995 Mar;126(3):380-6.
- (33) Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003 Oct;112(4):923-30.
- (34) Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Jan;12(1):45-52.
- (35) Van VG. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001 Jul 14;358(9276):86-7.
- (36) 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 Mar;136(3):292-7.
- (37) Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):775-80.
- (38) Kooistra L, van der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996 Apr;85(4):425-9.
- (39) Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal

data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 Nov;14(9):1597-610.

- (40) Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3 Pt 1):515-22.
- (41) 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 May;140(5):407-13.
- (42) Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* 2000 Mar;10(3):243-9.
- (43) Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996 Jun;128(6):776-83.
- (44) Kooistra L, Stemerding N, van der MJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001 Oct;90(10):1141-6.
- (45) 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 Aug 13;309(6952):440-5.
- (46) Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun;16(2):369-82.
- (47) rksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996 Mar;39(3):561-6.
- (48) Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):768-74.
- (49) Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004 May;144(5):643-7.
- (50) Fisher D. Growth and development of hypothyroid infants. In: Stabler B, Bercu B, editors. *Therapeutic Outcome of Endocrine Disorders*. 1 ed. Massachusetts: Springer; 2000. p. 221-2.
- (51) Boersma B, Otten BJ, Stoeltinga GB, Wit JM. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996 May;155(5):362-7.
- (52) Kandemir N, Yordam N. Height prognosis in children with late-diagnosed congenital hypothyroidism. *Turk J Pediatr* 2001 Oct;43(4):303-6.

- (53) Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 Dec;1 Suppl 2:177-84.
- (54) Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Nov;19(11):1291-8.
- (55) MacGillivray MH. Congenital hypothyroidism. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 490-507.
- (56) Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van BA, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):712-8.
- (57) Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Apr;62(4):444-8.
- (58) Tamam M, Adalet I, Bakir B, Turkmen C, Darendeliler F, Bas F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int* 2009 Aug;51(4):464-8.
- (59) Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009;16(1):11-6.
- (60) Lombard F, la-Vale F, Veyrac C, Plan O, Cambonie G, Picaud JC. Severe hypothyroidism after contrast enema in premature infants. *Eur J Pediatr* 2009 Apr;168(4):499-500.
- (61) Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Jul;79(1):F70-F72.
- (62) Ordookhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 2008 Jan;31(1):29-34.
- (63) Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005 Dec;153(6):765-73.
- (64) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Jr., Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jun;90(6):3350-9.
- (65) Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal

data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 Nov;14(9):1597-610.

- (66) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 May;18(5):453-61.
- (67) Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Sep;59(3):361-5.
- (68) Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res* 2008;70(1):1-13.
- (69) Okamura K, Sato K, Ikenoue H, Yoshinari M, Nakagawa M, Kuroda T, et al. Reevaluation of the thyroidal radioactive iodine uptake test, with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Oct;67(4):720-6.
- (70) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 May;18(5):453-61.
- (71) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 May;18(5):453-61.
- (72) Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Feb;60(2):250-5.
- (73) Kempers MJ, van dS, V, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Feb;91(2):418-24.
- (74) Kempers MJ, van dS, V, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar;92(3):919-24.