

# Bebeklik Dönemi Tiroid Hastalıkları

## Disorders of the Thyroid in Newborns and Infants

Nesibe ANDIRAN,<sup>a,b</sup>  
Ayşe Derya BULUŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Çocuk Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nesibe ANDIRAN  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Ankara, TÜRKİYE  
nesandiran@yahoo.com

**ÖZET** Yenidoğanlarda tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablo “konjenital hipotiroidi (KH)” olarak adlandırılır ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorundan birini oluşturur. Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları veya tiroid hormon sentezindeki bozukluklar en sık nedenlerdir. Nedeni ne olursa olsun erken tanı ve tedavi ile prognozu çok iyidir. Tam ve tedavisi gecikirse bebekte kalıcı zeka geriliğine neden olur. Tedavisi sabahları tek doz ağızdan ilaç şeklinde olup, kolay ve etkilidir. Hastalığın sık olması, klinik bulguların doğumda veya hemen sonrasında çok belirgin olmaması ve mutlaka erken tanı konulup, tedavi başlanması gerekliliği nedeni ile yenidoğanların bu hastalık açısından taranması gereklidir. Aralık 2006’da Sağlık Bakanlığı’nı tarafından “Ulusal Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı” başlatılmıştır ve halen devam etmektedir. Bebeklerde yaşamın ilk haftasında (3-7. günler arasında) topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçümü yapılmaktadır. Taramada TSH düzeyi yüksek bulunan bebeklerde “serum tiroid hormonları” ölçülmekte ve hastalık saptananlara tedavi başlanmaktadır. Ne kadar başarılı olursa olsun her tarama programında kaçırılan olguların olabileceği unutulmamalı, yenidoğan ve sonraki dönemlerde hastalığın klinik bulguları iyi bilinmeli, klinik şüphe duyulan her bebekte serum tiroid hormon düzeyleri mutlaka ölçülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital hipotiroidi; yenidoğan; zeka geriliği

**ABSTRACT** The clinical condition of thyroid hormone deficiency in newborn is named as “Congenital hypothyroidism (CH)”, which is a quite common endocrinological problem. Problems during thyroid gland development or problems related to steps of thyroid hormone synthesis are frequent reasons. The prognosis is very good with early diagnosis and treatment independent from the reason. However, delay in diagnosis and therapy results in irreversible mental retardation. The treatment is easy and effective as single dose medicine in the morning. Screening of newborns is necessary because CH is a common disease with subtle clinical signs at birth and early diagnosis and treatment is obligate for prevention of mental retardation. Ministry of Health started “National Screening Programme for Congenital Hypothyroidism” at December 2006 in Turkey. It depends on TSH measurement from the blood sample taken at 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> days of life on gutrie paper. Serum thyroid hormones are measured in babies with high TSH values on screening and treatment given to sick ones. Despite a successful screening programme, clinical signs and symptoms of the disease should be known by every doctor and thyroid hormone levels should be measured upon any suspicion.

**Key Words:** Congenital hypothyroidism; newborn; mental retardation

Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2015;6(5):39-47

Tiroid hormonları insan vücudunda organ sistemlerinin büyük kısmını etkileyen ve metabolik aktiviteler için önemli olan, bebeklerde ise özellikle “beyin ve somatik gelişim” için kritik önem taşıyan hormonlardır.

Vücutta tiroid hormonlarında yetersizlik olması “hipotiroidi” olarak tanımlanır. Hipotiroidi fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa “konjenital (doğumsal) hi-

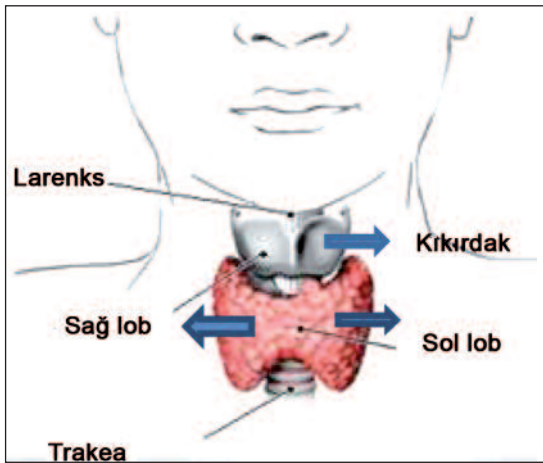
**potiroidi**”, çocukluk ve adolesan dönemde bulgu verirse “edinsel (juvenil) hipotiroidi” olarak tanımlanır. Tiroid hormonlarının fazla olması “hipertiroidi” olarak adlandırılır.

Bebeklik döneminde en sık karşılaşılan tiroid problemi “konjenital hipotiroidi” olup, hipertiroidi çok nadirdir. Bu nedenle burada ağırlıklı olarak en sık karşılaşılan durum olan “konjenital hipotiroidi” anlatılacaktır.

## TİROİD BEZİNİN ANATOMİK VE FONKSİYONEL GELİŞİMİ

Tiroid bezi trakeanın hemen önünde yer alan, damar bakımından zengin bir iç salgı bezidir. Sağ lob, sol lob ve istmus olmak üzere üç kısımdan oluşur. Nadiren istmus bulunmayabilir. Sıklıkla orta hattın hemen sol yanında istmusdan hyoid kemiğe doğru uzanan bir lob olan “lobus piramidalis” mevcuttur. İstmus trakenin ön yüzünde 1. ve 2. halkaları arasında yer alır (Şekil 1). Ağırlığı yenidoğanda 1 gr, erişkinde 15-20 g civarındadır.

Tiroid bezi intrauterine 4.haftada yutak taban epitelinde kalınlaşma ve divertikül oluşumu şeklinde gelişmeye başlar. Oluşan tiroid dokusu 4-7. haftada aşağı doğru trake önüne inmek üzere bir kanal (tiroglossal kanal) boyunca göç etmeye başlar (migrasyon). 7. haftada trakea önündeki lokalizasyonuna iner. 8-9. haftalarda sağ-sol loblar ve istmus, normal görünümünü kazanır. Tiroglossal kanal iniş tamamlandıktan sonra (gebeliğin 7-8. haftası) kaybolur. Tiroidin köken aldığı ilk bölge daha sonra, dilin ön 2/3 ile arka 1/3 birleşiminde küçük bir çöküntü şeklinde olan “foramen çekum”u oluşturur. Kanalin en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise “pramidal” lobu oluşturur.



ŞEKİL 1: Tiroid bezi lokalizasyonu ve anatomisi.

Intrauterin 10-11. haftada fetusun tiroid bezi tiroid hormon sentezlemeye başlar. Bununla birlikte tiroid hormon üretimi klinik öneme ulaşmayacak kadar az miktardadır. Fetal tiroid bezi gebeliğin yaklaşık 18. haftasından itibaren belli miktarda tiroid hormonu üretmeye başlar, 18-20. hafta da tiroid hormon sentezi term bebek düzeyine ulaşır,

Dolayısı ile intrauterin 18. haftaya kadar fetus için tiroid hormonlarının ana kaynağı anneden plasenta yolu ile geçen tiroid hormonudur. Plasenta fetusun gebelik haftasına ve tiroid hormon sentez kapasitesine göre annedeki tiroid hormonlarının fetal dolaşıma geçen miktarlarını düzenleme yeteneğini gösterir. Fetüsün tiroid hormonları yeterli ise  $T_3$  ve  $T_4$ ’ün plasental geçisi sınırlı olup, fetüs hipotiroid olduğunda maternal hormonların fetüse geçişi artar.<sup>1</sup> Hipotiroid fetusta maternal  $T_4$ ’ün plasental geçiş ile bebeğe doğumda normalin 1/2-1/3’ünü sağlayabilen düzeylerde olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> **Sonuç olarak özellikle gebeliğin ilk üç ayında daha önemli ve kritik olmak üzere, gebeliğin başından sonuna kadar annenin tiroid hormonlarının normal sınırlarda/yeterli olması anne karnındaki bebeğin fiziksel ve beyin gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle tiroid problemi/guatrı olan annelerin gebelik öncesi ve sırasında tiroid hormonlarının izlenmesi önemlidir.**

## KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

### TANIM, ÖNEMİ VE SINIFLANDIRMA

Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablo “**konjenital hipotiroidi (KH)**” olarak adlandırılır. Konjenital hipotiroidi 2000-4000 canlı doğumda bir görülür ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorundan birini oluşturur.<sup>2,3</sup>

Tiroid hormonu bebeklik döneminde somatik (fiziksel) gelişimin yanı sıra, zihinsel gelişim için de şarttır. Tiroid hormonu intrauterin (fetal) dönemde ve doğumdan sonraki yenidoğan ve bebeklik döneminde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda rol oynar yani **beyin gelişimi ve fonksiyonu** için gereklidir. Bu dönemdeki hipotiroidi yani tiroid hormonu eksikliği durumunda beyin ve zihinsel gelişimi geri dönüşümsüz ve negatif olarak etkilenir. Tanı konduğu andan itibaren tedavisi kolay, ucuz ve etkilidir. Tedavi edilmeyen konjenital hipotiroidi ise hastada kalıcı zeka geriliğine neden olur. Hastanın zeka puanı ile tanı ve tedaviye başlama yaşı arasında ters bir ilişki var-

dır, yani daha erken tanı ve tedavi ile hastanın zeka puanındaki kayıp daha az olmaktadır. Bu nedenle konjenital hipotiroidi hastalığının erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hasta bebeklerin %95'inden fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması, bu hastaların erken dönemde yakalanması açısından "konjenital hipotiroidi tarama programını (topuk kanı taraması)" önemli kılmaktadır. Özet olarak "konjenital hipotiroidi" hastalığı;

- Sık rastlanması,
- Önlenebilir zeka geriliğinin en sık görülen nedeni olması,
- Tedavisinin kolay, ucuz ve etkili olması,
- Bununla birlikte hasta bebeklerin %95'ten fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması (taramanın gerekliliği) açısından önemlidir.
- Konjenital hipotiroidi hastalığı "kalıcı" ve "geçici" olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 1).

#### KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Kalıcı KH'de tiroid hormon yetersizliği yaşam boyu devam eder ve yaşam boyu tedavi gerektirir.

Kalıcı KH'nin en sık nedeni direkt tiroid bezinin kendisi ile ilişkili problemlerden kaynaklanan "primer konjenital hipotiroidi"dir. Santral (sekonder) KH, genellikle beyinden TSH üretim bozukluklarından kaynaklanır ve sıklığı 1/25000 ile 1/100000 civarındadır.<sup>4</sup> Santral

KH primer hipotiroidiye göre daha az görülmesi ve klinik olarak daha hafif olması nedeni ile burada detaylı olarak anlatılmayacaktır.

Periferik ve sendromik hipotiroidiler ise nadir görülen durumlardır.

Öncelikle en sık karşılaşılan durum olan "Primer konjenital hipotiroidi" anlatılacaktır.

#### PRİMER HİPOTİROİDİ

"Primer konjenital hipotiroidi"3 temel nedenden kaynaklanır: 1. tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları (tiroid disgenezi), 2. tiroid hormon sentezi/üretimindeki bozukluklar ve 3. TSH'ın tiroid hormonu sentezini uyarması için tiroid bezinde bağlanması gereken reseptörlere bağlanamaması ve/veya sinyal iletimindeki bozukluklar. Daha nadir olarak değişik sendromların bir bileşeni olarak da hipotiroidi bulunabilir.

##### 1. Tiroid Disgenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi/oluşumu sırasındaki aksaklıklar tiroid bezinin anatomik yapısı veya normal yerleşim yerine inişi ile ilgili sorunlar oluşturur ve bu durum "tiroid disgenezi" olarak adlandırılır. KH 'li olguların büyük kısmını (%85'ini) tiroid disgenezi oluşturur. Sıklığı yaklaşık 1/4500'dir.<sup>4</sup> Kızlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır. Tiroid disgenezi 3 ana formda oluşur: 1. **tiroid agenezi**, 2. **tiroid hipoplazisi**, ve 3. **ektopik tiroid**.

**TABLO 1:** Konjenital hipotiroidi sınıflandırması.

I. Kalıcı Konjenital Hipotiroidizm	II. Geçici Konjenital Hipotiroidizm
<b>A. Primer hipotiroidi</b>	
<b>1. Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları (tiroid disgenezi)</b>	<b>1. İyot eksikliği</b> (maternal ve neonatal)
* Tiroid agenezisi	<b>2. Aşırı iyota maruz kalma</b> (iyot yüklenmesi)
* Tiroid hemiajezi	<b>3. Anneden bebeğe geçen TSH reseptör blokajı (anti-tiroid) antikorlar</b>
* Tiroid hipoplazisi	<b>4. Maternal antitiroid ilaç kullanımı</b>
* Ektopik tiroid	<b>5. Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotelioz</b>
<b>2. Tiroid hormon sentez bozuklukları (Dishormonogenez)</b>	<b>6. Tiroid fonksiyonunun geçici bozuklukları(özellikle prematüre bebeklerde)</b>
<b>3. Periferik hipotiroidi (Tiroid hormonuna periferik direnç)</b>	
* Tiroid hormon direnci	
* Tiroid hormon transport bozuklukları	
<b>4. Sendromik hipotiroidi</b>	
* Pendred sendromu , Bamforth-Lazarus sendromu, Ektodermal displazi, Koche-Debre-Semelaigne, Koreoatetoz sendromu	
<b>B. Santral (sekonder) hipotiroidi</b>	

\*Geçici hipotirozinemi; \*Geçici hipertirozinemi; \*Prematürelde düşük T3 sendromu.

**Tiroid Agenesis:** İntrauterin dönemde tiroid bezi gelişiminin olmaması sonucu tiroid bezinin tam yokluğudur. “**Tiroid hemiajeneksi**”nde ise tiroidin sadece bir lobu gelişmiştir, diğer lob yoktur (%80’inde sol lob yoktur).

**Tiroid Hipoplazisi:** Tiroid bezinin olması gerekenden daha küçük olmasıdır.

**Ektopik Tiroid:** Tiroid dokusunun bir kısmının veya tamamının tiroid bezinin gelişimi sırasında ilk oluşum lokalizasyonu olan dil kökünden nihai yerleşim yeri olan trake önüne inişinde duraklama nedeni ile olması gereken yerden başka bir lokalizasyonda bulunmasıdır. Ektopik tiroid bezi, tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarına bağlı KH’lerin en sık nedenini (2/3’ünü) oluşturur ve kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür.<sup>5</sup> Tiroid disgenezili olguların geri kalan üçte birini de tiroid agenezi ve hipoplazisi oluşturur. Ektopik tiroidlerin büyük çoğunluğu sublingual(dil altı) yerleşimlidir. Ayrıca lingual, supra veya infrahyoid, intratrakeal yerleşimli olabilir.<sup>6,7</sup> Normal tiroid bezi yerleşiminden daha aşağıya inmiş ektopik tiroid bezli-üst mediasten, aortik arkın yakını, perikardiyum içi, interventriküler septum gibi yerlerde- olgular da bildirilmiştir.

## 2. Tiroid Dishormonogenezi (Tiroid Hormon Sentez ve Salınımındaki Bozukluklar)

Tiroid hormon sentez ve salgılandığı bozukluklar “tiroid dishormonogenezi” olarak adlandırılır ve kalıcı KH’lerin %10-15’ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır. Sıklığı yaklaşık 1/30000 olmakla birlikte, ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile daha sık olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup> Dishormonogenezler genel olarak “guatrli hipotiroidiye” neden olurlar, bununla birlikte yenidoğan taramasından yakalanan bebeklerde guatr nadiren görülür, guatr görülme sıklığı yaşlabirlikte artar.<sup>8</sup> Tiroid hormon biyosentez ve salgınım basamaklarının herhangi bir basamaktaki sorun hipotiroidiye neden olur. Bununla birlikte dishormonogenez durumu en sık **tiroid peroksidaz enzim** aktivitesindeki bozukluklardan kaynaklanır.<sup>9</sup> Tiroid peroksidaz enzimi hidrojen peroksit kullanarak iyotu tiroglobuline bağlayarak(organifikasyon) tiroid hormonu (T3 ve T4) oluşumunu sağlar.<sup>10</sup>

**Pendred sendromu** hipotiroidi, guatr ve sağırılık üçlüsü ile karakterizedir. 7. kromozom (7q31) tarafından kodlanan **pendrin** isimli bir transmembran proteinindeki genetik hatadan kaynaklanır. Bu protein hem tiroid bezinde, hem de iç kulakta bir “klor-iyot transport proteini” olarak görev yapar. Pendrindeki bozukluk iyot organifikasyonunu bozar ve bu hastalarda guatrın da eşlik ettiği hipotiroidi oluşur.<sup>11</sup>

## GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Geçici KH’de doğumda bebeğin tiroid hormonlarında aynı şekilde eksiklik saptanır ve tedavi başlanır ancak bu geçici bir durumdur, tipik olarak hayatın ilerleyen ayları veya yıllarında bebekte normal tiroid hormon üretimi gelişir. Zamanla hastanın tedaviye ihtiyacı kalmaz ve ilaç kesilebilir. Geçici KH nedenleri:

**1. İyot eksikliği:** Avrupa ülkelerinde özellikle prematüre bebeklerde iyot eksikliği daha sıktır. Bu durum temel olarak annelerin yetersiz iyot içeren diyetle beslenmelerinden kaynaklanmaktadır.<sup>12-14</sup> Bizim ülkemiz için de iyot eksikliği geçici KH için sık bir nedendir.

**2. Transplasental geçen maternal antikorlar (TSH reseptör blokan antikorlar-TRB-Ab):** Otoimün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerine transplasental olarak antikorlar geçebilir. Maternal antitiroid antikorlar bebeğin tiroid bezindeki TSH reseptörleri bloke ederek hipotiroidiye neden olur. Bu etki maternal antikorların bebeğin dolaşımından elimine edilmesi/temizlenmesi ile paralel olarak doğumdan sonraki 3-6 aya kadar sürebilir.<sup>15,16</sup>

**3. Antitiroid ilaçlara fetal maruziyet:** Gebelik sırasında hipertiroidili anneye verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir ve bebeğin tiroid hormon sentezinde azalmaya neden olabilir. Bebeklerin büyük kısmında tiroid hormonları doğum sonra birkaç hafta içinde normal hale gelir.

**4. Aşırı iyota maruz kalma:** Fetus veya yenidoğanların yüksek miktarda iyota maruz kalması, tiroid hormon sentezini bloke ederek hipotiroidiye neden olabilir. Doğum sırasında anneye kullanılan iyot içeren antiseptiklerin hızlı emilip plasenta yolu ile bebeğe geçmesi, bebeğe doğum sonrası iyot içeren antiseptiklerle (batikon, betadin, vs) göbek bakımı veya varsa kesi/yara bakımı yapılması sonucu bebekte iyot yüklenmesi ve hipotiroidi oluşabilir.<sup>17,18</sup> Annenin iyot içeren ilaç kullanımı da bebekte aynı durumu oluşturabilir. Kardiyak aritmiler nedeni ile amiodaron ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde geçici hipotiroidi oluşabilir ve bu durum 4-5 ay civarında düzelir.<sup>19,20</sup> Özellikle prematüre bebekler iyota maruziyette daha fazla etkilenebilir. Hipotiroidi riski kullanılan iyotlu maddenin cinsi ve maruziyet süresi ile ilişkilidir.

**Not: İyot tiroid açısından iki tarafı keskin bir bıçak gibidir. Vücuttaki iyot eksikliği de, iyot fazlalığı da (aşırı iyot yüklenmesi) tiroid hormon sentezini negatif etkileyerek hipotiroidiye neden olabilir.**

**5. Geniş karaciğer hemanjiyomları:** Doğumsal karaciğer hemanjiyomları tiroid hormonlarını yıkan bir enzimi (tip 3 iyodotironin deiyodinaz) üretebilir ve tiroid hormonları fazla miktarda yıkılabilir. Tiroid bezinden hormon üretimi normal olmasına rağmen fazla yıkım sonucunda tüketim tipi bir hipotiroidi oluşur. Tümör gerileyince veya tedavi edilince hipotiroidi düzelir.<sup>21</sup>

## KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Konjenital hipotiroidili bebeklerin çoğunda doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir, bu nedenle hemen tanı alamazlar.<sup>22</sup> Bunun nedenleri; 1. Annenin tiroid hormonlarından bir kısmının plasentayı geçerek bebeğe ulaşmasıdır. Tiroid bezi olmayan (tiroid agenezi) yani hiç tiroid hormonu yapamayan bir bebekte dahi umbilikal kord serum T<sub>4</sub> konsantrasyonunu normal bebeklerin ¼ ile 1/2'si arasındadır.<sup>1</sup> Aslında bu durum özellikle fetal beyin için koruyucu bir etki sağlar. 2. ek olarak KH'li bebeklerin çoğu yetersiz de olsa çalışan bir tiroid dokusuna sahiptir. Bu hafifletici etkilere rağmen ağır KH hastalığı bebekteanne karnında iken (intrauterin) de etkilenmelere neden olabilir.

Aşık klinik semptom ve bulgular yavaş olarak zamanla gelişir. Ancak daha önce bahsedildiği gibi KH erken tanı ve tedavinin gerektiği bir hastalıktır. Dolayısı ile KH tanısı için geniş çaplı yenidoğan taramasının (topuk kanı) önemi ortaya çıkmaktadır.<sup>23</sup> Bununla birlikte pek çok üçüncü dünya ülkesinde yenidoğan taraması yapılamamakta olup, dünyadaki doğumların ancak 1/3'ü taranmaktadır. Ayrıca nadir de olsa taramadan kaçaklar olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin hastalığı her dönemde tanınması ve tedavi edebilmesi önemlidir.

Konjenital hipotiroidi semptomları başlangıçta belirgin olmamakla birlikte, bazı özellikler uyarıcı olabilir. Hasta bebekler eve geldiklerinde genelde sessiz, çok uyuyan az ağlayan, emmek için uyanamayan ve gece boyu uyuyabilen, aslında ailenin memnun olduğu bebeklerdir. Kaba/kalın sesle ağlama ve kabızlık ek semptomlardır. Üç haftadan uzun süren yenidoğan sarılığı (uzamış sarılık) siktir. Diğer semptom ve **bulgular letarji, hipoaktivite, hipotoni, beslenme problemleri(emmede zorlanma), kabızlık, makroglossi (dil büyüklüğü), göbek fıtığı (umbilikal herni), geniş fontaneler, kuru cilt ve hipotermidir.** Tablo 2'de yenidoğan taraması ile tanı alan bebeklerdeki semptomlar gösterilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen semptomlar **uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü, umbilikal herni, dil büyüklüğü ve kabızlık** olarak saptanmıştır.<sup>22,24</sup>

**TABLO 2:** Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda semptom ve bulguların sıklığı.

Semptom ve Bulgular	Sıklık (%)
Uzamış sarılık	60
Beslenme güçlüğü	35
Letarji	34
Umbilikal herni	32
Dil büyüklüğü	25
Kabızlık	18
Soğuk veya alacalı cilt (livedo retikularis)	18
Hipotermi	3
Anormal ağlama	7
Ödem	5
Hipotoni	3
Semptom yok	16

Gebelik ve anne ile ilgili öykü hastalığa dair bazı ipuçları sağlar. Örneğin KH'li bebeklerin %20'sinde gebelik süresi 42 haftadan uzundur (geç doğma öyküsü).<sup>25</sup> Annede guatr/otoimmün tiroid hastalığı veya iyot içeriği yetersiz bir diyet öyküsü olabilir.

Doğum boyu ve ağırlığı genel olarak normal olmakla birlikte doğum ağırlığı artışı gösterebilir.<sup>26</sup> Hasta bebeklerin üçte birinde doğum ağırlığı 90 persentilin üzerindedir, yani iri bebekler olarak doğarlar. Baş çevresi de artmış olabilir.

Fizik muayenede en sık bulgular göbek fıtığı (umbilikal herni), dil büyüklüğü (makroglossi), soğuk veya alacalı cilttir.<sup>24</sup> Tiroid hormonu kemik oluşumu ve matürasyonunda da önemlidir. Bu da normalden daha büyük bir ön fontanel ve geniş bir arka fontanelin (>5 mm) olmasına neden olabilir. **Geniş arka fontanel, uzamış sarılık ve zayıf beslenme (emmede zorlanma) ile birlikte en çarpıcı klinik özelliklerdir.**<sup>26</sup>

Tiroid dishormonogenezine bağlı KH'li bebeklerin birkaçında palpe edilebilen bir guatr da olabilir. Pendred sendromu sağırılık ve palpe edilebilen bir guatr ile prezente olabilir.

Yenidoğan döneminden sonra (bir aydan büyük bebekler) tanı alan hipotiroid bebeğin tipik görüntüsünde sarılık, ödemli ("puffy") bir yüz görünümü ve sütürlerin açık olduğu geniş bir posterior fontanel vardır. Burun kökü basıktır, gözlerde psödohipertelozizm vardır. Ağız dil büyüklüğü (makroglossi) nedeni ile hafif açık olabilir. Kas tonusunun azalması ve kabızlık nedeni ile karın şişkinliği, bu şişkin karında geniş bir umbilikal hernia ve ek olarak bradikardi saptanabilir. Nörolojik muayenede hipotoni ve gecikmiş refleksler bulunur. Dokununca cilt



soğuktur, dolaşım problemi nedeni ile alacalı bir görünümde (livedo retikularis) olabilir. Kemik gelişimi de negatif olarak etkilendiğinden, diz grafisi çekildiğinde zamanında doğan hastaların yarısında distal femur epifizinin yokluğu saptanabilir.<sup>27</sup>

Konjenital hipotiroidisi olan bebeklerde kalp, böbrekler ve üriner sistem, gastrointestinal ve iskelet sistemlerini etkileyen ek doğumsal malformasyonlar için artmış bir risk olduğu gösterilmiştir. Konjenital hipotiroidili 1420 bebeğin incelendiği bir çalışmada en sık “kardiyak” olmak üzere, diğer doğumsal malformasyonların sıklığı kontrol grubuna göre dört kat yüksek bulunmuştur.<sup>28</sup> Ek diğer malformasyonlar dikensi saç, yarı damak, nörolojik anormallikler ve genitoüriner sistem malformasyonlardır.<sup>29,29</sup> Down sendromlu hastalarda da KH sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup>

## LABORATUVAR BULGULARI

Konjenital hipotiroidi **tanısı için** öncelikle serum total **T<sub>4</sub>, sT<sub>4</sub>, TSH düzeyi ölçümü yapılır.** Düşük T<sub>4</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeyi ile birlikte yüksek TSH düzeyinin olması “primer konjenital hipotiroidi” tanısını koydurur. Değerlendirme yapılırken ölçülen serum değerlerini yaşa göre saptanmış referanslarla kıyaslamak önemlidir.

Hayatın 1-4. günleri arasında serum total T<sub>4</sub> konsantrasyonu için normal aralık 10-22 mcg/dL (129-283 nmol/L) ve sT<sub>4</sub> konsantrasyonu için normal aralık ise 2-5 ng/dL (25-64 pmol/L)'dir. Bütün hormon düzeyleri ilk 1-4. günlerde yüksek olmakla birlikte 2-4 haftalık iken tipik bebeklik düzeylerine yakın seviyelere iner.

2-4. hafta arasında normal serum total T<sub>4</sub> konsantrasyonu 7-16 mcg/dL ve sT<sub>4</sub> için normal aralık 0, 8-2 ng/dL (10-26 pmol/L)'dir. Doğumdan hemen sonra (ilk 30 dakika içinde) bebekte fizyolojik bir TSH artışı oluşur, TSH düzeyi 60-70 mU/L<sup>43</sup>ye kadar yükselir, daha sonra tedrici olarak düşer. 4. günde 1.3-16 mU/L arasına yerleşir. Konjenital hipotiroidi taraması için topuk kanının 3. gün ve sonrasında alınmasının önerilme nedeni budur. İlk günlerde alındığında fizyolojik TSH yüksekliği nedeni ile yanlış alarm oluşturma riski vardır. Tanısal serum testlerinin çoğu bir veya iki haftalık iken alınır ki, bu arada **TSH'un üst sınırı 10 mU/L'ye** iner.

Prematüre bebekler ve akut/kritik hasta olan term bebekler ilk taramada yükselmiş TSH düzeyi göstermeyebilir. Bu nedenle bunlarda ikinci taramanın yapılması gereklidir.

Yenidoğanlarda kemik matürasyonu **diz grafisi** ile değerlendirilebilir. Grafide distal femur ve proksimal tibia epifizleri düzgün gelişmiş ise kemik matürasyonu

gebelik haftası olarak 40 haftayı gösterir. Proksimal tibia epifizi yeni çıkmışsa 37-38 hafta; sadece distal femur epifiz çekirdeği varsa 36 hafta; küçük distal femur epifizi varsa 31-33 gebelik haftasını gösterir.<sup>30</sup> Kemik matürasyonunda gecikme (term bebekte kemik matürasyonunun 36 haftanın altında olması) prenatal dönemde hipotiroidinin oluştuğunun göstergesi olup çoğunlukla tiroid agenezili olgularda oluşur ve genellikle olumsuz prognoz işaretidir.<sup>31</sup>

**Nedeni belirlemeye yönelik tetkikler olarak;**

**1. Tiroid USG:** Klinik pratikte KH'li bebeklerde öncelikle tiroid USG yapılmaktadır. Tiroid bezinin normal lokalizasyonunda olup olmadığı, normalden küçük (hipoplazi) veya büyük (guatr) olması durumları tesbit edilebilir.

**2. Tiroid sintigrafisi:** Yenidoğanlarda radyoaktiviteye maruz kalmayı en aza indirmek için I-123 veya Tc99m kullanılır. Özellikle tiroid USG'de tiroid bezi normal yerinde değil ise “ektopik” tiroid bezi açısından önemlidir. Her KH'li bebekte rutin bir test olarak önerilmez, çünkü bu tetkikin sonucu tedaviyi değiştirmez.

**3. Serum Tg konsantrasyonu (bakılabiliyor ise):** Tiroid dokusunun miktarını yansıtır ve genellikle TSH yükseldiğinde oluşan artmış tiroid aktivitesi ile yükselir. Tiroid agenezili olgularda doğumdan birkaç hafta sonra ölçüldüğünde serum Tg düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür.

**4. Anti-tiroid antikorlar (TRAB-Ab-bakılabiliyor ise):** Maternal otoimmün tiroid hastalığı oldukça sıkır ve üreme çağı kadınlarının yaklaşık %5'i antitiroglobulin veya antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorlarına sahiptir. Bununla birlikte maternal TRAB-Ab oldukça nadirdir ve yenidoğanda yaklaşık 1/100.000 sıklıkla geçici KH'ye neden olur. Bu nedenle TRAB-Ab ölçümü sadece bilinen bir otoimmün tiroid hastalığı olan, önceki çocuğunda geçici KH bulunan ve yeniden gebe kalan anede önerilir.

**5. İdrar iyot konsantrasyonu:** İyot eksikliği veya aşırı iyota maruziyeti (iyot yüklenmesi) gösterir. Ülkemiz endemik iyot eksikliği bölgesi olduğundan mümkünse her KH'li bebeğe bakılmalıdır.

## TEDAVİ VE İZLEM

Tedavide temel amaç tiroid hormon düzeylerini en kısa zamanda normal sınırlara yükseltmek olup, KH tanısı konduğu anda beklemeden tedavi başlanmalıdır. Tiroid hormon replasmanı için oral levotiroksin (L-T<sub>4</sub>) (Levo-

tiron®, tefor®, eythrox®) tedavide ilk seçenektir. Tiroid hormon replasman tedavisinin hem dozu, hem de zamanlaması önemlidir. Tedavinin başlanma zamanı nörolojik prognoz açısından kritiktir. Tanı ve tedavi başlanma yaşı ile IQ arasında negatif bir ilişki vardır, yani tedaviye ne kadar geç başlanırsa zeka kaybı o kadar çok olmaktadır.<sup>22,32,33</sup> Literatürdeki 11 çalışmayı irdeleyen bir raporda; tiroid hormon tedavisi başlanma yaşı hayatın ilk 12-30. gününde olan bebeklerin yani tedaviye erken başlananlarda tedaviye daha geç başlanan (30 günlükten sonra) bebeklere göre ortalama IQ'larının 15.7 puan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Amerikan Pediatri Akademisi L-T<sub>4</sub> başlama dozunu 10-15 mcg/kg/gün olarak önermektedir.<sup>34</sup> Genellikle başlangıç dozu 37,5 veya 50 mcg/gün'dür. Bununla birlikte 50 mcg/gün ile başlanan bebeklerin 37,5 mcg ile başlanlara göre toplam IQ skorlarının 11 puan daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>33</sup> **Sonuç olarak term KH'li yenidoğanda başlangıç dozu 50 mcg/gün olarak önerilir.** İlaç sabahları tek doz olarak, yiyecekler emilimi azalttığı için de aç karnına verilir. Tercihen bebek ilaç verildikten 30 dakika sonra beslenir. Ülkemizde damla yada şurup şeklinde bir tiroid hormon preparatı yoktur. Bu nedenle hap şeklindeki formlar uygun doz ayarlanarak bölünür, su ile eritilip bebeğe verilir. Kaşığa yapışan ilaç parçacıklarının da su eklenerek bebeğe verilmesi önemlidir. İlaça başladıktan 1 hafta-10 gün sonrasında bebeğin tiroid hormon düzeyinin ölçülmesi (o sabahki tiroid ilacını almadan kan alınmalıdır), çıkan düzeye göre ilaç miktarının yeniden ayarlanması gereklidir. Bazı besin ve ilaçlar L-T<sub>4</sub> emilimini bozar ve birlikte verilmemelidir. Bunlar; soya protein mamaları, konsantre demir, kalsiyum, alüminyum hidroksit, kolestiramin ve diğer reçineler, lifli gıda destekleri ve sükralfattır. Özellikle anemi profilaksisi için bütün bebeklere verilen ve çoğunlukla aile hekimleri tarafından başlanan demir preparatının da aç karnına alınması gerektiğinden, konjenital hipotiroidili bebeği olan anne, mutlaka bu iki ilacı eş zamanlı vermemesi yönünde uyarılmalıdır.

Düşük-yetersiz dozla tedavi KH'li bebeklerin zeka kaybına neden olabileceğinin gibi, aşırı dozlardaki L-T<sub>4</sub> ile tedavi de komplikasyonlara neden olur. Yaşa göre sürekli çok yüksek serum T<sub>4</sub> konsantrasyonu, beyin gelişim temposunu negatif olarak etkileyip, kişilik ve dikkat bozukluklarına, fontanel ve kraniyal sütürlerin erken kapanmasına (kraniyosinostoz) neden olur.<sup>35</sup>

Erken tanı konulsa bile özellikle hayatın ilk iki-üç yılında tedavi optimize edilmezse nörolojik gelişim negatif etkilenebilir. İzlemde serum T<sub>4</sub> veya sT<sub>4</sub> konsant-

rasyonunun yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması amaçlanır. İlk bir yaş için serum T<sub>4</sub> düzeyi 10-16 mcg/dL aralığında olmalıdır. sT<sub>4</sub> düzeyi ile ilgili önerilen düzeyler kullanılan ölçüm metoduna göre değişir. Örneğin ölçümün referans aralığı 0,8 ile 2,3 ng/dL ise tedavi ile sT<sub>4</sub> düzeyinin 1,4-2,3 ng/dL arasında olması hedeflenir. TSH düzeyinin normal sınırlar içine gerilemesi ve <5 mU/L (ideali 0,5-2 mU/L) tutulması amaçlanır. **Genel olarak bu bebeklere erken tedavi başlanır (hayatın ilk 2 ila 6. haftaları) ve ilk üç yılda uygun tedavi verilirse global zekaları (IQ) normal bebeklerle benzer olmaktadır.<sup>35,36</sup> Yenidoğan taraması ile tanı alan çocukların uzun dönem izlemi bu çocukların normal büyüme grafiklerinin olduğunu ve normal erişkin boyuna ulaştıklarını göstermektedir.<sup>37</sup>**

Hayatın ilk üç yılında bebeğin bedensel ve zihinsel gelişimiacısından "birkaç ayda bir" klinik değerlendirme yapılmalı, optimal ilaç (L-T<sub>4</sub>) dozunun ayarlanması için de serum tiroid hormon düzeyi belli aralıklarla ölçülmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin izlemde önerdiği serum T<sub>4</sub> veya sT<sub>4</sub> ve TSH ölçüm sıklığı önerileri Tablo 3'te verilmiştir.<sup>36</sup> Eğer KH nedeni tiroid agenezi, ektoptik tiroid veya dishormonogenez ise yani kalıcı nedenden kaynaklanıyorsa, hastaya ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi gerekecektir. Geçici hipotiroidili olabilecek hastalarda 3 yaşa kadar tedavi devam edilir, 3 yaşını doldurduktan sonra ilaç (L-T<sub>4</sub>) tedavisi 30 gün süresince kesilir. Bir ay sonrasında ölçülen serum tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde ise hasta "geçici hipotiroidi" olarak kabul edilir, ilaç tekrar başlanmaz. Bu çocukların aralıklı takibine devam edilir, büyümenin yavaşlaması gibi hipotiroididen şüphelenilecek bir klinik bulgu olduğunda testler tekrarlanır.

**Özellikle tekrar vurgulamak isterim ki; tedavinin başlanma zamanı nörolojik prognoz açısından kritiktir, tedaviye ne kadar erken başlanırsa zeka kaybı o derece azdır.<sup>22,32,33</sup> Daha ileri merkezlere göndermediğimiz ve/veya ileri tetkik yapamadığımız ortamlarda öncelikle KH'li bebeğin tedavisi mutlaka başlanmalıdır.**

**TABLO 3:** Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği serum T<sub>4</sub> veya sT<sub>4</sub> ve TSH ölçüm aralıkları.

Hayatın ilk 6 ayında: her bir ila iki ayda bir
6 ay ile 3 yaş arasında: her 3 ila 4 ayda bir
3 yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar: her 6 ila 12 ayda bir
Doz değişikliklerinde: 2 hafta sonra
Tedaviye uyumda şüphe veya anormal sonuçlar varsa: daha sık aralıklarla

## KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMI

Konjenital hipotiroidi; önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenini oluşturması, erken tanı ve tedavi ile nörolojik problemlerin oluşmaması, tedavisinin ucuz, kolay ve etkili olması ve de hasta bebeklerin %95'den fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması nedeni ile "taramanın" gerekli ve önemli olduğu bir hastalıktır. Ülkemizde Aralık 2006'da Sağlık Bakanlığının girişimi ile "Ulusal Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı" başlatılmıştır ve halen devam etmektedir. Dünyada tarama için birden çok yöntem kullanılabilir. Birlikte en yaygın olanı ülkemizde de olduğu gibi yaşamın ilk haftasında (3-7. günler arasında) topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçümü yapılmasıdır. TSH ölçümü ile primer hipotiroidiler (tiroid disgenezi, dis-hormonogenez, iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi) yakalanmakla birlikte, TSH düzeyi düşük olan ancak daha nadir görülen (1/100.000) ve genelde daha hafif olan santral hipotiroidi olgular yakalanmaz. Taramada TSH düzeyi yüksek bulunan bebeklerde "serum tiroid hormonları" ölçülerek hastalık saptananlara tedavi başlanmaktadır.

Ne kadar başarılı olursa olsun her tarama programında kaçırılan olguların olabileceği unutulmamalıdır. Klinik şüphe her zaman daha önemlidir. Bu nedenle KH olabileceğinden klinik şüphe duyulan bir bebekte tarama testi normal olsa dahi serum tiroid hormon düzeyleri mutlaka ölçülmelidir.

## BEBEKLIK DÖNEMİNDE HİPERTİROİDİ

Nadir bir durumdur. Büyük kısmını annelerinde Graves hastalığı olan bebekler oluşturur. Bebek hipertiroid olarak doğabileceği gibi günler veya haftalar içinde hipertiroid belirlenebilir. Annenin dolaşımında bulunan

uyarıcı antikörler (TSHR-sAb) plasenta yolu ile geçip bebeğin tiroid bezini uyarak fazla çalışmasına yani hipertiroidiye neden olur ("Neonatal Graves"). Bu durum genellikle kendiliğinden düzelse de semptomatik bebeklerde geçici süre de olsa tedavi gerektirir. Bazen ağır seyredebilir, mortalite oranı %12-20'ye kadar yükselir.<sup>38</sup> Hipertiroidiye neden olan maternal antikörlerin bebeğin dolaşımından temizlenmesi yaklaşık 3-16 hafta sürebilir.<sup>39</sup> Yenidoğanda hipertiroidide sık görülen bulgular; bebekte guatr (yaklaşık yarısında), canlı bakışlar, huzursuzluk, iritabilite, hiperaktivite, uykusuzluk, iştahsızlık, kilo alımının olmaması, taşikardi, aritmi, ateş, terleme kusma, ishaldir. Kalp yetmezliği en önemli komplikasyonlardandır. Ek olarak karaciğer-dalak büyümesi, trombositopeni, hiperviskozite sendromu ve uzun süreli olması durumunda kraniyosinostoz (kafa sütürlerinin erken kapanması) gelişebilir. Tedavi için anti-tiroid ilaçlar, beta-adrenerjik blokerler ve iyot kullanılabilir. Anti-tiroid ilaç olarak Metimazol (0,25-1 mg/kg/doz, 3 kez, oral) tercih edilir. Beta-adrenerjik bloker olarak Propranolol (2 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek, oral) kullanılabilir, taşikardi ve kardiyovasküler hiperaktivitesi baskılamak amaçlanır. Aynı gruptan daha selektif bir ilaç olan Atenolol da (1 mg/kg/gün) kullanılabilir. Kalp yetmezliği gelişirse hasta dijitalize edilmeli, sıvı tedavisi ayarlanmalıdır. Çoğunlukla bu ikili tedavi (metimazol+propranolol) ile hipertiroid kontrol altına alınabilir. Bunlar yetmez ise 1-2 hafta süre ile Lugol solüsyonu (8 saatte bir 1 damla) veya potasyum iyodür tiroid hormonu salgılanmasını engellemek için eklenebilir. Çok ağır vakalarda glukokortikoidler de kullanılabilir. Tedavi sırasında tiroid fonksiyonlarının yakın izlemi ile doz ayarlaması yapılır. Hipertiroid saptanan bebeğin mümkünse en kısa sürede pediatri ve/veya pediatrik endokrinolojiye danışılması ve yönlendirilmesi uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Vulsmo T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321(1):13-6.
2. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger 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;62(4):444-8.
3. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91(3): 268-77.
4. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman, LE, Utiger, RD, eds. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.97.
5. Biebertmann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz G, Guderhann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene
6. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):2009-14.



7. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25(5):722-46.
8. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thy-roid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):649-53.
9. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzysnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dys-hormonogenesis. *Eur J Endocrinol* 2007;156(5):511-9.
10. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3708-12.
11. Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(1-2):109-21.
12. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeer D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984;105(3):462-9.
13. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: result and perspectives. *Horm Res* 1997;48(2):51-61.
14. Mobasser M, Roshanravan N, Mesri Alamdari N, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, Anari F, et al. Urinary and milk iodine status in neonates and their mothers during congenital hypothyroidism screening program in eastern azerbaijan: a pilot study. *Iran J Public Health* 2014;43(10):1380-4.
15. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1005-8.
16. Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH, et al. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 127(2):275-7.
17. Cosman BC, Schullinger JN, Bell JJ, Regan JA. Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele. *J Pediatr Surg* 1988;23(4):356-8.
18. Rodesch F, Camus M, Ermans AM, Dodion J, Delange F. Adverse effect of amniocentesis on fetal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126(6):723-6.
19. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004;24(6):397-9.
20. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001;24(2):116-30.
21. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343(3):185-9.
22. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6453):1171-5.
23. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983;102(5):653-4.
24. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67(1):87-90.
25. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin-North Am* 1979;26(1):33-51.
26. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(2):201-7.
27. 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 neo-natal screening program 1990- 2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005;18(5):453-61.
28. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiaco P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2): 557-62.
29. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997;71(1):29-32.
30. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. Günöz H, Oçak G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.261-360.
31. 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 dys-hormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2004;93(10): 1301-6.
32. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol* 2007;20(5):559-78.
33. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005;147(6): 775-80.
34. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290-303.
35. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114(1):63-8.
36. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996;39(3):561-6.
37. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990;116(1):33-7.
38. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook C, Clayton P, Brown R, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell; 2005. p.218-25.
39. Szuka KA, Sills IN, Stene M, Rapoport R. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. *J Pediatr* 1996;128(2):264-8.