

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina T. Mitrović

**EPIDEMIOLOŠKO-KLINIČKA STUDIJA
KONGENITALNOG HIPOTIROIDIZMA
ZASNOVANA NA REZULTATIMA
30 GODINA SKRININGA
NOVOROĐENČADI U SRBIJI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Katarina T. Mitrović

**EPIDEMIOLOGY-CLINICAL STUDY
OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM
DETECTED DURING 30 YEARS OF
A SCREENING PROGRAMME
IN SERBIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor:

Prof dr Dragan Zdravković, pedijatar endokrinolog, Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Doc. dr Darija Kisić-Tepavčević, epidemiolog, Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof dr Miloš Žarković, naučna oblast: interna medicina, endokrinologija,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Prof dr Silvija Sajić, naučna oblast: pedijatrija, endokrinologija,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

3. Prof dr Dragan Katanić, naučna oblast: pedijatrija, endokrinologija,
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Izuzetno mi je zadovoljstvo da se zahvalim kolektivu Pedijatrijske klinike Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” koji mi je pomogao pri izradi doktorske disertacije:

- Prof. dr Draganu Zdravkoviću koji mi je svojim znanjem, dragocenim savetima i primedbama pružio podršku tokom izvođenja ovog istraživanja,

- Magistri Branki Opačini i magistri Ljubici Zatezalo, kao i medicinskim sestrama iz Biohemijske laboratorije – odseka za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta, bez čije saradnje i pomoći veći deo ovog istraživanja ne bi bio moguć,

- Lekarima i medicinskim sestrama Odeljenja endokrinologije Instituta na velikoj pomoći i nesebičnoj podršci prilikom izrade ovog rada.

Veliku zahvalnost, za pruženu bezgraničnu podršku, veliko razumevanje i безусловnu ljubav, dugujem svojoj porodici, jer svojim postojanjem daju smisao svemu što radim.

Epidemiološko-klinička studija kongenitalnog hipotiroidizma zasnovana na rezultatima 30 godina skrininga novorođenčadi u Srbiji

REZIME

Uvod: Kongenitalni hipotiroidizam (KH) je najčešće kongenitalno endokrinološko oboljenje, koje je u eri pre skrininga bilo vodeći uzrok mentalne retardacije. Program skrininga na KH, omogućio je pravovremeno postavljanje dijagnoze i rani početak supstitucione terapije, što je dovelo do skoro potpunog iščezavanja mentalne retardacije pouzrokovane ovim oboljenjem. U Srbiji, skrining na KH započet je 1983. godine jednogodišnjom pilot studijom u porodilištima grada Beograda, a potom se proširio na ostale regione Srbije. Ciljevi ovog istraživanja su bili određivanje kumulativne incidencije i prevalencije KH na teritoriji Srbije bez pokrajina u periodu od 1983. do 2013. godine, analiza kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa KH, kao i definisanje glavnih kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti.

Metodologija: U Srbiji, skrining na KH se bazira na određivanju koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) iz uzorka kapilarne krvi. Tokom perioda 1983-1987. granična vrednost TSH je bila 30 mIJ/l (P1), 1988-1997. granična vrednost TSH je iznosila 15 mIJ/l (P2), 1998-2006. 10 mIJ/l (P3), a 2007-2013. iznosila je 9 mIJ/l (P4). Koncentracija TSH između granične i 40 mIJ/l zahtevaju ponavljanje uzoraka, dok koncentracija TSH ≥ 40 mIJ/l ukazuje na verovatno postojanje primarnog KH i novorođenče se odmah hospitalizuje. Na osnovu scintigrafskog nalaza, svi ispitanici su podeljeni u dve grupe, sa trajnim i tranzitornim oblikom KH. Trajni KH su imala novorođenčad s atireozom, ektopijom, hemiagenezijom i hipoplazijom tiroideje. Novorođenčad čija je tiroideja bila na mestu, normalne veličine ili uvećana, sa normalnom funkcijom posle reevaluacije u uzrastu od tri godine, svrstana su u grupu sa tranzitornim KH.

Rezultati: U periodu 1983-2013. godine programom skrininga na KH na teritoriji Srbije bez pokrajina obuhvaćeno je 1.547.122 novorođenčeta. Primarni KH je dijagnostikovao kod 434, 59,7% (n=259) devojčica i 40,3% (n=175) dečaka. Kumulativna incidencija KH je iznosila 28,6 na 100 000 (1:3495), dok je

prevalencije sa 1:5084 u P1 porasla na 1:1807 u P4. Trajni oblik bolesti je imalo 325, a tranzitorni 65 novorođenčadi sa KH. Uočen je dvostruki porast prevalencija ektopije ($p < 0,001$) i uvećane štitaste žlezde ($p < 0,05$), bez porasta prevalencije atireoze. Prevalencija tranzitornog KH je porasla sa 0% u P1 na 34,3% u P4 ($p < 0,001$).

Zaključak: Kumulativna incidencija i prevalencija KH u našoj zemlji se tokom proteklih 30 godina skrininga skoro utrostručila, sa značajnim povećanjem prevalencije u svim etiološkim grupama. Na povećanje incidencije KH je uticalo smanjenje granične vrednosti TSH, kao i drugi još uvek nedovoljno definisani faktori. Smanjenjem granične vrednosti TSH povećana je prevalencija kako trajnih, tako i tranzitornih oblika KH. Najznačajnije zapažanje u ovoj studiji je bilo povećanje prevalencije tranzitornog KH. Neophodna su dalja istraživanja u smislu otkrivanja drugih činilaca povezanih sa porastom kako kumulativne incidencije, tako i prevalencije trajnog i tranzitornog oblika KH u našoj zemlji.

Ključne reči: kongenitalni hipotiroidizam, program skrininga novorođenčadi, tireostimulišući hormon, granična vrednost, incidencija, prevalencija, trajni hipotiroidizam, tranzitorni hipotiroidizam

Naučna oblast: Pedijatrija

Uža naučna oblast: Endokrinologija

Epidemiology-clinical study of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening programme in Serbia

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypothyroidism (CH) is the most frequent congenital endocrine disorder and the main cause of preventable mental retardation. Newborn screening (NBS) programs for CH have been established in most countries in order to enable early diagnosis and treatment of CH, thus preventing related neurodevelopmental complications. In Serbia, the CH screening program was initiated as a pilot study in Belgrade maternity hospitals in 1983 and then integrated into all maternity hospitals in Central Serbia. The purpose of the present study was to determine the incidence of CH from 1983 to 2013, and to assess changes in prevalence and etiology of CH during the study period. The secondary goal was to analyze clinical and laboratory characteristics of children with CH.

Methodology: Newborn screening program for CH was based on measuring neonatal thyroid-stimulating hormone (TSH) levels using a 30 mU/l cutoff until 12/1987 (P1), 15 mU/l until 12/1997 (P2), 10 mU/l until 12/2006 (P3) and 9 mU/l thereafter (P4). When the TSH value was between cutoff and 40 mU/l, a positive was suspected and a new blood sample was extracted, while TSH result ≥ 40 mU/l was considered positive for CH and the newborn was immediately referred to the hospital. In regards to etiology, according to the scintigraphy result, all of the patients were classified as having permanent or transient CH. The patients with athyreosis, ectopy, hemiagenesis and hypoplasia in situ were considered to have permanent CH. The patients with eutopic normally sized gland and eutopic goiter whose thyroid function was within the normal range after a reevaluation at the age of 3, were considered to have transient CH.

Results: During the study period from 1983 to 2013, there were 1,547,122 live births screened for CH. Primary CH was detected in 434 newborns, 59.7% (n=259) female and 40.3% (n=175) male, resulting in an overall incidence of 28.6 per 100 000 (1:3495). Among children with CH, 325 had permanent and 65 transient CH. The incidences standardized in regard to the number of screened

newborns during each period showed significant increase ($p < 0.001$) from 1:5084 in P1 to 1:1807 in P4. Incidence of CH with ectopic ($p < 0.001$) and enlarged gland doubled ($p < 0.05$), while prevalence of athyreosis remained relatively constant. The most prominent finding was the increase in the transient CH from none in P1 to 34.3% of all CH patients in P4 ($p < 0.001$).

Conclusions: The overall incidence of congenital hypothyroidism in Central Serbia has almost tripled during the past 30 years, with a significant increase in nearly all etiological categories. Increase in the incidence of CH observed during the study period was associated with lowering of the TSH cutoffs as well as other yet unidentified factors. Lowering of the TSH cutoff levels resulted in better detection of both permanent and transient cases of hypothyroidism. The most prominent finding in our study was the significant increase in the incidence of transient CH. Further studies are needed in order to identify other factors associated with increasing incidence of permanent as well as transient forms of CH in Central Serbia.

Key words: Congenital hypothyroidism, Newborn screening program, Thyroid-stimulating hormone, Cutoff, Incidence, Prevalence, Permanent hypothyroidism, Transient hypothyroidism

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Istorijat hipotiroidizma.....	1
1.2 Kongenitalni hipotiroidizam.....	2
1.2.1 Klinička slika.....	2
1.3 Uzroci kongenitalnog hipotiroidizma.....	5
1.3.1 Primarni hipotiroidizam.....	7
1.3.2 Sekundarni hipotiroidizam.....	9
1.3.3 Periferni hipotiroidizam.....	9
1.3.4 Tranzitorni hipotiroidizam.....	10
1.3.5 Izolovana hipertireotropinemija.....	13
1.4 Skrining program na kongenitalni hipotiroidizam.....	14
1.4.1 Skrining program na kongenitalni hipotiroidizam u našoj zemlji.....	15
1.5 Incidencija kongenitalnog hipotiroidizma.....	16
1.5.1 Uticaj demografskih činilaca na promenu incidenciju KH.....	17
1.5.2 Uticaj nedostatka ili povećanog unosa joda na incidenciju KH.....	18
1.5.3 Uticaj promene metodologije skrininga na incidenciju KH.....	19
1.6 Dijagnoza kongenitalnog hipotiroidizma.....	20
1.6.1 Laboratorijska dijagnostika.....	20
1.6.2 Radiološka dijagnostika.....	21
1.7 Terapija kongenitalnog hipotiroidizma.....	21
1.8 Reevaluacija funkcije štitaste žlezde.....	23
2. Ciljevi istraživanja.....	24
3. Materijal i metod istraživanja.....	25
3.1. Vreme i mesto istraživanja.....	25
3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja.....	25
3.3. Neonatalni skrining program na kongenitalni hipotiroidizam.....	26
3.3.1. Metod uzimanja uzorka krvi.....	26
3.3.2. Promene graničnih vrednosti TSH.....	26
3.3.3. Postupak u slučaju nalaza povišenog TSH.....	27
3.4. Prikupljanje podataka.....	28
3.4.1. Demografski podaci.....	28
3.4.2. Anamnestički podaci.....	28
3.4.3. Antropometrijski podaci na rođenju.....	29
3.4.4. Laboratorijski podaci.....	29
3.4.5. Radiološka i druga ispitivanja.....	30
3.4.6. Podaci o terapiji.....	31
3.4.7. Izvedene vrednosti/parametri.....	31

3.4.8. Podaci o obliku kongenitalnog hipotiroidizma	32
3.5. <i>Statistička analiza podataka</i>	33
3.5.1. Metodi deskriptivne statistike	34
3.5.2. Metodi analitičke statistike	34
4. Rezultati	35
4.1 <i>Kumulativna incidencija i prevalencija KH</i>	36
4.2. <i>Etiologija kongenitalnog hipotiroidizma</i>	37
4.3 <i>Demografski podaci</i>	40
4.4 <i>Anamnestički podaci</i>	41
4.4.1 <i>Koncepcija</i>	41
4.4.2 <i>Broj plodova</i>	41
4.4.3 <i>Komplikacije u trudnoći</i>	42
4.4.4 <i>Bolesti štitaste žlezde kod majke i terapija</i>	43
4.4.5 <i>Način rođenja</i>	44
4.4.6 <i>Kongenitalne anomalije ploda</i>	45
4.5 <i>Antropometrijski podaci</i>	45
4.6. <i>Laboratorijski podaci</i>	46
4.6.1 <i>Nivoi TSH otkriveni u okviru skrininga i laboratorijske analize na prijemu u bolnicu</i>	46
4.6.2 <i>Funkcija štitaste žlezde kod majki novorođenčadi sa KH</i>	48
4.7. <i>Druga ispitivanja</i>	50
4.8. <i>Terapija</i>	51
4.9. <i>Izvedene vrednosti/parametri</i>	52
4.10. <i>Analiza podataka</i>	53
4.10.1 <i>Distribucija ispitanika prema demografskim podacima</i>	53
4.10.2 <i>Distribucija prema načinu koncepcije</i>	56
4.10.3 <i>Distribucija prema broju plodova</i>	58
4.10.4 <i>Distribucija prema komplikacijama tokom trudnoće</i>	59
4.10.5 <i>Učestalost bolesti štitaste žlezde kod majki i primena tiroidne terapije</i>	62
4.10.6. <i>Analiza načina rođenja i udruženih kongenitalnih anomalija ploda</i>	69
4.10.7 <i>Analiza antropometrijskih parametra</i>	72
4.10.8 <i>Analiza funkcije štitaste žlezde</i>	76
4.10.9 <i>Analiza funkcije štitaste žlezde kod majke</i>	87
4.10.10 <i>Terapija l-tiroksinom</i>	93
4.10.11 <i>Izvedene vrednosti/parametri</i>	96
4.10.12 <i>Analiza trajnog u odnosu na tranzitorni KH kroz periode skrininga</i>	101
5. Diskusija	104
6. Zaključci.....	126
7. Literatura	128

1.Uvod

1.1 Istorijat hipotiroidizma

Hipotiroidizam je bolest koja je čovečanstvu poznata od davnina. Najstarije skulpture koje predstavljaju hipotiroidne osobe niskog rasta sa strumom, pronađene su na Andima. Pretpostavlja se da su izrađene između 500 godina pre i 400 godina posle nove ere i da potiču od Tumako kulture (1). Paracelsus je još davne 1513. godine uočio povezanost hipotiroidizma i mentalne retardacije, a bliži opis hipotiroidizma je dao Platter 1602. godine (2). Sredinom XVIII veka u literaturi se prvi put pojavljuje termin „kretinizam”. Etimologija ove reči je i do danas ostala nejasna. Pretpostavlja se da termin kretinizam potiče od francusko-švajcarske reči „crestin” koja znači „Christian”, odnosno hrišćanin, označavajući time da ova teško retardirana bića, nisu „zveri”, već ljudska bića (3, 4).

Prvi izveštaj o sporadičnom kretinizmu, dao je hirurg Thomas Blizard Curling 1850. godine, koji je na obdukcijom nalazu dva deteta sa klasičnom kliničkom slikom hipotiroidizma utvrdio potpuno odsustvo tiroidnog tkiva (4). Dvadeset godina kasnije, 1871. godine Fagge je uočio razliku između sporadičnog nestrumogenog u odnosu na strumogeni (endemski) kretinizam. U izveštaju iz 1888. godine, komitet Kliničkog udruženja lekara iz Londona koji se bavio istraživanjem udruženosti kretinizma i miksedema, detaljno je opisao kliničke simptome hipotiroidizma i zaključio da su miksedem odraslih osoba i sporadični kretinizam dece najverovatnije posledica destrukcije, odnosno gubitka funkcije tiroidne žlezde. I pored nesumnjive uzročno-posledična veze između smanjene tiroidne funkcije sa jedne, i pojave kliničkih znakova hipotiroidizma sa druge strane, terapijske mogućnosti tom prilikom nisu razmatrane (4).

Supstituciona terapija je prvi put primenjena 1891. godine. Patolog Murray je izolovao ekstrakt tiroidne žlezde ovce i primenio ga za lečenje hipotiroidizma u obliku supkutanih injekcija, za lečenje hipotiroidizma. Ubrzo je otkriveno da oralna terapija ima isti efekat kao i supkutana. Kristalnu supstancu koja je u svom sastavu imala 65% joda i koja je 1927. godine dobila naziv „tiroksin”, izolovao je

Edvard Kendal. I pored poznatih pozitivnih terapijskih efekata, šira primena tiroksina je zabeležena tek od 1950. godine (4).

Primena novih terapijskih mera je imala izuzetno dobre rezultate u pogledu staturoponderalnog razvoja i davala je velike nade za izlečenje do tada nelečive bolesti. Međutim, i pored redovne primene supstitucione terapije deca su ostajala mentalno retardirana, tako da je prvo oduševljenje lekara splaslo. Bruch i McCune su sredinom XX veka uočili povezanost između zadovoljavajućeg mentalnog razvoja i adekvatne terapije. Povezanost rano započete terapije sa boljim količnikom inteligencije (IQ) istraživao je Smith 1957, Raiti i News 1971. godine, da bi Klein sa saradnicima 1972. godine dokazao da terapija tiroksinom započeta pre 3. meseca života značajno poboljšava prognozu intelektualnog razvoja obolele dece (5). Pošto je lečenje postalo moguće, kao novi zadatak i izazov postavio se problem ranog postavljanja dijagnoze, odnosno otkrivanja bolesti u najranijem životnom dobu, dobu novorođenčeta.

1.2 Kongenitalni hipotiroidizam

Kongenitalni hipotiroidizam (KH) je najčešće kongenitalno endokrinološko oboljenje, koje je u eri pre skrininga bilo vodeći uzrok mentalne retardacije. Najčešće je prepoznavan kasno, u uzrastu starijeg odojčeta, dok je kod samo 10% novorođenčadi sa najtežom kliničkom slikom, dijagnostikovano tokom prvog meseca života (6). Incidencija KH dijagnostikovanog na osnovu kliničkog pregleda, u eri pre skrininga, je iznosila 1:7 000 - 1:10 000 živorođene dece (7).

1.2.1 Klinička slika

Najveći broj novorođenčadi sa KH na rođenju ima veoma diskretnu kliničku sliku i fizikalni nalaz je najčešće u granicama normale. Iz tog razloga, pouzdana dijagnoza kongenitalnog hipotiroidizma na osnovu kliničkog pregleda u neonatalnom uzrastu je skoro nemoguća. Tome u prilog govore i epidemiološki podaci pre skrininga, koji pokazuju da je KH dijagnostikovano u neonatalnom uzrastu kod manje od 5% novorođenčadi, tokom prva dva meseca života kod 10%, u prva tri meseca kod 35%, do kraja prve godine kod 70%, a tek krajem treće, odnosno četvrte godine života kod sve novorođenčadi (8).

Kod malog broja novorođenčadi na rođenju ce uočavaju tipični simptomi i znaci KH. Koža novorođenčeta sa KH je subikterična, hladna i suva. Produžena žutica je jedan od najčešćih znakova KH i nastaje zbog nezrelosti hepatičnog enzima glukuronil-transferaze. Studija Alma i saradnika o prevalenciji simptoma hipotireoze u vreme dijagnoze pokazuje da je u grupi ispitanika kod kojih je $T_4 \leq 30$ nmol/l 59% imalo produženu žuticu, letargiju i probleme sa hranjenjem je imalo 35% novorođenčadi, makroglosiju 25%, dok je konstipaciju i suhu kožu imalo 18%. U grupi ispitanika kod kojih je $T_4 > 30$ nmol/l, 33% je imalo produženu žuticu, dok je isto toliko novorođenčadi bilo bez kliničkih simptoma i znakova za KH (9).

Makrocefalija kod dece s nelečenim primarnim KH je dobro poznat fenomen koji je posledica ograničenog rasta baze lobanje. Baza lobanje i pljosnate kosti kalvarije su različitog embrionalnog porekla. Baza lobanje raste procesom enhondralne, a kalvarija intramembranozne osifikacije. Pošto su tiroidni hormoni bitni za enhondralnu osifikaciju usporen je rast dugih kostiju i baze lobanje. Zbog toga su deca sa nelečenim KH niskog rasta i ugnutog korena nosa (skraćena baza lobanje). Za razliku od baze lobanje čiji rast ne zavisi od veličine mozga, rast kalvarije je direktno zavisao od rasta mozga, a nezavisan od tiroidnih hormona. Stoga, da bi se uspostavio adekvatan volumen lobanje, dolazi do kompenzatornog rasta kalvarije i sledstvene makrocefaliije (10). Iz istog razloga, u cilju kompenzacije smanjenog intrakranijalnog prostora i uvećanja membranoznog dela kranijuma, prednja fontanela kod ove dece je na rođenju obično velika i kasno se zatvara. Često je otvorena i uvećana i zadnja fontanela, koja veća od 5 mm samo kod 5% zdrave novorođenčadi. Osim toga, kod 54% dece sa KH na radiografskom snimku kolenih zglobova ne uočavaju se jezgra okoštavanja distalnih epifiza femura (7, 8).

Novorođenčad sa KH imaju distendiran trbuh, češće imaju konstipaciju i umbilikalnu kilu od zdrave novorođenčadi. Neurološkim pregledom se uočava hipotonija muskulature, uz oslabljene tetivne reflekse. Deca sa KH su letargična, slabije pokretljiva i pospana, a mogu imati i probleme sa hranjenjem (9).

Kod dece sa KH postoji značajno veća učestalost brojnih kongenitalnih anomalija, od kojih su kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova

najčešće. Druge udružene kongenitalne anomalije mogu biti: „razbarušena” kosa, rascep tvrdog i mekog nepca, atrezija hoana i anusa, kao i genito-urinarne malformacije. Olivieri i saradnici su u studiji koja je sprovedena kod 1420 novorođenčadi sa KH uočili kod 8,4% ispitanika udruženost ekstratiroidnih kongenitalnih anomalija (11). Rezultati istraživanja sprovedenog u našoj zemlji pokazuju da je učestalost udruženih kongenitalnih malformacija kod dece sa KH 22,7% što je daleko iznad učestalosti u opštoj populaciji (12). Udruženost KH sa pojedinim kongenitalnim anomalijama ili poremećajima zdravlja mogu biti uzrok veoma retkih sindroma, o kojima će više biti govora u tekstu koji sledi.

Kongenitalni hipotiroidizam ima brojne i veoma ozbiljne posledice kako na rast, tako i na psihomotorni razvoj deteta. Deca sa neprepoznatim i neadekvatno lečenim KH su izrazito niskog rasta. Posle relativno kratkog perioda po uvođenju supstitucione terapije, dolazi do ubrzanog rasta (tzv. „catch-up” rast) zbog čega je njihova konačna visina najčešće u skladu sa genetskim potencijalom (13), čak i kada se terapija započne u 9. ili 10. godini života. Niskog rasta ostaju samo oni bolesnici kod kojih je lečenje započeto veoma kasno, pošto su već ušli u pubertet (14). Iskustva drugih autora se razlikuju, tako su Bucher i saradnici u svojoj studiji, kao i Siragusa u svom istraživanju pokazali da supstituciona terapija dovodi do kompletne normalizacije rasta samo ukoliko je lečenje započeto u prvoj godini života (15, 16). Iskustva naših autora takođe pokazuju da su prosečne telesne dužine, odnosno visine, kao i obim glave dece sa KH pri svim kliničkim pregledima bile u granicama normale (12). Dakle, efekat nedostatka tiroidnih hormona na linearni rast je u manjoj ili većoj meri reverzibilan.

Osim izrazito niskog rasta i karakteristične dismorfije lica, deca sa teškim oblikom bolesti su imala teške neurološke poremećaje, oštećenje sluha, kao i oštećen intelektualni razvoj. Za razliku od linearnog rasta, posledice nedostatka tiroidnih hormona na razvoj mozga su mnogo nepovoljnije pošto su nastale promene ireverzibilne (6, 17). Kao posledica kasno postavljene dijagnoze, odnosno kasno započete terapije, intelektualni razvoj dece sa KH je bio veoma loš. Više od 80% novorođenčadi kod kojih je supstituciona terapija započeta pre navršenog trećeg meseca života je imalo koeficijent inteligencije (IQ) veći od 85. U slučaju da je terapija započeta između trećeg i šestog meseca samo 19% ispitanika je imalo

IQ veći od 85, a ukoliko je započeta posle sedmog meseca života IQ je kod sve dece bio manji od 85 (18, 19).

U eri pre skrininga, zbog kasnog ispoljavanja kompletne kliničke slike KH, sa supstitucionom hormonskom terapijom se počinjalo tek u uzrastu starijeg odojčeta ili u 2. – 3. godini života. Nažalost, do tog trenutka, široko rasprostranjena, ireverzibilna oštećenja centralnog nervnog sistema (CNS) već su bila uočljiva (6, 20, 21). Osim mentalne retardacije, deca su imala niz neuroloških poremećaja kao što su spasticitet, diskoordinacija, trzajući pokreti, grub tremor, cerebelarna ataksija, strabizam, nistagmus, poremećaji govora, konduktivna i senzorneuralna gluvoća i druge.

Zahvaljujući skriningu, većina ovih poremećaja kod dece sa sporadičnim KH su vrlo diskretni ili se uopšte ne viđaju (22, 23). U studiji Chou i saradnika 77% novorođenčadi kod koje je terapija započeta pre navršenog trećeg meseca života je imalo znake oštećenja moždane funkcije u vidu poremećaja govora, fine motorike i snižene sposobnosti za izvođenje aritmetičkih operacija. Čak i u slučaju ranog započinjanja terapije 25% ispitanika je imalo snižene auditivne evocirane potencijale. Još uvek nema pravog objašnjenja za ovakav nalaz, ali se pretpostavlja da normalna koncentracija T₄ kod majke nije jedini faktor koji obezbeđuje normalan prenatalni razvoj CNS-a. Rezultati istraživanja drugih autora su drugačiji i pokazuju da je za normalan neurološki razvoj fetusa dovoljno da koncentracija T₄ u cirkulaciji majke, tokom prva tri meseca trudnoće, bude u granicama normale. Stoga hipotiroidizam kod majke tokom trudnoće može imati nepovoljan efekat na razvoj CNS-a fetusa (18, 24).

1.3 Uzroci kongenitalnog hipotiroidizma

Uzroci KH su brojni. Kongenitalni hipotiroidizam može biti primaran ili sekundaran, a na osnovu trajanja bolesti može se klasifikovati u trajni, odnosno tranzitorni oblik (25, 26). Na tabeli Tabela 1 je prikazana etiološka klasifikacija kongenitalnog hipotiroidizma (7)

Tabela 1. Etiološka klasifikacija kongenitalnog hipotireoidizma**PRIMARNI HIPOTIROIDIZAM****Tiroidna disgeneza (ektopija, atireoza, hipoplazija, hemiagenezija)**

Mutacija gena: *TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-8*

Tiroidna dishormonogeneza

Mutacija gena za natrijum-jodid transporter

Mutacija gena za peroksidazu (*DUOX2, DUOXA2*)

Mutacija gena za sintezu transmembranskog proteina pendrina (Pendredov sindom)

Nedostatak tireoglobulina

Mutacija gena za jodotirozin-dejodinazu (*DEHAL1, SECISBP2*)

Rezistencija na tireostimulišuci hormon (TSH)

Mutacija gena za sintezu TSH receptora

Mutacija G-proteina (pseudohipoparatioidizam tipa 1A):

SEKUNDARNI HIPOTIROIDIZAM**Izolovani nedostatak TSH**

Mutacija beta subjedinice TSH

Nedostatak tireotropin rilizing hormona (TRH)

Mutacija gena za TRH receptor

Nedostatak transkripcionih faktora neophodnih za razvoj hipofize

Mutacija gena: *HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1*

PERIFERNI HIPOTIROIDIZAM**Rezistencija na tiroidne hormone**

Mutacija tiroidnog receptora

Poremećaj transporta tiroidnih hormona

Mutacija gena za mono-karboksilazni transporter 8 (*MCT8*)

TRANZITORNI HIPOTIROIDIZAM**Antitiroidna terapija kod majke**

Transplacentarni prelazak majčinih TSH blokirajućih antitela

Nedostatak ili preveliki unos joda od strane majke ili novorođenčeta

Heterozigotna mutacija *THOX2* ili *DUOXA2*

Kongenitalni hemangiom jetre (hemangioendoteliom)

1.3.1 Primarni hipotiroidizam

1.3.1.1 Disgeneza štitaste žlezde

Disgeneza tiroidne žlezde je najčešći uzrok primarnog KH i otkriva se kod 85% dece sa KH. Ovaj oblik KH se dva do tri puta češće viđa kod ženske nego kod muške dece (7, 8, 20, 26). Ektopija štitaste žlezde je najčešća forma bolesti, dok su atireoza i hipoplazija zastupljene u manjem procentu. Od 28 do 60% dece sa KH ima ektopiju, dok su atireoza i hipoplazija zbirno uzrok KH kod 30 do 50% dece (27). U studiji koja je sprovedena u Kvebeku u Kanadi, od ukupnog broja novorođenčadi sa KH 68% je imalo ektopiju, dok je atireoza i dishormonogeneza bila zastupljena kod 16%, odnosno 15% novorođenčadi (28). Tiroidna disgeneza se najčešće javlja sporadično. Međutim, rezultati pojedinih istraživanja govore u prilog genetske predispozicije KH. Castanet i saradnici uočavaju da članovi uže porodice kod 2% novorođenčadi sa disgenezom štitaste žlezde imaju KH, dok istraživanje Legera i saradnika pokazuje da je taj broj znatno veći i da iznosi 7,9% (29, 30, 31).

Metode molekularne biologije otkrivaju gene koji imaju važnu ulogu u morfogenezi i diferencijaciji tiroidne žlezde kao što su geni za transkripcione faktore: *PAX-8*, *TTF-1* i *TTF-2* čije mutacije mogu dovesti do pojave bolesti: najčešće hipoplazije, ređe aplazije ili ektopije tiroidne žlezde. Osim u štitastoj žlezdi, ekspresija gena za navedene transkripcione faktore je i u drugim tkivima fetusa, tako da njihova mutacija pored disgeneze štitaste žlezde dovodi i do nastanka udruženih kongenitalnih anomalija (32, 33, 34). Bamphorth-Lazarusov sindrom predstavlja udruženost tiroidne disgeneze, atrezije hoana, rascepa nepca i „razbarušene” kose, a nastaje usled mutacije tiroidnog transkripcionog faktora 2 (*TTF-2*) (35). Udruženost KH, respiratornog distresa, benigne hereditarne horeje i ataksije, nastaje usled mutacije *NKX2.1* gena, ranije poznatog kao tiroidni transkripcioni faktor 1 (*TTF-1*) (36, 37). Kod Kocher-Debre-Semelaigneovog sindroma osim KH opisuje se slabost i hipertrofija proksimalne muskulature donjih ekstremiteta. Po započinjanju supstitucione terapije simptomi i znaci se povlače (38)

U brojnim genetskim studijama dece sa disgenezom tireoideje ove mutacije nisu nađene, tako da etiologija ovog oblika KH još uvek nije razjašnjena i predstavlja veliki izazov i polje za istraživanje genetskih i drugih faktora koji mogu uticati na ontogenezu štitaste žlezde.

1.3.1.2 Dishormonogeneza štitaste žlezde

Dishormonogeneza sa ili bez strume je najređi uzrok primarnog KH i nalazi se kod 15% bolesnika sa trajnim oblikom bolesti. Nastaje usled naslednih grešaka koje mogu da se jave na svim nivoima sinteze, sekrecije i aktivnosti tiroidnih hormona (39). Ovi poremećaji se nasleđuju autozomno recesivno. Distribucija bolesnika po polovima u okviru ove grupe je podjednaka. Najčešći poremećaj iz ove grupe je prouzrokovan mutacijom gena za peroksidazu koji dovodi do poremećene oksidacije i organifikacije jodida u elemetarni jod (26, 40). Najpoznatiji među njima je Pendredov sindrom. Novorođenčad s ovim sindromom imaju KH udružen sa strumom i senzoneuralnom gluvoćom. Gen za Pendredov sindrom, lociran na hromozomu 7, odgovoran je za sintezu transmembranskog transportnog protein za hloride i jod, nazvanog „pendrin”. Mutacije na ovom genu imaju za posledicu defektno vezivanje joda za tireoglobulin i malformacije kohlee (41). Pored mutacije gena za peroksidazu u skorije vreme je pronađena mutacija gena za enzim dual oksidazu 2 (DUOX2 ili THOX2) i gena za dual oksidazu maturacionog faktora 2 (DUOXA2). Nasleđuje se autozomno dominantno i dovodi do poremećaja u organifikaciji joda. S obzirom na heterogenost fenotipa, a u zavisnosti od toga da li je poremećaj organifikacije joda totalni ili parcijalni, ova novorođenčad mogu trajni ili tranzitorni oblik KH (42, 43). Ostali retki uzroci dishormonogeneze nastaju usled mutacije gena za natrijum-jodid transporter i mutaciju gena koji kodira sintezu tireoglobulina (44). Poremećaj u sintezi enzima jodotirozin-dejodinaze, nastaje usled heterozigotne mutacije gena *DEHAL1* ili *SECISBP2*, a opisuje se kod dece sa dishormonogenezom štitaste žlezde (45).

1.3.1.3 Rezistencija na tireostimulišući hormon (TSH)

(U daljem tekstu i naslovima umesto „tireostimulišući hormon“ koristiće se dobro poznati akronim „TSH“)

Mapirani su i geni koji kodiraju sintezu receptora za TSH. Mutacija ovih gena dovodi do rezistencije na TSH, što se klinički manifestuje hipoplazijom ili aplazijom štitaste žlezde (32, 46, 47, 48). Mutacije uzrokuju rezistenciju na TSH, a klinički hipertireotropinemiju, hipoplaziju ili aplaziju tiroideje (49, 50, 51, 52). Pseudohipoparatiroidizam tipa 1a prouzrokovan mutacijom alfa subjedinice stimulatornog guanin vezujućeg protein (Gs α), dovodi do poremećaja na nivou TSH receptora (32, 53).

1.3.2 Sekundarni hipotiroidizam

Sekundarni ili centralni hipotiroidizam je retka forma KH, s učestalošću od 1:25.000 do 1:100.000 novorođene dece (26, 27). Sekundarni hipotiroidizam nastaje zbog poremećaja u sintezi TSH, najčešće kao posledica kongenitalnog hipopituitarizma. Kongenitalni hipopituitarizam nastaje usled displazije hipofize koja se može javiti izolovano ili udruženo sa drugim malformacijama srednje linije CNS-a, a posledica su mutacije gena HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 i PROP1, odgovornih za embrionalni razvoj hipofize (54, 55, 56). Pored nedostatka TSH, uočava se nedostatak i drugih hormona hipofize, pre svega nedostatak hormona rasta i adenokortikotropnog hormona. Hipopituitarizam se u neonatalnom uzrastu najčešće klinički prezentuje nalazom mikropenisisa kod muške novorođenčadi i hipoglikemijom kod dece oba pola.

Izolovani nedostatak TSH, kao uzrok sekundarnog hipotiroidizma, opisuje se veoma retko kod novorođenčadi s KH. Mutacije gena za β subjedinicu TSH dovodi do izolovanog nedostatka TSH, dok mutacije gena za receptor za tireotropni rilizing hormon (TRH) prouzrokuju rezistenciju na TRH (57, 58, 59).

1.3.3 Periferni hipotiroidizam

Prolazak tiroidnih hormona kroz ćelijsku membranu odvija se preko tiroidnih transportera. Mutacija gena koji kodira mono-karboksilazni transporter 8 (*MCT8*) dovodi do poremećaja u transportu trijod-tironina (T_3) na nivou neurona. Ovaj poremećaj je opisan kao Allan-Herndon-Dudleyev sindrom, i nasleđuje se X vezano. Klinički osim hipotiroidizma, opisuju se mentalna retardacija i neurološki

poremećaji uključujući i kvadriplegiju. Laboratorijski se u serumu ove dece beleže povišene koncentracije T₃, niske T₄ i normalan nivo TSH (60).

Rezistencija tkiva na tireoidne hormone je veoma redak poremećaj, ali se takođe opisuje kao uzrok hipotiroidizma. Za razliku od poremećaja u sintezi tiroidnih hormona koji se nasleđuju autozomno recesivno, ovi poremećaji se nasleđuju autozomno dominantno (61, 62).

Periferna rezistencija na tiroidna hormone nastaje najčešće kao posledica mutacije gena koji kodira sintezu tiroidnog receptora β (TR β). Klinički se manifestuje hipotiroidizmom, mada ovi bolesnici mogu biti i eutireoidni. Laboratorijski se uočavaju neznatno povišene koncentracije T₃ i T₄, dok je nivo TSH u granicama normale. Stoga se ova novorođenčad najčešće ne otkrivaju programom skrininga na KH (63, 64).

1.3.4 Tranzitorni hipotiroidizam

Tranzitorni hipotiroidizam se karakteriše povišenom koncentracijom TSH otkrivenu skriningom, dok je nivo serumskog fT₄ u granicama ili malo ispod donje granice referentnih vrednosti, uz održavanje povišenih serumskih koncentracija TSH. Kod ovog oblika KH najčešće je neophodno primeniti supsticionu terapiju l-tiroksinom. Za razliku od trajnog, tranzitorni KH je prolaznog karaktera, tako da se terapija obustavlja najranije po navršenoj prvoj godini života, a najčešće posle treće godine (26).

Incidencija tranzitornog KH je različita u pojedinim zemljama sveta, od 1:100 u Evropi, do 1:50.000 u SAD (65). Za razliku od trajnog oblika KH koji se češće viđa kod ženske dece, učestalost tranzitornog oblika KH je podjednaka kod dece oba pola (67). Može biti prouzrokovan deficitom ili suficitom joda, transplacentarnim prelaskom majčinih antitela koja blokiraju receptore za TSH, prelaskom antitiroidnog leka, kao posledica nelečene hipertireoze majke, prematuriteta i slično (66, 67, 68, 69).

1.3.4.1 Nedostatak joda kao uzrok kongenitalnog hipotiroidizma

Endemski kretinizam, prouzrokovan nedostatkom joda tokom trudnoće, najčešći je uzrok mentalne retardacije u svetu, čija je prevencija moguća. Prema

definiciji Američke Zdravstvene Organizacije 1963. godine, endemskim kretenom se definiše osoba iz područja s endemskom strumom koja je mentalno retardirana i ispoljava kombinaciju dva od navedena četiri simptoma: gluvonemost, neurološke poremećaje, nizak rast ili hipotiroidizam. Osim kretenizma, koji predstavlja najtežu manifestaciju, nedostatak joda može prouzrokovati i mnoge druge poremećaje kao što su: poremećaj funkcije štitaste žlezde, endemska struma, smanjeni fertilitet, povećana perinatalna smrtnost i smrtnost odojčadi (70, 71). Sve ove komplikacije nastaju usled deficita joda.

Endemski kretenizam je i danas izuzetno veliki problem. Još uvek je prisutan u pojedinim regijama južne i istočne Evrope, dok je u Aziji, Africi i Latinskoj Americi dosta čest, sa prevalencijom koja ponekad dostiže i 10%. U ovim sredinama struma se viđa kod 30% populacije (72, 73). U Centralnoj Africi gde pored deficita joda, stanovništvo koristi hranu sa većim sadržajem tiocijanata koji blokira transport joda u štitastoj žlezdi, KH ima čak 10% novorođenčadi. Kod jednog broja dece KH je tranzitoran, dok je kod drugih trajni (68).

Trajni KH je odgovoran za razvoj endemskog kretenizma, a tranzitorni za endemsku mentalnu retardaciju koja se često uočava kod dece u područjima sa teškim deficitom joda (68). Za prevenciju ovih poremećaja neophodno je da se adekvatnom supstitucijom, u periodu pre koncepcije, u krvi majke ostvari zadovoljavajući nivo joda (74). Zahvaljujući jodiranju soli, problem deficita joda u Evropi i Severnoj Americi uglavnom je razrešen. U planu UNICEF-a je da se u svim zemljama u razvoju uvede obavezno jodiranje soli čime bi konačno endemska struma i kretenizam bili eradicirani (75).

Čak i umereni nedostatak joda u populaciji dovodi do disfunkcije tiroideje fetusa i novorođenčeta i do značajnog povećanja neonatalnog TSH (76, 77). Iz tog razloga, TSH koji se određuje u okviru skrining programa na KH, predstavlja vrlo važan pokazatelj unosa joda u populaciji. Danas se smatra da TSH iznad 5 mIU/l kod manje od 3% novorođene dece ukazuje na adekvatan unos joda u populaciji (78). Na taj način, skrining na KH dobija još veći značaj, jer otkriva ne samo KH, već i deficit joda u regiji gde se skrining sprovodi (78, 79).

1.3.4.2 Povećani unos joda kao uzrok kongenitalnog hipotiroidizma

Povećani unos joda tokom trudnoće, slično kao i nedostatak joda, može prouzrokovati fetalni hipotiroidizam i strumu (68). Lekovi i supstance koje sadrže jod su brojni: amjodaron, antiamebijazni lek jodokinol, radiografska kontrastna sredstva za koronarnu angiografiju, kompjuterizovanu tomografiju, oralnu holecistografiju i drugi (80, 81). Precizan mehanizam dejstva jodida u višku nije poznat, ali se najverovatnije radi o inhibiciji sekrecije tiroksina (82, 83). Takođe, lokalna primena jodnih antiseptika (obrada vaginalnog kanala neposredno pred porođaj ili aplikacija na kožu i mukozne membrane novorođenog deteta) može dovesti do značajne apsorpcije, a samim tim i visoke koncentracije joda u serumu novorođenčeta i manifestnog ili supkliničkog hipotiroidizma (84, 85). Radioaktivni jod ima još pogubniji efekat na štitastu žlezdu fetusa. Ukoliko iz bilo kog razloga majka dobije I^{131} posle 10., odnosno 11. gestacione nedelje, može doći do razvoja ili trajne hipertireotropinemije ili čak potpune ablacije fetalne tiroideje (68).

1.3.4.3. Antitela majke koja blokiraju TSH receptor

Autoimunska bolest štitaste žlezde, kao što je Gravesova bolest i hronični limfocitni tiroiditis, se odlikuju nalazom povišene koncentracije antitela koja blokiraju TSH receptor (TRB At). Kod trudnica koje boluju od autoimunske bolesti štitaste žlezde, antitela prolaze placentarnu barijeru i blokiraju TSH receptor, prouzrokujući time fetalni hipotiroidizam. Stoga je preporuka da se kod sve novorođenčadi čije majke imaju autoimunsku bolest štitaste žlezde ili hipotiroidizam nepoznatog uzroka proveriti funkcija štitaste žlezde i po mogućstvu uradi analiza TRB At. Hipotiroidizam prouzrokovan TRB At je tranzitoran, a oporavak funkcije štitaste žlezde novorođenčeta nastaje po iščezavanju majčinih antitela iz cirkulacije deteta. Poluživot TRB At je 4-6 nedelja, tako da se supstituciona terapija koja je u ovom slučaju često potrebna može obustaviti tek sa 3-6 meseci života (67, 69).

1.3.4.4 Primena antitiroidnih lekova

Tionamidi (metimazol i propiltiouracil) prolaze placentarnu barijeru i ukoliko se tokom trudnoće uzimaju u velikim dozama (preko 15 mg dnevno metimazola,

odnosno preko 150 mg dnevno propiltiouracila) mogu prouzrokovati hipotiroidizam ploda. Ovaj oblik KH je uvek tranzitoran i prouzrokuje ozbiljnije poremećaje samo ukoliko se kod fetusa formira velika struma koja dovodi do opstrukcije gornjih disajnih puteva. Na sreću, Gravesova bolest, koja predstavlja jedinu indikaciju za primenu ovih lekova u trudnoći, u toku trudnoće ima povoljan tok, često ulazi u remisiju, te se doza leka značajno smanjuje ili se terapija potpuno obustavlja. Iz tog razloga, pojava KH kod deteta majke koja boluje od Gravesove bolesti je izuzetno retka (67).

1.3.4.5 Ostali uzroci tranzitornog hipotiroidizma

Među druge uzroke tranzitornog hipotiroidizma se ubrajaju kongenitalni hemangiom jetre i mutacija gena *DUOX2* i *DUOXA2*. Mutaciji *DUOX2* i *DUOXA2* gena može prouzrokovati kako tranzitorni, tako i trajni oblik KH, o čemu je već bilo reči u prethodnom poglavlju (42, 43). Kongenitalni hemangiome jetre dovodi do tranzitornog hipotiroidizma usled produkcije velike količine enzima jodotironin-dejodinaze tipa 3. Laboratorijskim analizama se uočava povišena koncentracija TSH, povišena koncentracija reverznog T₃, dok je nivo T₄, odnosno fT₄ snižen. Za normalizaciju funkcije štitaste žlezde, kod ovog oblika hipotiroidizma, najčešće su potrebne velike doze tiroksina. Hipotiroidizam se povlači ukoliko dođe do spontane involucije hemangioma ili posle operativnog lečenja (86).

1.3.5 Izolovana hipertireotropinemija

Izolovana hipertireotropinemija se često otkriva skrining programom na KH, a odlikuje se blago povišenom koncentracijom TSH, dok je nivo T₄, odnosno fT₄ u granicama normale. Prevalencija hipertireotropinemije u Evropi iznosi 1:8000 živorođene dece (87). Ne postoje precizni podaci koliko novorođenčadi s izolovanom hipertireotropinemijom ima trajni oblik KH, koliko tranzitorni oblik, a kod koliko je reč o lažno pozitivnom rezultatu.

1.4 Program skrininga novorođenčadi na kongenitalni hipotiroidizam

Početak skrining programa na KH, omogućio je pravovremeno postavljanje dijagnoze pre ispoljavanja kliničke slike, a samim tim i rani početak supstitucione terapije. Rezultat ovakvog pristupa je skoro potpuno iščezavanje mentalne retardacije prouzrokovane kongenitalnim hipotiroidizmom (18, 88).

Skrining na KH je započeo Dussault sa saradnicima u Kvebeku, Kanada 1973. godine. Njegovi izveštaji pokazali su zadivljujuće rezultate i skrining je munjevitom brzinom počeo da osvaja svet. Danas se sprovodi gotovo u celom svetu: Severnoj Americi, Evropi, Australiji, Okeaniji, Japanu, dok je u razvoju u zemljama Južne Amerike, Azije i Afrike (18, 25, 88, 89, 90). Početak skrininga novorođenčadi na KH, omogućio je pravovremeno postavljanje dijagnoze pre ispoljavanja kliničke slike, a samim tim i rani početak supstitucione terapije. Rezultat ovakvog pristupa je skoro potpuno iščezavanje mentalne retardacije prouzrokovane kongenitalnim hipotiroidizmom (18, 90, 91).

Danas se u svetu koriste dve metode skrininga novorođenčadi na KH: jedna se zasniva na otkrivanju niskog nivoa ukupnog tiroksina (T_4), a druga na otkrivanju povišenog nivoa tireostimulišućeg hormona (TSH) u krvi. I jedan i drugi metod imaju svojih prednosti i nedostataka (18, 26, 89).

Program skrininga novorođenčadi na KH koji se zasniva na merenju koncentracija T_4 ima prevashodno za cilj da otkrije novorođenčad s primarnim KH koja imaju niske ili granično snižene koncentracije T_4 . Incidencija primarnog KH otkrivenog ovim metodom skrininga iznosi od 1:3000 do 1:4000 živorođene dece. Prednost T_4 skrininga je što osim primarnog, otkriva sekundarni hipotiroidizam, deficit tiroksin-vezujućeg globulina (1:5000 – 1:10 000), kao i hipotiroidizam s odloženim porastom TSH (1:18 000) (18, 25 26). Kod novorođenčadi s odloženim porastom TSH, prvim skriningom se beleži normalna koncentracija TSH, dok je nivo T_4 snižen. Ponovljenim analizama, posle dve nedelje, uočava se održavanje niskih koncentracija T_4 , uz porast nivoa TSH. Ovaj oblik hipotiroidizma se uočava najčešće kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi sa malom telesnom masom, kao i kod teško bolesne terminske novorođenčadi (18, 25, 26, 92).

Skriningom koji se bazira na određivanju serumskog TSH otkrivaju se primarni oblici KH. Prednost TSH skrininga je u otkrivanju i dece sa kompenzovanim ili supkliničkim hipotiroidizmom koji imaju normalan ili blago snižen nivo T₄, ali uvek povišen TSH. Kako čak 10-20% dece s KH ima T₄ na donjoj granici normale, udruženja pedijatrijskih endokrinologa iz celog sveta su kao metod izbora preporučila primarni TSH skrining (18, 26).

U cilju eliminisanja lažno negativnih rezultata skrining programi u pojedinim zemljama podrazumevaju rutinsko uzimanje dva uzorka TSH. Prvi uzorak se uzima između 48 i 72 sata po rođenju, a drugi između 7. i 21. dana života. Cilj ponavljanja analiza je otkrivanje hipotiroidizma kod novorođenčadi s odloženim porastom TSH, koji bi u slučaju uzimanja samo jednog uzorka bili propušteni. Osim kod prevremeno rođenih, kod novorođenčadi sa malom telesnom masom i teško bolesne dece, drugi uzorak krvi za analizu TSH se obavezno uzima i kod blizanaca istog pola. Time se otklanja mogućnost lažno negativnih rezultata koji nastaju usled mešanja krvi između blizanaca (25, 26). Trend sve ranijeg otpuštanja novorođenčadi iz porodilišta pre navršenih 48 sati po rođenju dovodi do porasta lažno pozitivnih rezultata, a neizostavno ponavljanje uzoraka dovodi do povećanja troškova skrining programa (27).

Zbog značajnih razlika u sprovođenju skrining programa od centra do centra, Evropsko udruženje za pedijatrijsku endokrinologiju (ESPE) u saradnji sa pet vodećih udruženja pedijatrijskih endokrinologa iz Severne Amerike, Latinske Amerike, Azije, Japana, Australije i Indije, februara 2014. godine je objavilo konsenzus koji čine praktične preporuke za sprovođenje skrining programa, dijagnozu i terapiju KH (26).

1.4.1 Program skrininga novorođenčadi na kongenitalni hipotiroidizam u našoj zemlji

U našoj zemlji program skrininga novorođenčadi na KH započeo je Banićević sa saradnicima 1983. godine jednogodišnjom pilot studijom u porodilištima grada Beograda (93). Tokom narednih nekoliko godina skrining se proširio na ostale regione Srbije bez pokrajina. Katanić i saradnici su 2003. godine započeli skrining u Vojvodini, tako da su od tog vremena sva porodilišta u Srbiji

bez pokrajina i Vojvodini uključena u program skrininga novorođenčadi na KH. Osim primarnog KH, program skrininga novorođenčadi obuhvata i rano otkrivanje metaboličkog oboljenja fenilketonurije.

U našoj zemlji skrining se bazira na određivanju koncentracije TSH iz osušene kapi krvi uzete u porodilištu između 48 i 72 sata po rođenju (26, 93, 94). Svi uzorci krvi iz porodilišta sa teritorije Srbije bez pokrajina se obrađuju u Biohemijskoj laboratoriji – odseka za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“. Program obuhvata preko 99% živorođene dece, a godišnje se analizira i do 58 000 uzoraka, i dijagnostikuje prosečno 15 dece s KH.

Od početka skrining programa na KH, tokom vremena, menjale su se metode za određivanje koncentracija neonatalnog TSH, kao i granične vrednosti. Prvih 5 godina skrininga, od 1983. do 1987. godine, primenjen je radioimunološki (RIA) metod, a gornja granica normalnih koncentracija TSH iznosila je 30 mIJ/l. Od 1987. godine uveden je imunofluorometrijski (IFMA) metod, a gornja granica TSH je u period od 1988 do 1997. godine bila 15 mIJ/l. Od 1997. godine kao jedini laboratorijski metod za određivanje koncentracije neonatalnog TSH koristi se fluoroimunološki (DELFIJA) metod. Granična koncentracija TSH je od 1998. godine spuštana na 10 mIJ/l, a od 2007. godine na 9 mIJ/l.

Po dobijanju rezultata skrining testa, ukoliko je koncentracija TSH iznad granične, medicinske sestre iz Biohemijske laboratorije – odseka za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta, su u obavezi da o rezultatu što pre obaveste porodilište, ili u slučaju da je novorođenče otpušteno kući, porodicu. Ukoliko je koncentracija TSH između granične i 40 mIJ/l neophodno je ponovno uzimanje uzorka krvi i ponovljeno merenje koncentracije TSH, a ukoliko je koncentracija TSH ≥ 40 mIJ/l, što ukazuje na verovatno postojanje primarnog KH, novorođenče se odmah hospitalizuje u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“(25, 26).

1.5 Incidencija kongenitalnog hipotiroidizma

Incidencija KH pre uvođenja skrininga je procenjivana na 1:7000 – 1:10 000 živorođene dece (7). Implementacijom skrining programa najpre u zemljama

Severne Amerike, a potom Evrope i Australije incidencije KH je porasla na 1:3000 – 1:4000 (95, 96). Incidencija KH otkrivenog skriningom je različita u pojedinim delovima sveta. Poslednjih godina u više zemalja Evrope i sveta uočen je porast incidencije KH za šta su delimično odgovorne promene u demografskim odlikama, deficit, odnosno suficit joda, kao i smanjenje granične vrednosti TSH (97, 98, 99, 100, 108).

Incidencija KH u našoj zemlji, tj. teritoriji Srbije bez pokrajina, za period od 1.1.1983. do 1.1.1993. godine iznosila je 1:6177, dok je prema poslednje publikovanim podacima iz januara 1999. godine iznosila 1:5713 živorođenih (94, 101).

1.5.1 Uticaj demografskih činilaca na promenu incidencije kongenitalnog hipotiroidizma

Rezultati istraživanja Harrisa i Passa sprovedenog u državi Njujork u SAD u periodu 2000 – 2003. godine su pokazali značajne demografske varijacije u incidenciji KH. Najniža stopa incidencije KH je zabeležena kod Afro-amerikanaca (1:1902), nešto veća je bila kod Hispano-amerikanaca (1:1559) i kod belaca (1:1815), dok je najveća bila kod azijske populacije (1:1016) (99). Waller i saradnici, su takođe analizirani incidenciju KH u populaciji novorođenčadi rođenih u periodu 1990 – 1998. godine u Kaliforniji, SAD. Ukupna incidencija KH je bila 1:2800, pri čemu je kod Afro-amerikanaca bila manja, a kod Hispano-amerikanaca veća u odnosu na belce (102, 103).

Kongenitalna hipotireoza je dva do tri puta češća kod ženske nego muške dece (25, 27, 28, 103). Kurinczuk i saradnici su objavili da je incidencija KH u Zapadnoj Australiji u periodu 1981 – 1998. godine iznosila 1:3400 živorođene dece, i da su ženska deca dva puta češće obolevala nego muška (103, 104). Slične rezultate je prikazao i Waller sa saradnicima, koji navode da ženska deca bele rase, hispano-amerikanaca, Filipinaca i Kineza dva puta češće imaju KH nego muška, a manje od drugih rasa i etničkih grupa (103).

Harris i saradnici su opisali da je incidencija KH dva puta veća kod blizanaca (1:876) nego kada je rođeno jedno dete (1:1765), a skoro tri puta veća kod trojki (1:575). Osim toga, uočili su da novorođenčad sa malom telesnom masom (TM) na

rođenju češće obolevaju od KH, u odnosu na decu rođenu sa normalnom TM. Tako je kod novorođenčadi sa TM 1500 – 2500 g incidencija KH bila 1:850, kod dece sa TM većom od 2500 g bila je 1:1842, dok je kod dece sa TM manjom od 1500 g iznosila 1:1397 (99). I Kurinczuk i saradnici navode da telesna masa na rođenju i gestaciona zrelost izražena u nedeljama imaju uticaj na promenu incidencije KH. Novorođenčad čija je gestaciona zrelost bila >37 ili ≤ 41 nedelje su imala veću stopu incidencije KH u odnosu na terminsku novorođenčad (104)

Opisano je da godine majke, takođe utiče na porast incidencije KH. Tako su novorođenčad čije su majke starije od 40 češće obolevala od KH (1:1328) u odnosu na decu majki sa 20-29 godina (1:1689) (99).

Pojedini autori opisuju i sezonske varijacije pojave bolesti, odnosno veću učestalost KH tokom jesenjih i zimskih meseci (105). Ovakva pojava mogla bi da ukaže na značaj faktora spoljašnje sredine (npr. virusnih infekcija) u nastanku bolesti.

1.5.2 Uticaj nedostatka ili povećanog unosa joda na incidenciju kongenitalnog hipotiroidizma

Incidencija KH je različita u pojedinim delovima sveta, i znatno je niža u zemljama gde se jod unosi u odgovarajućoj količini. Tako je u SAD incidencija KH 1:4000 živorođene dece, u Japanu 1:5000 i na Tajvanu 1:5700 (106). Istraživanja koja su sprovedena u SAD u period 1988. – 1994. godine i tokom 2001. i 2002 godine ukazuju na adekvatan unos joda tokom trudnoće, čime je nedostatak joda kao mogući uzrok KH u SAD skoro u potpunosti isključen (107). Rezultati studije iz Poljske pokazuju da je incidencija tranzitornog KH u periodu 1985. – 1991. godine iznosila 1:3920, dok se u periodu 1992. – 2000. smanjila na 1:48 474, kada je ponovo započeto jodiranje kuhinjske soli (78).

U zemljama sa neadekvatnim unosom joda incidencija KH je znatno veća. Rezultati studije koja je sprovedena u Italiji pokazuju da je incidencija KH u regijama sa nedostatakom joda iznosi 1:2000 živorođene dece, dok je kumulativna incidencija za celu zemlju bila 1:3200. Osim toga, uočeno je da čak 58% novorođenčadi sa KH iz endemskih regiona ima tranzitorni hipotiroidizam (108). Nedostatak joda je najčešći uzrok tranzitornog KH. Rezultati brojnih istraživanja

pokazuju da je učestalost tranzitnih oblika KH prouzrokovanog nedostatkom joda osam puta veća u Evropi nego u Severnoj Americi (72, 106)

1.5.3 Uticaj promene metodologije skrininga na incidenciju kongenitalnog hipotiroidizma

Poslednjih godina u više zemalja Evrope, SAD i Australiji je zabeležen porast incidencije KH, za šta je delimično odgovorno smanjenje granične koncentracije TSH (tzv. „cutoff“ anglosaksonskih autora) koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti u skriningu (97, 99, 100, 109, 110). U većini zemalja Evrope granična koncentracija TSH je s inicijalnih 15 mIJ/l spuštena na 10 mIJ/l, dok je u pojedinim zemljama (Norveška, Italija, Slovenija, Nemačka) i niža (97, 100). Snižavanje granične vrednosti TSH omogućava otkrivanje kako blažih oblika KH koji bi pri višim koncentracijama TSH bili propušteni, tako i izolovanu hipertireotropinemiju.

Studija sprovedena u Lombardiji u Italiji pokazuje porast incidencija KH sa 1:2654 na 1:1446, posle smanjenja granične vrednosti TSH sa 20 mIJ/l na 10 mIJ/l (100). Slične rezultate su prikazali autori iz Grčke i Argentine, koji beleže porast incidencije sa 1:3384, odnosno 1:3108, na 1:1749, odnosno 1:2367 (111, 112). U pojedinim zemljama granična vrednost TSH je spuštena i ispod 10 mIJ/l. U Kvebeku, Kanada, pri smanjenju granične vrednosti TSH sa 15 mIJ/l na 5 mIJ/l došlo je do porasta incidencije KH sa 1:2898 na 1:2450 (113).

Većina država u SAD kao metod skrining za otkrivanje KH koristi određivanje koncentracije T_4 . Metodologija istraživanja u većini centara u SAD nije se menjala godinama. I pored toga zabeležen je porast incidencije KH. U državi Njujork incidencija KH je u periodu od 1978. do 2005. godine porasla za čak 138%, odnosno sa 1:3378 na 1:1414. U istom periodu se beleži i ukupni porast incidencije KH na nivou SAD (bez države Njujork) za 73%, sa 1:4098 na 1:2002 (99) Slične rezultate su dobili i istraživači u državi Masačusets, SAD, gde je tokom perioda 1991 – 1994. i 2001. – 2004. godine uočen porast incidencije KH sa 1:3010 na 1:1660 (110).

1.6 Dijagnoza kongenitalnog hipotiroidizma

Po dobijanju rezultata skrining testa, ukoliko je koncentracija TSH između granične i 40 mIJ/l neophodno je ponovno uzeti uzorak krvi za merenje koncentracije TSH. Ukoliko je koncentracija TSH u ponovljenom uzorku ≥ 40 mIJ/l, nalaz ukazuje na verovatno postojanje primarnog KH, zbog čega je neophodno da se novorođenče odmah hospitalizuje radi dodatnog ispitivanja (26).

1.6.1 Laboratorijska dijagnostika

U cilju potvrde dijagnoze KH sprovode se dodatna ispitivanja funkcije štitaste žlezde: određivanje nivoa TSH, T_4 , odnosno fT_4 u serumu, kao i određivanje nivoa serumskog tiroglobulina (Tg) i nivoa anti-tiroidnih antitela.

Nivo serumskog Tg odražava prisustvo tkiva tiroideje i povišen je kada je tiroidna aktivnost povišena. Najniže koncentracije Tg su zabeležene kod aplazije štitaste žlezde, intermedijarne kod ektopije, dok su najviše zabeležene kod uvećane štitaste žlezde. Ukoliko štitasta žlezda na scintigrafiji nije vizualizovana, nivo serumskog Tg može biti od pomoći u dijagnostici poremećaja. U slučaju aplazije štitaste žlezde koncentracija serumskog Tg nekoliko nedelja po rođenju je veoma niska, skoro nemerljiva. Međutim, nalaz povišene koncentracije Tg ukazuje da je žlezda na mestu, ali nije vizualizovana zbog moguće inaktivirajuće mutacije TSH receptora ili prisustva majčinih TRB antitela (114).

Autoimunske bolesti štitaste žlezde su relativno česte, tako da se pretpostavlja da oko 5% žena u reproduktivnom periodu imaju povišenu koncentraciju anti-Tg antitela ili antitela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO At). Nasuprot tome, povišena koncentracija TRB antitela kod trudnica se sreće relativno retko, a incidencija tranzitornog hipotiroidizma prouzrokovanog transplacentarnim prelaskom ovih antitela iznosi 1: 100 000 novorođenčadi. Stoga, ukoliko trudnica ima autoimunsku bolest štitaste žlezde, neophodno je određivanje koncentracije TRB antitela, pogotovu ako se zna da ova antitela, blokiraju TSH receptor, inhibišu razvoj i funkciju fetalne tiroideje i dovode do razvoja KH (67, 69, 115).

1.6.2 Radiološka dijagnostika

U cilju dijagnostike uzroka primarnog KH koriste se ultrazvučni pregled i scintigrafija štitaste žlezde.

Scintigrafija štitaste žlezde jodom-123 (I^{-123}) ili pertehnetatom 99 m ($Tc99m$) je sastavni deo dijagnostičkih procedura kod novorođenčadi sa KH i jedna je od metoda kojom može da se utvrdi uzrok bolesti u ovom periodu. Scintigrafija štitaste žlezde je metod kojim se sa sigurnošću može postaviti dijagnoza ektopije, hipoplazije ili aplazije štitaste žlezde (116). Izostanak akumulacije radionuklida u štitastoj žlezdi, viđa se kod atireoze, ali i kod mutacije gena za β subjedinicu TSH, mutacije gena za TSH receptor, kod poremećaja u vezivanju joda i u slučaju prisustva blokirajućih majčinih TRB antitela. Stoga je kod takvog scintigrafskog nalaza neophodno uraditi i ultrasonografski pregled. Ukoliko je scintigrafijom viđena štitasta žlezdu na mestu, uvećana sa pojačanom akumulacijom radiofarmaka, nalaz ukazuje na dishormonogenezu (7).

Ultrazvučni pregled štitaste žlezde može biti od pomoći, mada zavisi od umešnosti radiologa i kvaliteta ultrazvučnog aparata. U kombinaciji sa scintigrafijom, ultrazvučni pregled omogućava etiologiju hipotiroidizma, naročito kod dece sa nalazom atireoze na scintigrafiji štitaste žlezde. Poslednjih godina, brojne studije navode da je čak kod 90% novorođenčadi s ektopijom štitaste žlezde, dijagnozu moguće postaviti samo uz pomoć kolor dopler ultrasonografije (117).

1.7 Terapija kongenitalnog hipotiroidizma

Kod sve novorođene dece supstitucionu terapiju l-tiroksinom treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze KH, poželjno do 15. dana života (26, 118).

Prema preporukama udruženja pedijatrijskih endokrinologa, početna doza treba da iznosi 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne mase, ili za doneseno dete 50 μg tiroksina dnevno u obliku tablete u jednoj dnevnoj dozi (18, 26, 119). Od početka terapije treba dati punu dozu kako bi se serumski tiroksin što pre normalizovao. Međutim, ovako visoka inicijalna doza tiroksina još uvek nije opšte prihvaćena i predstavlja temu istraživanja brojnih autora. Pojedine studije navode da deca koja su lečena većim dozama l-tiroksina imaju probleme u vidu hiperaktivosti, agresivna su i sklona maloletničkoj delikvenciji, dok su deca sa višim koncentracijama

serumskog T₄ imala slabiju pažnju u školi od zdravih vršnjaka (120). Stoga je nekoliko grupa pokušalo je da istraži optimalnu dozu koja ne bi bila uniformna za sve bolesnik, već bi zavisila od težine KH (119, 121).

Cilj inicijalne terapije je uspostavljanje normalnog nivoa fT₄, što se uz adekvatnu dozu postiže za 15 dana, a normalizacija nivoa TSH za mesec dana od početka terapije (121). Sa navedenim dozama i uz redovnost supstitucione terapije, eutiroidno stanje se postiže za 1-2 nedelje od početka lečenja. Dužina ovog perioda zavisi od težine bolesti, uzrasta kad je lečenje započeto i doze l-tiroksina. Što je period duži, verovatnoća za razvoj selektivnih neurokognitivnih poremećaja je veća. To je potvrdilo više studija koje su sprovedene u Evropi, SAD i Kanadi (122, 123). Novorođenčad sa teškim oblikom KH kod kojih je terapija l-tiroksinom započeta pre 13. dana života i koja su dobijala dozu leka veću od 9,5 µg/kg su imala koeficijent inteligencije (IQ) oko 125, dok je kod dece kod kojih je terapija započeta posle 13 dana i sa dozom leka manjom od 9,5 µg/kg IQ bio znatno manji, u rasponu 98 – 104 (124).

Terapija KH ima za cilj da obezbedi optimalan fizički razvoj deteta, kao i adekvatan psihomotorni razvoj i normalan IQ (91, 125). Da bi to bilo ostvareno, Američka pedijatrijska akademija (AAP) i Evropsko udruženje za pedijatrijsku endokrinologiju (ESPE) je dalo preporuke koje podrazumevaju sledeće (18, 26):

Koncentracija serumskog slobodnog tiroksina (fT₄) ili ukupnog tiroksina (T₄) je potrebno održavati u gornjoj polovini raspona normalnih vrednosti.

Tokom prve godine života serumski T₄ treba da bude u rasponu 130,0 – 206,0 nmol/l, a serumski fT₄ u rasponu 18,0 – 30,0 pmol/l

Koncentracija serumskog TSH treba da bude manja od 5,0 mIU/l.

Treba imati na umu da formule hidrolizata soje, kao i pojedini lekovi i suplementi (preparati gvožđa, holestiramin, sukralfat, kalcijum, aluminijum hidroksid), ometaju resorpciju l-tiroksina. Osim toga, izlaganje tableta l-tiroksina toploti smanjuje terapijsko dejstvo leka (7).

Deca sa KH zahtevaju dugogodišnje praćenje i prilagođavanje doze leka uzrastu i telesnoj masi. Kliničku evaluaciju, kao i evaluaciju funkcije štitaste žlezde tokom prve tri godine života je neophodno sprovoditi intenzivnije nego u starijem uzrastu. Američka pedijatrijska akademija preporučuje da monitornig

funkcije tiroideje tokom prvih 6 meseci života bude svakih 1 – 2 meseca, između 6. meseca i 3. godine života svaka 3 – 4 meseca, a potom na 6 – 12 meseci do završetka linearnog rasta (18).

1.8 Reevaluacija funkcije štitaste žlezde

Ponovna procena funkcije štitaste žlezde se sprovodi kada etiologija hipotiroidizma nije poznata.

Kod dece kod koje nije utvrđen poremećaj u embriogenezi štitaste žlezde, odnosno kod kojih je žlezda bila na mestu, posle treće godine života je potrebno uraditi reevaluaciju funkcije štitaste žlezde. Ponovnu procena funkcije je potrebno obaviti i kod novorođenčadi kod kojih je scintigrafskim nalazom otkrivena agenezija štitaste žlezde ili agenezija jednog lobusa (hemiagenezija). Ukoliko majka novorođenčeta sa KH boluje od autoimunske bolesti štitaste žlezde, ako je tokom trudnoće dobijala antitiroidne lekova ili konzimirale so bez joda, nalaz agenezije ili hemitiroidne žlezde treba uzeti sa rezervom, iz razloga što inaktivisuća mutacija TSH receptora ili prisustvo majčinih TRB antitela mogu da blokiraju vezivanje radiofarmaka u štitastoj žlezdi (26).

U tom cilju terapija l-tiroksinom se obustavlja tokom 4 – 6 nedelja i to najranije u uzrastu od tri godine. Ako kod nekog bolesnika postoji mogućnost tranzitorne hipertireotropinemije, prekid terapije se obavlja i posle navršene prve godine života (126). Ukoliko se po prekidu terapije koncentracije TSH i fT4 održavaju u granicama referentnih vrednosti reč je o tranzitornom poremećaju funkcije štitaste žlezde. Međutim, kod novorođenčadi kod koje se po prekidu terapije beleži porast TSH iznad 10 mIJ/l, dok je koncentracija fT4 ispod (<12 pmol/l) ili u granicama referentnih vrednosti, reč je o trajnom obliku KH. Kod trajnog KH supstituciona terapija l-tiroksinom se sprovodi kontinuirano, tokom celog života (18, 25, 26).

2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su bili:

1.) Određivanje kumulativne incidencije i prevalencije kongenitalnog hipotiroidizma na teritoriji Srbije bez pokrajina u periodu od 1983. do 2013. godine.

2.) Analiza kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa kongenitalnim hipotiroidizmom u toku tri decenije skrininga.

3.) Definisanje glavnih kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti.

3. Materijal i metod istraživanja

U skladu sa postavljenim ciljevima rada, istraživanje je izvedeno po tipu retrospektivne studije prevalencije.

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2012. do 2015. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije Odeljenja endokrinologije i Biohemijske laboratorije - odseka za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

Istraživanje je zasnovano na deskriptivnoj analizi podataka dobijenih skriningom novorođenčadi na KH u periodu od januara 1983. do decembra 2013. godine na teritoriji Srbije bez pokrajina.

Skrining programom na teritoriji Srbije bez pokrajina je obuhvaćeno 1.547.122 novorođenčadi, od kojih je KH otkriven kod 434. Na osnovu analize medicinske dokumentacije novorođenčadi kod kojih je u navedenom periodu otkriven KH, utvrđen je oblik KH (trajni, odnosno tranzitorni), a zatim su analizirane kliničke i laboratorijske karakteristike dece sa KH po periodima skrininga i na osnovu oblika KH.

Celokupno vremensko trajanje skrininga od njegovog početka do završetka istraživanja podeljeno je na četiri perioda. Glavni kriterijum za podelu na periode bile su važeće granične koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) na osnovu kojih je otkrivan primarni hipotiroidizam. Tako je period od januara 1983. do decembra 1987. godine, kada je granična vrednost TSH bila 30 mIJ/l označen kao period 1 (P1). Narednih 10 godina, od januara 1988. do decembra 1997. godine, kada je granična vrednost TSH iznosila 15 mIJ/l, označen je kao period 2 (P2). Period 3 (P3) je bio od januara 1998. do decembra 2006. godine i tada je granična vrednost TSH bila 10 mIJ/l, dok je period 4 (P4) bio od januara 2007. do decembra 2013. godine sa graničnom vrednošću TSH od 9 mIJ/l.

3.3. Program skrininga novorođenčadi na kongenitalni hipotiroidizam

U našoj zemlji skrining na primarni kongenitalni hipotiroidizam se bazira na određivanju koncentracije TSH iz uzorka kapilarne krvi koja se uzima u porodilištu između 48. i 72. sata po rođenju.

3.3.1. Metod uzimanja uzorka krvi

Uzorak krvi uzet iz pete novorođenčeta se nakapa na 6 polja kartice filter-papira koja je specijalno napravljena za tu namenu, i koja se suši na sobnoj temperaturi.

Ako je dete rođeno pre vremena i sa telesnom masom manjom od 1500 g, prvi uzorak krvi se uzima kada i kod druge novorođenčadi, a drugi u uzrastu od 15 dana. Ukoliko je reč o blizancima različitog pola, uzimanje uzoraka se vrši u isto vreme kada i kod druge novorođenčadi, dok se kod blizanaca istog pola uzorak krvi uzima još jednom u uzrastu od 15 dana. Ako novorođenče i majka dobijaju antimikrobnu terapiju, prvi uzorak se uzima kada i kod druge novorođenčadi, a drugi 24 h po završetku terapije. U slučaju primene transfuzije krvi, plazme ili potrebe za eksangvinotransfuzijom prvi uzorak krvi se uzima pre, a drugi četiri dana posle intervencije.

Svi uzorci krvi iz porodilišta na teritoriji Srbije bez pokrajina se jednom nedeljno transportuju u Biohemijsku laboratoriju – odsek za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“. Osim primarnog kongenitalnog hipotiroidizma, neonatalni skrining obuhvata i rano otkrivanje metaboličkog oboljenja fenilketonurije.

3.3.2. Promene graničnih vrednosti TSH

Od početka skrining programa pa sve do 1987. godine u cilju određivanja koncentracije TSH primenjen je radioimunološki (RIA) metod pri čemu su korišćeni gotovi reagensi firme „Biodata“. Gornja granica normalnih koncentracija TSH u navedenom periodu je iznosila 30 mIU/l.

U cilju poboljšanja efikasnosti obrade uzoraka početkom 1987. godine uveden je imunofluorometrijski (IFMA) metod uz korišćenje komercijalnih preparata firme „Pharmacia”. U navedenom periodu, od 1988. do 1997. godine, gornja granica normalnih koncentracija TSH je bila 15 mIJ/l.

Od 1997. godine kao jedini laboratorijski metod za određivanje koncentracije neonatalnog TSH koristi se fluoroimunološki (DELFIJA) metod. Granična koncentracija TSH je od 1998. godine spuštena na 10 mIJ/l, a od 2007. godine na 9 mIJ/l.

3.3.3. Postupak u slučaju nalaza povišenog TSH

Po dobijanju rezultata skrining testa, ukoliko je koncentracija TSH iznad granične, medicinske sestre iz Biohemijske laboratorije – odseka za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta, su u obavezi da o rezultatu što pre obaveste porodilište, ili u slučaju da je novorođenče otpušteno kući, porodicu.

U zavisnosti od koncentracije TSH primenjuju se sledeći postupci:

- 1.) ukoliko je koncentracija TSH manja od granične, rezultat se smatra normalnim, tako da nema potrebe za daljim ispitivanjima;
- 2.) koncentracije TSH između granične i 40 mIJ/l zahtevaju ponovno uzimanje uzorka krvi i ponovljeno merenje koncentracije TSH o čemu se obaveštava porodilište. Ukoliko je koncentracija TSH u ponovljenom uzorku manja od granične, rezultat se smatra normalnim i nema potrebe za daljim ispitivanjima;
- 3.) ako je koncentracija TSH ≥ 40 mIJ/l, što ukazuje na verovatno postojanje primarnog KH, novorođenče se odmah hospitalizuje u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“.

U cilju potvrde dijagnoze KH sprovode se dodatna ispitivanja funkcije tiroidne žlezde: određivanje nivoa TSH, T_4 , odnosno fT_4 u serumu, kao i određivanje nivoa tiroidnih antitela. U cilju dijagnostike uzroka primarnog KH koriste se ultrazvučni pregled i scintigrafija štitaste žlezde.

Kod sve novorođene dece kod koje je koncentracija TSH u serumu bila iznad 20 mIJ/l ili kod koje je koncentracija ukupnog tiroksina (T_4), odnosno slobodnog

tiroksina (fT₄) bila ispod granice referentnih vrednosti (<12 pmol/l), odmah je započeta supstitucionna terapija l-tiroksinom u dozi od 10-15 µg/kg telesne mase ili, za doneseno dete, 50 µg tiroksina dnevno u obliku tablete u jednoj dnevnoj dozi.

3.4. Prikupljanje podataka

Podaci o ispitanicima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pomoću upitnika. Upitnikom su prikupljeni sledeći podaci: demografske i antropometrijske karakteristike, podaci iz lične i porodične anamneze, podaci o nivou TSH iz neonatalnog skrininga, kao i rezultati drugih laboratorijskih i radioloških ispitivanja.

3.4.1. Demografski podaci

Demografski podaci o ispitanicima su se odnosili na:

- 1.) Pol;
- 2.) Gestaciona zrelost (izražena u nedeljama). U slučaju da podatak o nedeljama gestacije nedostaje, zrelost ploda je određivana na osnovu termina porođaja (u terminu, pre ili posle termina);
- 3.) Datum rođenja;

3.4.2. Anamnestički podaci

Prikupljeni podaci iz lične i porodične anamneze novorođenčadi sa KH odnosili su se na:

- 1.) Koncepciju (prirodna ili in vitro fertilizacija)
- 2.) Da li je trudnoća bila višeplodna?
- 3.) Komplikacije trudnoće i druge bolesti tokom trudnoće
- 4.) Način porođaja (vaginalni porođaj, carski rez)
- 5.) Apgar skor
- 6.) Podatke o postojanju kongenitalnih anomalija (centralnog nervnog sistema, kardiovaskularnog i drugih sistema)
- 7.) Bolesti štitaste žlezde kod majke pre i tokom trudnoće, kao i podaci o tireosupresivnoj ili supstitucionoj terapiji l-tiroksinom.

3.4.3. Antropometrijski podaci na rođenju

Antropometrijski podaci o ispitanicima su obuhvatali podatke na rođenju na osnovu otpusne liste iz porodilišta:

- 1.) Telesnu masu (TM) na rođenju, izraženu u gramima, prema podacima iz porodilišta.
- 2.) Telesnu dužinu (TD) na rođenju, izraženu u centimetrima, prema podacima iz porodilišta.
- 3.) Obim glave (OG) na rođenju, izražen u centimetrima, prema podacima iz porodilišta.

3.4.4. Laboratorijski podaci

Za svu novorođenčad s otkrivenim KH prikupljeni su podaci o koncentracijama TSH iz skrininga prema gore navedenim metodima u zavisnosti od perioda skrininga (RIA, IFMA, DELFIA).

Osim toga, za svu novorođenčad su prikupljeni podaci o sledećim nalazima:

- 1.) Nivo TSH u serumu iz uzorka venske krvi meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411, Roche), izražen u mIJ/l, sa preciznošću od jedne decimale.
- 2.) Nivo tiroksina (T_4) u serumu iz uzorka venske krvi, meren radioimunološkim metodom (RIA T_4 , INEP), izražen u nmol/l, sa preciznošću od jedne decimale. Nivo T_4 je određivan od početka skrining programa do 2008. godine.
- 3.) Nivo slobodnog tiroksina (fT_4) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u pmol/l, sa preciznošću od jedne decimale. Ova analiza se u Institutu obavlja od 2009. godine, kada je zamenila do tada obavljanu analizu T_4 .
- 4.) Antitela na tireoperoksidazu (anti-TPO At) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u IJ/ml, sa preciznošću od jedne decimale.

- 5.) Tireoglobulinska antitela (Tg-At) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u IJ/ml, sa preciznošću od jedne decimale.

Takođe, kod majki novorođenčadi sa KH prikupljeni su podaci o sledećim nalazima:

- 1.) Nivo TSH u serumu iz uzorka venske krvi meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411, Roche), izražen u mIJ/l, sa preciznošću od jedne decimale.
- 2.) Nivo tiroksina (T₄) u serumu iz uzorka venske krvi, meren radioimunološkim metodom (RIA T₄, INEP), izražen u nmol/l, sa preciznošću od jedne decimale.
- 3.) Nivo slobodnog tiroksina (fT₄) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u pmol/l, sa preciznošću od jedne decimale.
- 4.) Antitela na tireoperoksidazu (anti-TPO At) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u IJ/ml, sa preciznošću od jedne decimale.
- 5.) Tireoglobulinska antitela (Tg-At) u serumu iz uzorka venske krvi, meren metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA Cobas e 411), izražen u IJ/ml, sa preciznošću od jedne decimale.

3.4.5. Radiološka i druga ispitivanja

U cilju potvrde dijagnoze KH kod sve novorođenčadi je sprovedeno radiološko i drugo ispitivanje:

- 1.) Koštana zrelost koja se određuje na osnovu uporednog rentgenskog snimka oba kolena, procenjivana je na osnovu „skora epifiza kolena“
- 2.) Scintigrafija štitaste žlezde pomoću tehnecijum pertehnetata - ^{99m}Tc je sastavni deo dijagnostičkih procedura i jedan od metoda koje su korišćene za utvrđivanje uzroka KH. Scintigrafski nalaz može da ukaže na:
 - a.) atireozu;

- b.) ektopiju;
 - c.) štitastu žlezdu normalne veličine, koja je na mestu;
 - d.) uvećanu štitastu žlezdu, koja je na mestu,
 - e.) hipoplaziju štitaste žlezde;
 - f.) hemiageneziju
- 3.) Kod sve novorođenčadi sluh je procenjivan uz pomoć tranzitorne evocirane otoakustične emisije – TEAOE.

3.4.6. Podaci o terapiji

Kod sve novorođene dece supstitucionu terapiju l-tiroksinom je neophodno započeti odmah po postavljanju dijagnoze KH. Stoga su iz medicinske dokumentacije prikupljeni sledeći podaci:

- 1.) Uzrast u kom je započeta supstitucionna terapija (izražen u danima);
- 2.) Dnevna doza leka ($\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne mase)

3.4.7. Izvedene vrednosti/parametri

Posle prikupljanja osnovnih podataka pristupljeno je izračunavanju sledećih parametara:

- 1.) „Skor epifiza kolena” je parameter koji služi za procenu koštanog sazrevanja, odnosno nedostatka tiroidnih hormona u period pre rođenja i ima izvestan prognostički značaj za mentalni razvoj. Mereni su dijametri distalne femoralne i proksimalne tibijalne epifize levog kolena slikanog frontalno i pravljeno je skorovanje:
 - a.) Odsustvo epifize – skor 0,
 - b.) Epifiza dijametra koji je ≤ 3 mm – skor 1
 - c.) Epifiza dijametra koji je > 3 mm – skor 2

Skor obe epifize se potom sabere i dobija se rezultat koji se kreće od 0 do 4. Dijametar epifize kolena manji ili jednak 3 mm, odnosno skor epifize manji ili jednak 1, podrazumeva da je površina epifize manja ili jednaka $0,07 \text{ mm}^2$.

- 2.) „Apgar skor“ je parametar koji se određuje u porođajnoj sali, neposredno posle rođenja i služi za procenu vitalnost novorođenčeta. U petom minutu po rođenju se određuje srčana frekvencija, procenjuju respiratorni pokreti, tonus mišića, reakcija na kateter i boja kože. Svi ovi parametri se ocenjuju od 0 do 2, ocene se sabiraju i konačan zbir predstavlja Apgar skor.
- a.) Apgar skor 0 – odsustvo vitalnih funkcija
 - b.) Apgar skor od 1 do 4 – teža depresija vitalnih funkcija, pri čemu je život deteta ugrožen.,
 - c.) Apgar skor od 5 do 7 – manji stepen depresije vitalnih funkcija
 - d.) Apgar skor od 8 do 10 – dobre vitalne funkcije

3.4.8. Podaci o obliku kongenitalnog hipotiroidizma

Prikupljeni su i podaci o obliku bolesti pri čemu su podeljeni u dve grupe:

- 1.) Trajni oblik KH;
- 2.) Tranzitorni oblik KH;

Kriterijumi za svrstavanje ispitanika u jedan od navedenih oblika KH su obuhvatali sledeće:

- 1.) Novorođenčad kod kojih je scintigrafskim nalazom otkrivena ektopija štitaste žlezde, definitivno su svrstana u grupu sa trajnim oblikom bolesti.
- 2.) Novorođenčad kod kojih je scintigrafskim nalazom otkrivena agenezija ili agenezija jednog lobusa tiroidne žlezde (hemiagenezija), svrstana su u grupu sa trajnim oblikom bolesti. Ukoliko majka novorođenčeta sa KH boluje od autoimunske bolesti štitaste žlezde, ako je tokom trudnoće dobijala antitiroidne lekova ili konzimirale so bez joda, scintigrafski nalaz agenezije ili hemitiroidne žlezde treba uzeti sa rezervom, odnosno moguće da je reč o tranzitornom obliku bolesti.
- 3.) Kod dece kod koje nije utvrđen poremećaj u embriogenezi štitaste žlezde, odnosno kod kojih je žlezda bila na mestu, kod kojih su

tiroidna antitela bila pozitivna, bez potrebe za povećanjem doze l-tiroksina tokom najranijeg detinjstva, posle treće godine života učinjena je reevaluacija funkcije štitaste žlezde. U tom cilju terapija l-tiroksinom je obustavljena tokom 4 do 6 nedelja i to najranije u uzrastu od tri godine. Ako je kod nekog bolesnika postojala mogućnost tranzitorne hipertireotropinemije, prekid terapije je obavljen i posle navršene prve godine života. Ukoliko su se po prekidu terapije u trajanju 4-6 nedelja koncentracije TSH i fT4 održavale u granicama referentnih vrednosti novorođenče je svrstano u grupu sa tranzitornim oblikom bolesti.

- 4.) Kod dece kod koje je po prekidu terapije zabeležen porast TSH iznad 10 mIU/l, kod koje je koncentracija fT4 bila ispod (<12 pmol/l) ili u granicama referentnih vrednosti, svrstana su u grupu sa trajnim oblikom bolesti.

3.5. Statistička analiza podataka

Na osnovu svih prikupljenih i izvedenih podataka formirana je baza podataka u računarskom programu „Microsoft Excel 2007“. Podaci su analizirani metodima deskriptivne i analitičke statistike uz računarski program „SPSS for Windows“.

Statistička analiza je obuhvatila ispitivanje kumulativne incidencije i prevalencije KH na teritoriji Srbije bez pokrajina u periodu od 1985. do 2013. godine. Stopa incidencije je izražena kao broj obolelih od KH u odnosu na ukupan broj živorođene dece u navedenom periodu. Analizirane su kliničke i laboratorijske karakteristike dece sa KH, utvrđeno da li je reč o trajnom ili tranzitornom obliku bolesti, a zatim je izvršeno poređenje novorođenčadi sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti prema demografskim, antropometrijskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima.

Na podatke dobijene istraživanjem primenjeni su metodi statističke analize navedeni u daljem tekstu.

3.5.1. Metodi deskriptivne statistike

Sve varijable su opisane klasičnim deskriptivnim metodima statistike. Nominalne i ordinalne varijable su opisane raspodelom učestalosti njihovih kategorija. Omerne varijable su opisane merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, interval). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički pomoću sektorskog dijagrama, histograma, stubičastog i „boxplot“ dijagrama.

3.5.2. Metodi analitičke statistike

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su parametarski i neparametarski testovi razlike. Od parametarskih testova razlike korišćen je t-test za dva nezavisna uzorka, a od neparametarskih testova korišćeni su:

- 1.) Mann-Whitney U test,
- 2.) Hi-kvadrat test i
- 3.) Test linearne asocijacije za trendove (Linear-by-linear Association test)

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički pomoću stubičastog i „boxplot“ dijagrama. Središnjom horizontalnom linijom u „boxplot“ dijagramu predstavljena je vrednost medijane, pravougaonikom vrednosti između 25. i 75. percentila, horizontalnim linijama vrednosti 10. i 90. percentila, a krugovi, odnosno zvezde predstavljaju vrednosti veće od 2, odnosno 3 standardne devijacije.

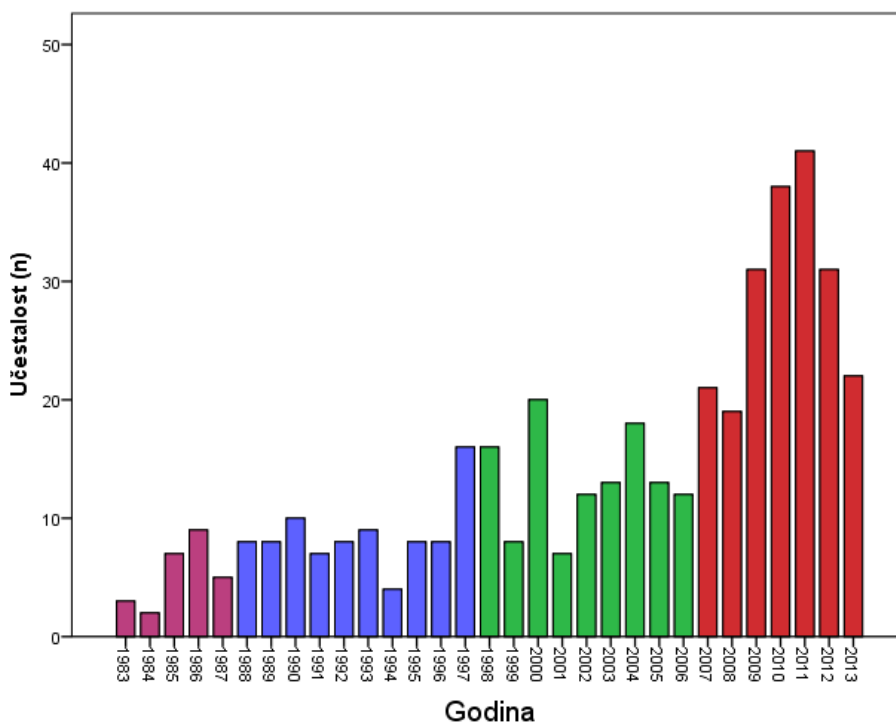
4. Rezultati

U periodu od 1983. do 2013. godine programom skrininga na KH na teritoriji Srbije bez pokrajina obuhvaćeno je 1.547.122 novorođenčeta. Od januara 1983. do decembra 1987. godine (P1) skriningom je obuhvaćeno 154.510 novorođenčadi, s tim što su tokom prve dve godine skriningom obuhvaćena samo porodilišta na teritoriji grada Beograda. Od januara 1988. do decembra 1997. (P2) skriningom je obuhvaćeno 535.206 novorođenčadi, od januara 1998. do decembra 2006. (P3) 490.520, dok je od januara 2007. do decembra 2013. (P4) obuhvaćeno 366.886 novorođenčadi.

Kongenitalni hipotiroidizam je dijagnostikovao kod 434 novorođenčeta: 26 tokom P1, 86 tokom P2, 126 tokom P3 i 196 tokom P4 (Tabela 2 i Grafikon 1).

Tabela 2. Porast učestalost broja novorođenčadi sa KH po periodima skrininga

Period	N	%
P ₁	26	6,0
P ₂	86	19,8
P ₃	119	27,4
P ₄	203	46,8
Ukupno	434	100



Grafikon 1. Porast učestalosti KH tokom 30 godina skrining programa

(Legenda: P1 od 1983. do 1987; P2 od 1988 do 1997; P3 od 1998 do 2006; P4 od 2007. do 2013.)

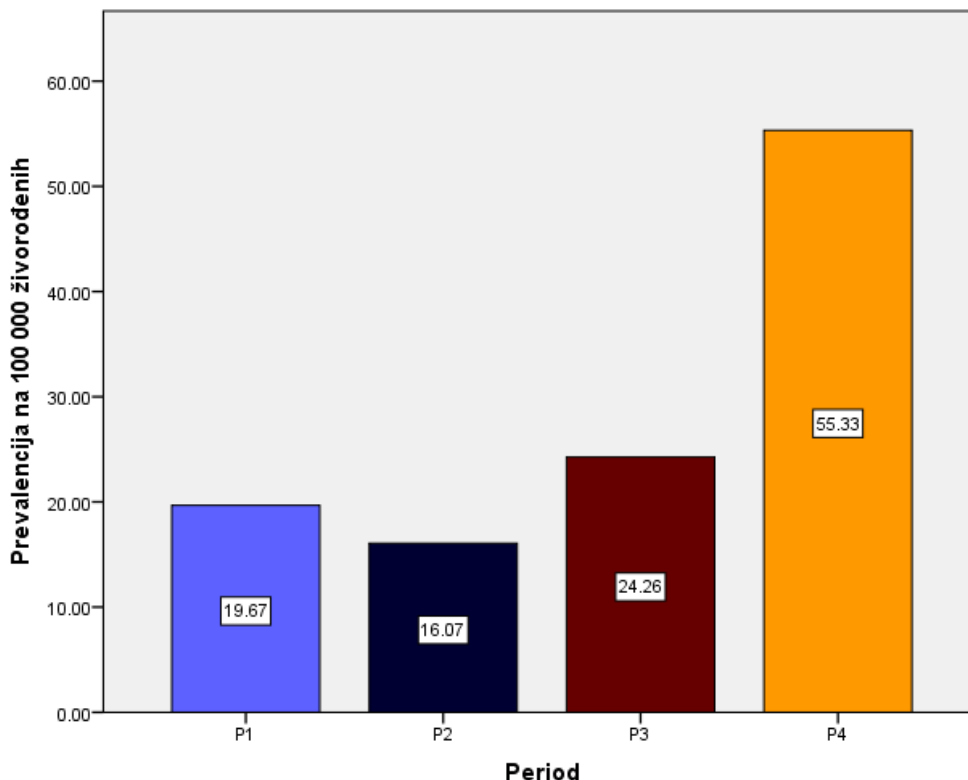
4.1 Kumulativna incidencija i prevalencija KH

U skladu sa prvim ciljem našeg istraživanja pristupili smo izračunavanju kumulativne incidencije i prevalencije KH na teritoriji Srbije bez pokrajina. Iako je skrining program na KH započet 1983. godine, celokupna teritorija Srbije bez pokrajina je obuhvaćena skriningom tek od 1985. godine. Stoga prve dve godine skrininga nisu obuhvaćene za izračunavanje kumulativne incidencije i prevalencije KH.

Kumulativna incidencija KH otkrivenog skrining programom na teritoriji Srbije bez pokrajina u period od 1985. do 2013. godine je iznosila 28,61 na 100.000 živorođene dece (1:3495).

Prevalencija KH je tokom perioda 1 iznosila 19,67 na 100.000 živorođenih (1:5084), 16,07 na 100.000 (1:6223) tokom perioda 2, 24,26 na 100.000 (1:4122) perioda 3, a tokom perioda 4 55,33 na 100.000 živorođene dece (1:1807) (Grafikon

2). Utvrđena je statistički visoko značajna razlika ($X^2 = 96,355$, $df=1$, $p<0,001$) u pogledu porasta prevalencije KH tokom P4, u odnosu na ostale periode skrininga.

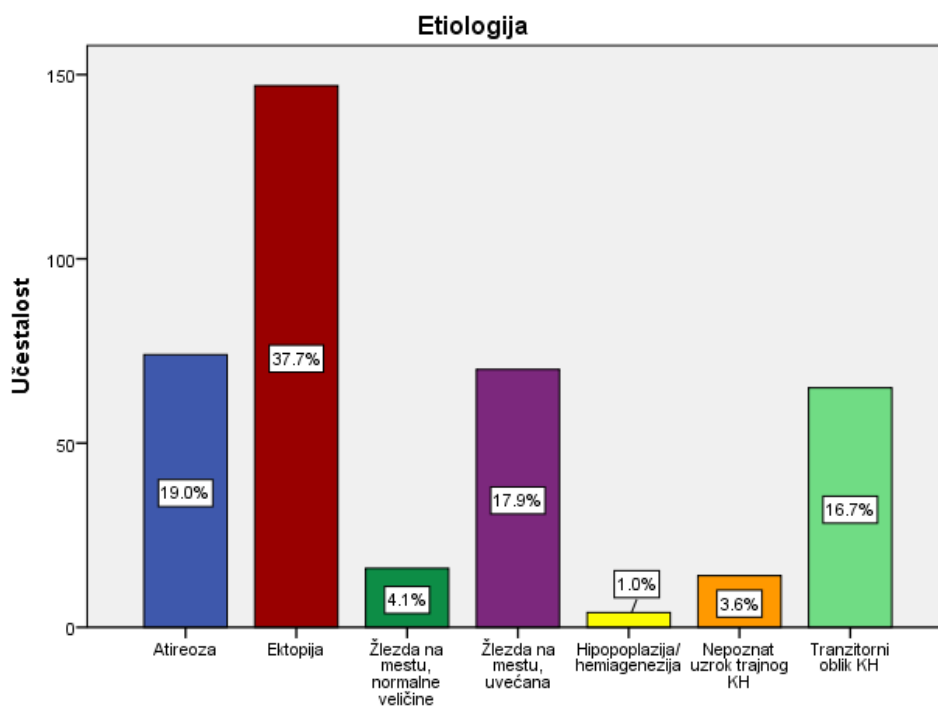


Grafikon 2. Porast prevalencije KH u odnosu na periode skrininga

4.2. Etiologija kongenitalnog hipotiroidizma

Iz medicinske dokumentacije su prikupljeni podaci o laboratorijskim analizama: TSH, T_4 , odnosno fT_4 , kao i scintigrafskom nalazu štitaste žlezde, na osnovu čega je postavljena dijagnoza kongenitalnog hipotiroidizma. Etiologija kongenitalnog hipotiroidizma kod naših ispitanika, pretpostavljena na osnovu scintigrafskog nalaza štitaste žlezde, prikazana je za grafikonu Grafikon 3. Od ukupnog broja naših ispitanika ($n = 390$) ektopiju štitaste žlezde je imalo 37,7% ($n = 147$), atireozu 19,0% ($n = 74$), dok je uvećanu štitastu žlezdu na mestu imalo 17,9% ($n = 70$). U znatno manjem procentu je bio zastupljen nalaz štitaste žlezde normalne veličine i lokalizacije kod 4,1% ($n = 16$) ispitanika, hipoplazija ili

agenzija štitaste žlezde kod 1,0% (n = 4), dok je 3,6% (n = 14) ispitanika imalo hipotiroidizam nepoznatog uzroka. Od ukupnog broja naših ispitanika tranzitorni oblik hipotiroidizma je imalo 16,7% (n = 65) novorođenčadi.



Grafikon 3. Etiologija kongenitalnog hipotiroidizma

Na osnovu rezultata laboratorijskih analiza i podataka iz medicinske dokumentacije ispitanici su podeljeni u dve grupe: 1.) trajni oblik KH i 2.) tranzitorni oblik KH.

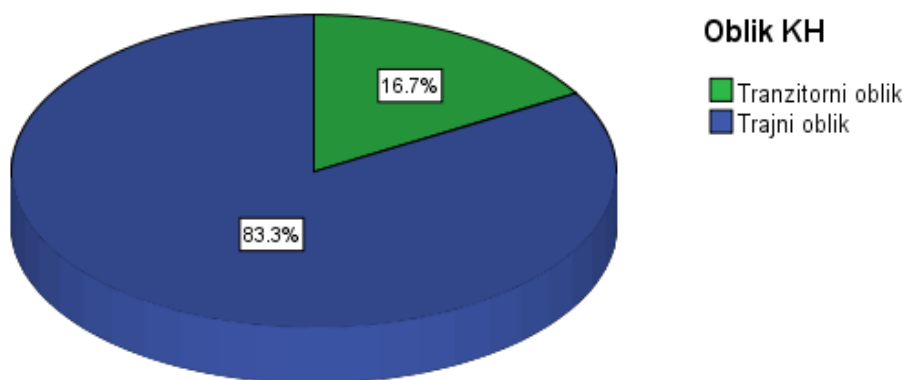
Novorođenčad kod kojih je scintigrafskim nalazom otkrivena ektopija, agenezija ili hemiagenzija štitaste žlezde, svrstana su u grupu sa trajnim oblikom bolesti. Izuzetak su činila novorođenčad čije su majke pre ili tokom trudnoće bolovale od autoimunske bolesti štitaste žlezde, koje su dobijale antitiroidne lekova ili konzimirale so bez joda. U tom slučaju scintigrafski nalaz atireoze ili hemiagenzije štitaste žlezde je posmatran s rezervom, odnosno razmatrana je mogućnost tranzitornog oblika bolesti.

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH ektopiju štitaste žlezde je imalo 37,7% (n = 147), atireozu 19,0% (n = 74), dok je hipoplaziju ili ageneziju štitaste

žlezde imalo 1,0% (n = 4) ispitanika. Kod 42,3% (n = 100) ispitanika nije utvrđena etiologija KH, odnosno štitasta žlezda je bila ne mestu.

Kod dece kod koje nije utvrđen poremećaj u embriogenezi štitaste žlezde, odnosno kod kojih je žlezda bila na mestu, posle treće godine života učinjena je reevaluacija funkcije štitaste žlezde. U tom cilju terapija l-tiroksinom je obustavljena tokom 4 do 6 nedelja i to najranije u uzrastu od tri godine. Ukoliko su se po prekidu terapije koncentracije TSH i fT4 održavale u granicama referentnih vrednosti novorođenče je svrstano u grupu sa tranzitornim oblikom bolesti, a ukoliko je po prekidu terapije zabeležen porast TSH iznad gornje granice referentnih vrednosti uz održavanje ili pad koncentracija fT4 ispod granicama referentnih vrednosti, novorođenčad su svrstana u grupu sa trajnim oblikom bolesti.

Posle reevaluacije funkcije štitaste žlezde ispitanici su definitivno svrstani u grupu sa trajnim oblikom bolesti 83,3% (n = 325) i grupu sa tranzitornim oblikom 16,7% (n = 65) ispitanika (Grafikon 4). Kod 44 ispitanika nije utvrđen oblik bolesti iz razloga što je 28 dece bilo uzrasta mlađeg od 3 godine, a 16 je izgubljeno iz praćenja.

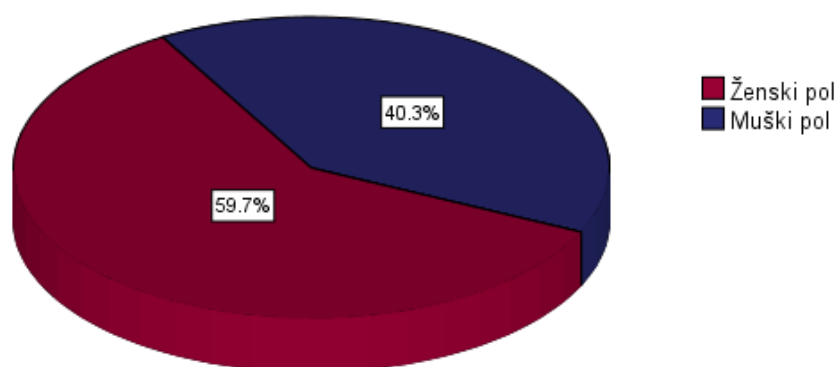


Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema obliku KH

4.3 Demografski podaci

U skladu sa drugim ciljem istraživanja analizirali smo kliničke i laboratorijske karakteristike dece sa KH na teritoriji Srbije bez pokrajina u toku tri decenije skrininga.

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH 59,7% (n = 259) je bilo ženskog, a 40,3% (n = 175) muškog pola (Grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija ispitanika prema polu

Prosečna gestaciona zrelost ploda izražena nedeljama kod novorođenčadi sa KH (n = 287) je iznosila $39,16 \pm 2,34$ (raspon 25-42). U terminu je rođeno 90,9% (n = 361) ispitanika, pre termina 8,1% (n = 32), dok je posle termina rođeno 1% (n = 4) (Tabela 3).

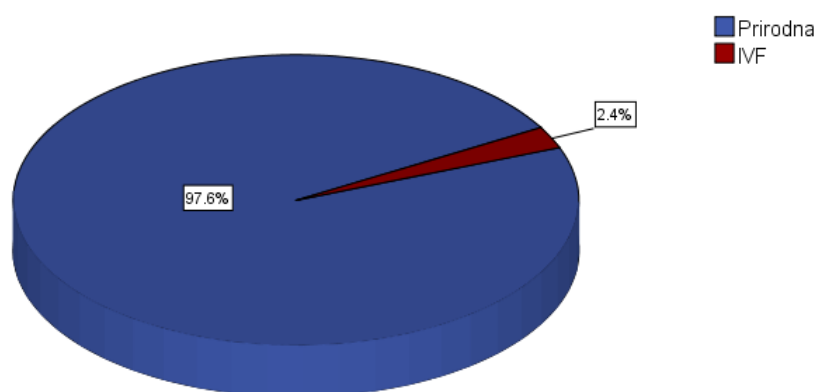
Tabela 3. Gestaciona zrelost ploda (nedelje)

n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
287	39,16	40,0	25,0	42,0	2,34

4.4 Anamnestički podaci

4.4.1 Koncepcija

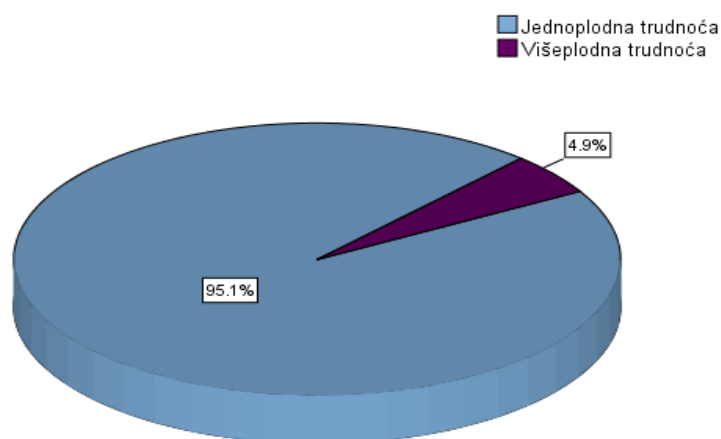
Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH (n = 289), prirodnim putem je začeto 97,6% (n = 282), dok je 2,4% (n = 7) rođeno iz trudnoće začete fertilizacijom in vitro (IVF) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema načinu koncepciji

4.4.2 Broj plodova

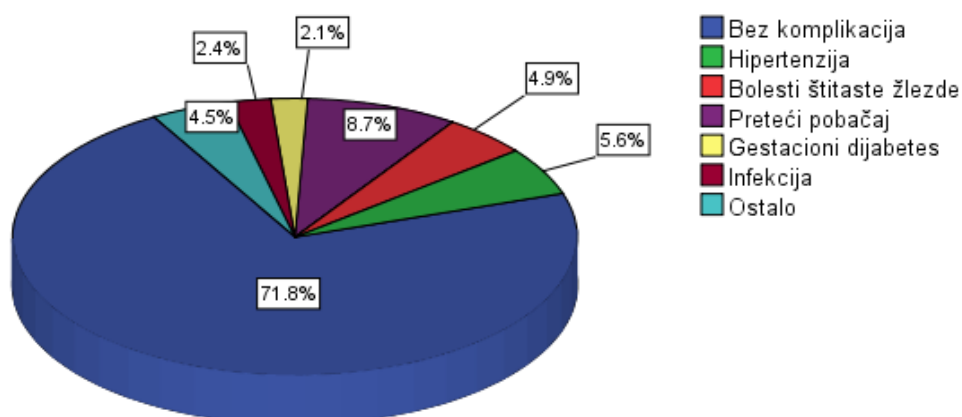
Podaci o broju plodova u trudnoći ukazuju da je od ukupnog broja novorođenčadi sa KH (n = 283), 95,1% (n = 269) rođeno iz jednoplodne, dok je 4,9% (n = 14) rođeno iz blizanačke ili trudnoće iz koje su rođene trojke (Grafikon 7).



Grafikon 7. Distribucija ispitanika prema broju plodova u trudnoći

4.4.3 Komplikacije u trudnoći

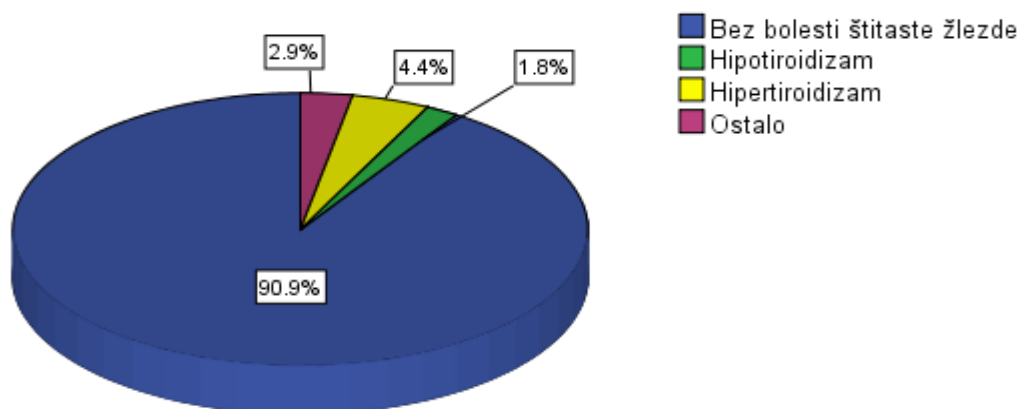
Komplikacije tokom trudnoće je imalo 28,7% (n = 83) majki novorođenčadi sa KH. Preteći pobačaj je imalo 8,7% (n = 25), arterijsku hipertenziju 5,6% (n = 16), bolesti štitaste žlezde 4,9% (n = 16), urinarnu i druge infekcije 2,4% (n = 7), a gestacioni dijabetes 2,1% (n = 6) trudnica. Većina, od ukupnog broja trudnica (n = 289) je bilo zdrava, odnosno 71,8% (n = 206) nije imalo nikakve komplikacije tokom trudnoće (Grafikon 8).



Grafikon 8. Učestalost komplikacija tokom trudnoće kod majki novorođenčadi sa KH

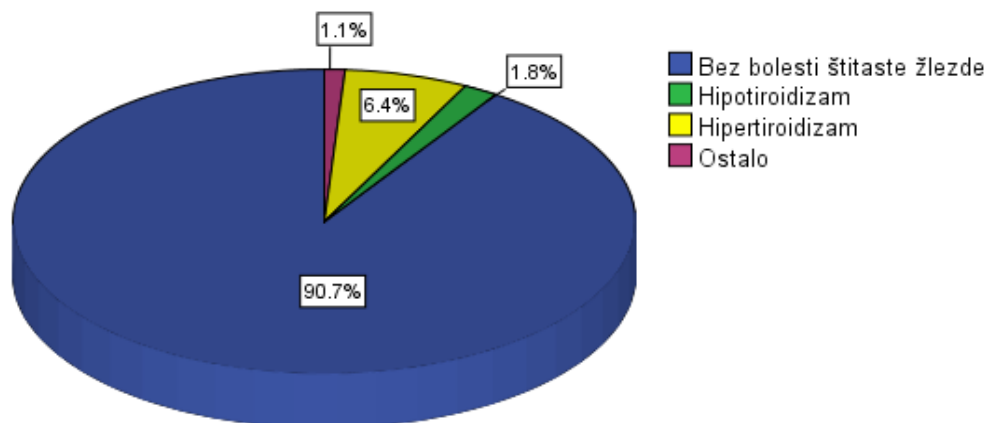
4.4.4 Bolesti štitaste žlezde kod majke i terapija

Posebno su analizirane bolesti štitaste žlezde kod majki novorođenčadi sa KH pre i u toku trudnoće. Od ukupnog broja majki ($n = 274$) pre trudnoće od hipertiroidizma je bolovalo 4,4% ($n = 12$), od hipotiroidizma 1,8% ($n = 5$), a od drugih bolesti štitaste žlezde 2,9% ($n = 8$) (Grafikon 9).



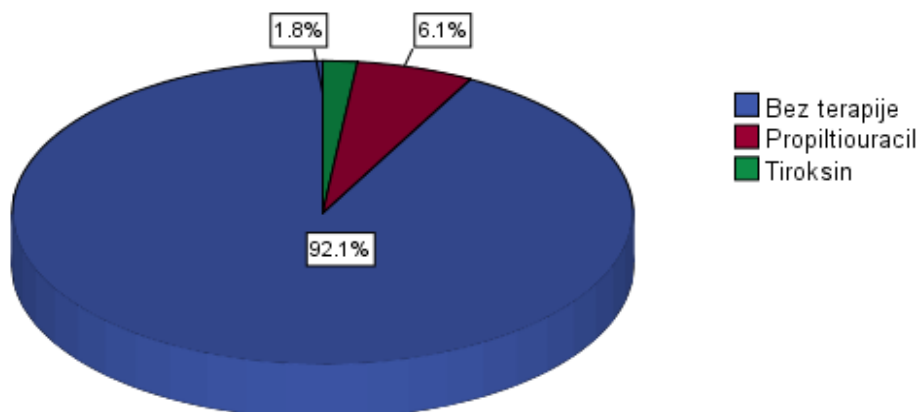
Grafikon 9. Bolesti štitaste žlezde pre trudnoće kod majki novorođenčadi sa KH

U toku trudnoće, od ukupnog broja ($n = 280$) majki, 6,4% ($n = 18$) je bolovalo od hipertiroidizma, 1,8% ($n = 5$) od hipotiroidizma, dok je od drugih bolesti štitaste žlezde bolovalo 1,1% ($n = 3$) žena (Grafikon 10).



Grafikon 10. Bolesti štitaste žlezde u toku trudnoće kod majki novorođenčadi sa KH

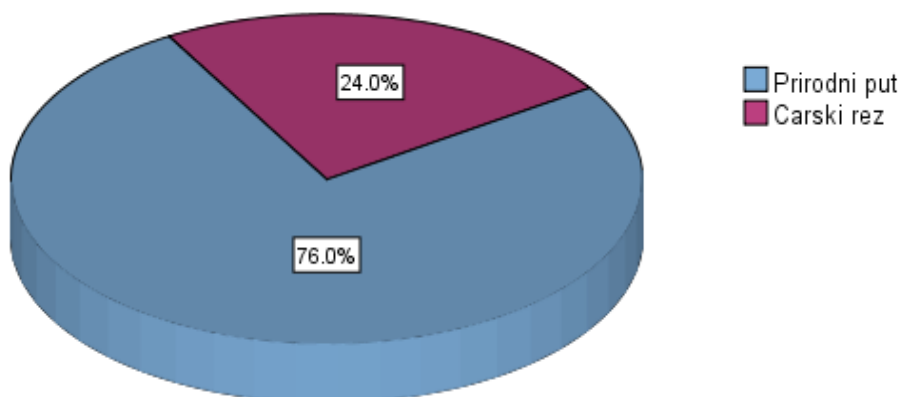
Majke novorođenčadi sa KH kod kojih je pre trudnoće ili toku trudnoće dijagnostikovano hipertiroidizam ili hipotiroidizam dobijale su tireosupresivnu, odnosno supstytucionu terapiju tiroksinom. Od ukupnog broja majki lečenih tiroidnim lekovima u toku trudnoće ($n = 289$), propiltiouracil (PTU) je dobijalo 6,1% ($n = 17$), dok je tiroksin dobijalo 1,8% ($n = 5$) trudnica (Grafikon 11).



Grafikon 11. Primena tiroidnih lekova u toku trudnoće

4.4.5 Način rođenja

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH ($n = 396$) prirodnim putem je rođeno 76,0% ($n = 301$), dok je carskim rezom rođeno 24,0% ($n = 95$) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema načinu rođenja

4.4.6 Kongenitalne anomalije ploda

Anomalije centralnog nervnog sistema (CNS-a) nisu uočene ni kod jednog novorođenčeta. Kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova je imalo 6,2% (n = 18) novorođenčadi, dok je druge kongenitalne anomalije imalo 10,2% (n = 29) ispitanika (Tabela 4).

Tabela 4. Učestalost kongenitalnih anomalija kod dece sa KH

Kongenitalne anomalije	CNS		Srce i veliki krvni sudovi		Ostalo	
	n	%	n	%	n	%
Da	0	0	18	6,2	29	10,2
Ne	281	100	271	93,8	255	89,8
Ukupno	281	100	289	100	284	100

Kada je reč o drugim kongenitalnim anomalijama najzastupljenija je bila deformacija stopala po tipu ekvinovarus i metatarzusvarusa, kod 11 novorođenčadi. Hipospadiju, vezikoreteralni refluks sa dilatacijom pijelokaliksnog sistema i ingvinalnu kilu je imalo troje, dok je kriptorhizam imalo jedno novorođenče. Rascep tvrdog i mekog nepca udruženog s atrezijom anusa imalo je jedno dete, dok je izolovanu atreziju anusa takođe imalo jedno novorođenče.

4.5 Antropometrijski podaci

Prosečna telesna masa na rođenju kod novorođenčadi sa KH je iznosila $3301,23 \pm 648,80$ grama (raspon 660,0-4850,0), telesna dužina $51,38 \pm 3,6$ cm (34,0-59,0), dok je prosečan obim glave bio $34,80 \pm 2,21$ cm (22,5-39,0) (Tabela 5).

Tabela 5. Antropometrijski podaci na rođenju

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TM (g)	391	3301,23	3300,0	660,0	4850,0	648,80
TD (cm)	386	51,38	51,0	34,0	59,0	3,60
OG (cm)	316	34,80	35,0	22,5	39,0	2,21

4.6. Laboratorijski podaci

4.6.1 Nivoi TSH otkriveni u okviru skrininga i laboratorijske analize na prijemu u bolnicu

Prosečna koncentracija TSH otkrivena u okviru skrininga je iznosila $114,80 \pm 80,54$ mIJ/l (9,0-287,0). S obzirom da se tokom vremena menjala metodologija za određivanje TSH u okviru skrininga ovaj parametar nije analiziran, već su na tabeli Tabela 6 prikazane samo prosečne koncentracije.

Tabela 6. Koncentracije TSH otkrivene u okviru skrininga

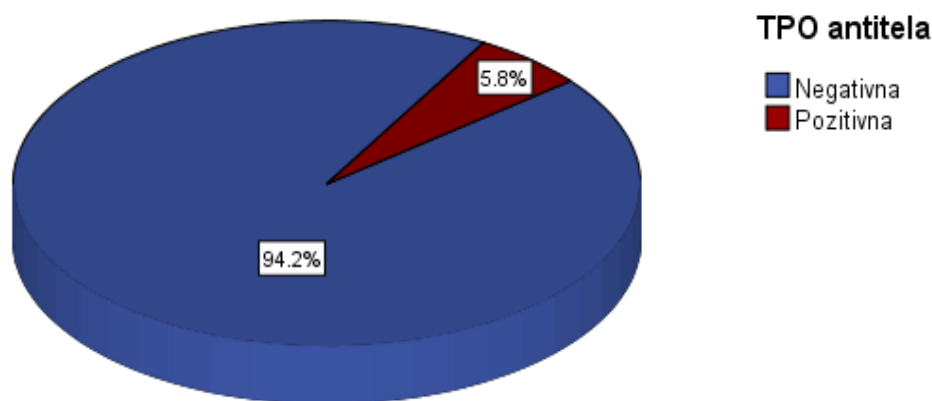
	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TSH (mIJ/l)	417	114,80	100,00	9,00	287,00	80,54

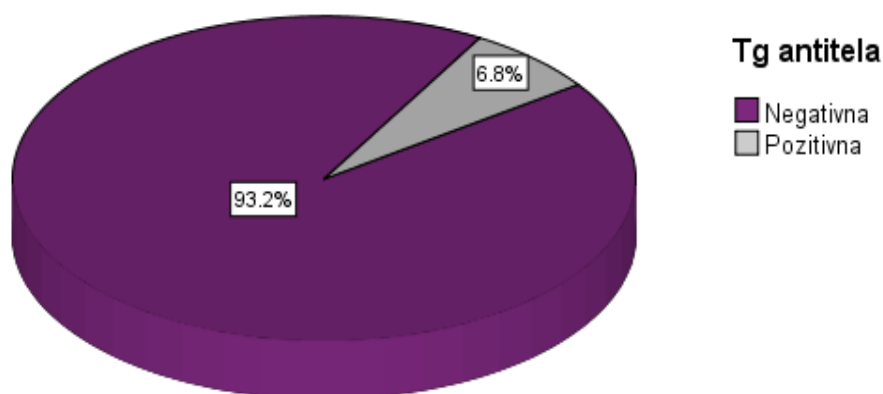
Analizirane su koncentracije hormona štitaste žlezde (TSH, T₄ i fT₄), iz seruma novorođenčadi sa KH uzetog na prijemu u bolnicu. Prosečna koncentracija TSH u serumu je bila $266,15 \pm 226,46$ mIJ/l (0,56 - 1000,0). Prosečna koncentracija T₄ kod naših ispitanika je bila $47,91 \pm 35,91$ nmol/l, (3,0 - 235,0), a fT₄ $8,97 \pm 6,35$ pmol/l (0,3-33,7), što je prikazano na tabeli Tabela 7.

Tabela 7. Koncentracije hormona štitaste žlezde kod novorođenčadi na prijemu

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TSH (mIJ/l)	390	266,15	248,00	0,56	1000,00	226,46
T ₄ (nmol/l)	254	47,91	38,00	3,00	235,00	35,91
fT ₄ (pmol/l)	168	8,97	7,48	0,30	33,70	6,35

Pored funkcije štitaste žlezde, kod novorođenčadi sa KH pri prijemu u bolnicu je uziman uzorak krvi za analizu tiroidnih antitela (anti-TPO At i Tg At). S obzirom da se ove analize od skoro rade u našoj ustanovi, analiza anti-TPO At je urađena samo kod 15,9% (n = 69), dok je analiza Tg antitela urađena kod 20,3% (n = 88) ispitanika. Od ukupnog broja analiziranih novorođenčadi sa KH pozitivna anti TPO At je imalo 5,8% (n = 4), dok je pozitivna Tg At imalo 6,8% (n = 6) (Grafikon 13 i Grafikon 14).

**Grafikon 13. Učestalost pozitivnih TPO antitela kod novorođenčadi na prijemu**



Grafikon 14. Učestalost pozitivnih Tg antitela kod novorođenčadi na prijemu

4.6.2 Funkcija štitaste žlezde kod majki novorođenčadi sa KH

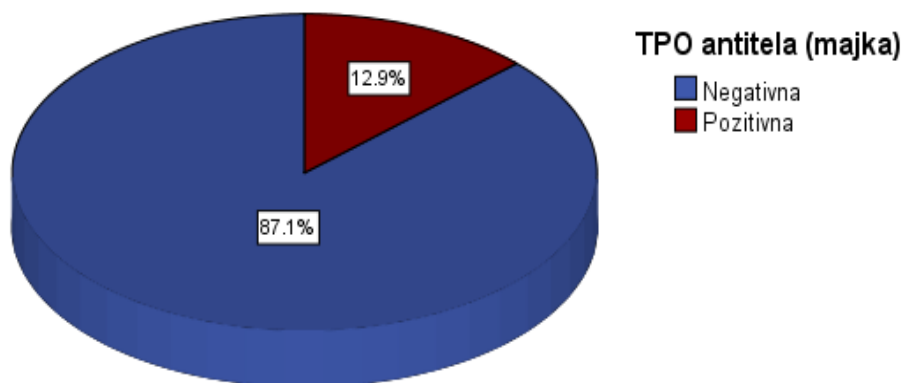
Analizirana je funkcija štitaste žlezde (TSH, T_4 i fT_4) kod majki novorođenčadi sa KH. Prosečna koncentracija TSH u serumu $1,76 \pm 1,80$ mIJ/l, T_4 je bila $128,39 \pm 34,38$ nmol/l, a fT_4 $18,13 \pm 15,12$ pmol/l (Tabela 8).

Tabela 8. Koncentracije hormona štitaste žlezde kod majki novorođenčadi sa KH

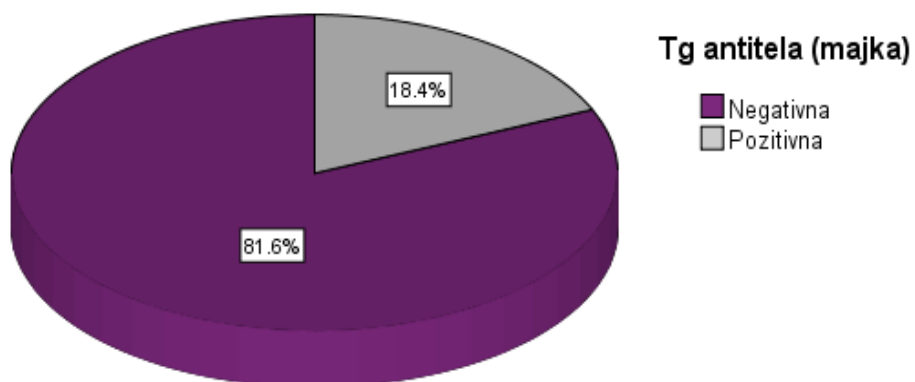
	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TSH (mIJ/l)	212	1,76	1,15	0,01	11,63	1,80
T_4 (nmol/l)	102	128,39	125,50	17,72	221,00	34,38
fT_4 (pmol/l)	108	18,13	15,54	10,90	140,00	15,12

Pored funkcije štitaste žlezde, kod majki novorođenčadi sa KH je uziman uzorak krvi za analizu tiroidnih antitela (anti-TPO At i Tg At). Iz istog razloga navedenog za novorođenčad, analiza anti-TPO At je urađena samo kod 14,3% ($n = 62$), dok je analiza Tg antitela urađena kod 17,5% ($n = 76$) majki. Pozitivna anti

TPO At je imalo 1,8% (n = 8), dok je pozitivna Tg At imalo 3,2% (n = 14) majki novorođenčadi sa KH (Grafikon 15 i Grafikon 16).



Grafikon 15. Učestalost pozitivnih TPO antitela kod majki novorođenčadi sa KH



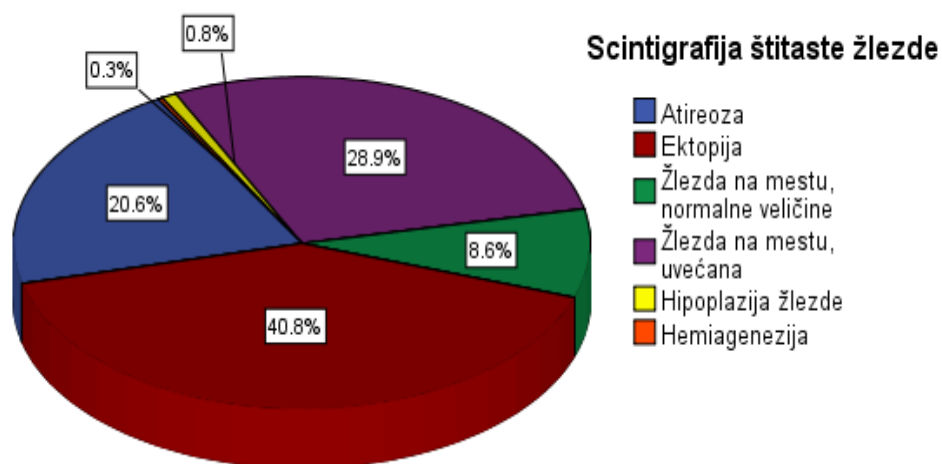
Grafikon 16. Učestalost pozitivnih Tg antitela kod majki novorođenčadi sa KH

4.7. Druga ispitivanja

U cilju potvrde dijagnoze KH kod sve novorođenčadi su sprovedena i druga ispitivanja. Pored rentgenskog snimka kolena, ispitivanje je obuhvatalo scintigrafiju i ultrasonografiju štitaste žlezde, kao i procenu sluha uz pomoć tranzitorne evocirane otoakustične emisije – TEAOE.

Rezultati rentgenskog snimka su prikazani izdvojeno u poglavlju 4.7.

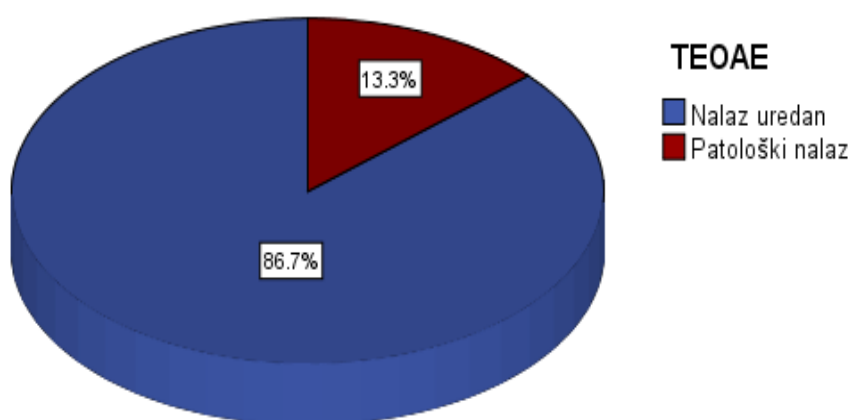
Scintigrafija štitaste žlezde je sastavni deo dijagnostičkih procedura i jedna je od metoda koje su korišćene za utvrđivanje uzroka KH. Scintigrafija štitaste žlezde je urađena kod 82,9% (n = 360) ispitanika. Najvići broj ispitanika, 40,8% (n = 147) je imalo ektopiju tiroideje, sledi nalaz uvećane štitaste žlezde na mestu kod 28,9% (n = 104), a potom nalaz atireoze kod 20,6% (n = 74) ispitanika. Scintigrafski nalaz tiroidne žlezde koja je normalne veličine i na mestu je imalo 8,6% (n = 31), dok je najmanji broj ispitanika 0,8% (n = 3) imalo hipoplaziju, a 0,3% (n = 1) hemiageneziju štitaste žlezde (Grafikon 17).



Grafikon 17. Distribucija ispitanika prema nalazu scintigrafije štitaste žlezde

Kod sve novorođenčadi sa KH je procenjivan sluh uz pomoć tranzitorne evocirane otoakustične emisije – TEOAE. Procena sluha je sprovedena kod 38% (n = 165) ispitanika. Normalan nalaz na TEOAE je imalo 86,7% (n = 143) novorođenčadi (

Grafikon 18). Patološki nalaz je imalo 13,3% (n = 22) ispitanika i to najčešće u vidu jednostranog slabijeg odgovora na TEOAE, što ukazuje na moguće oštećenje sluha.



Grafikon 18. Distribucija ispitanika prema nalazu TEOAE

4.8. Terapija

Kod sve novorođene dece sa KH supsticionu terapiju l-tiroksinom je neophodno započeti odmah po postavljanju dijagnoze. Stoga su iz medicinske dokumentacije prikupljeni i analizirani podaci o uzrastu u kom je započeta supsticiona terapija l-tiroksinom, kao i podaci o dozi leka. Od ukupnog broja ispitanika supsticiona terapija je započeta kod 92,6% (n = 372). Kod 7,4% (n = 62) ispitanika funkcija štitaste žlezde pri prijemu je bila u granicama normale, odnosno bilo je reči o tranzitornoj hipertireotropinemiji, tako da supsticiona terapija l-tiroksinom nije primenjena. Na tabeli Tabela 9. Dan započinjanja terapije

i doza l-tiroksinasu prikazani podaci o danu započinjanja terapije, dnevnoj i ukupnoj dozi leka. Na osnovu prikazanih podataka uočava se da je terapija l-tiroksinom započeta u proseku $19,66 \pm 9,54$ dana života (3,0-69,0), dnevna doza leka je bila $46,68 \pm 8,62 \mu\text{g}$ (12,5-50,0), a ukupna doza $13,94 \pm 3,37 \mu\text{g/kg TM}$ (5,3-37,9).

Tabela 9. Dan započinjanja terapije i doza l-tiroksina

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Početak terapije (dan)	361	19,66	17,0	3,0	69,0	9,54
l-tiroksin ($\mu\text{g/dan}$)	377	46,68	50,00	12,5	50,0	8,62
l-tiroksin ($\mu\text{g/kg TM}$)	354	13,94	13,77	5,3	37,9	3,37

4.9. Izvedene vrednosti/parametri

Posle prikupljanja podataka kako sa rođenja, tako i podataka o radiografskom ispitivanju pristupljeno je izračunavanju parametara.

Apgar skor (AS) u prvim minutima po rođenju ima za cilju procenu kliničkog stanja i postnatalnu adaptaciju novorođenčeta. Kod naših ispitanika ($n = 319$), prosečan AS u 5. minutu po rođenju je bio $8,52 \pm 1,21$ (raspon 1-10) (Tabela 10).

Tabela 10. Apgar skor u 5. minutu po rođenju

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
AS	319	8,52	9	1	10	1,21

„Skor epifiza kolena” je parameter koji služi za procenu koštanog sazrevanja, odnosno nedostatka tiroidnih hormona u periodu pre rođenja i ima izvestan prognostički značaj za mentalni razvoj.

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH podatak o skoru epifize kolena je imalo 40% (n = 174) ispitanika. Maksimalan skor 4 je imalo 50% (n = 87), dok je najniži skor 0 imalo 16,1% (n = 28) ispitanika (Tabela 11).

Tabela 11. Skor epifiza kolena

Skor epifiza kolena	0	1	2	3	4
n	28	7	38	14	87
%	16,1	4,0	21,8	8,0	50,0

4.10. Analiza podataka

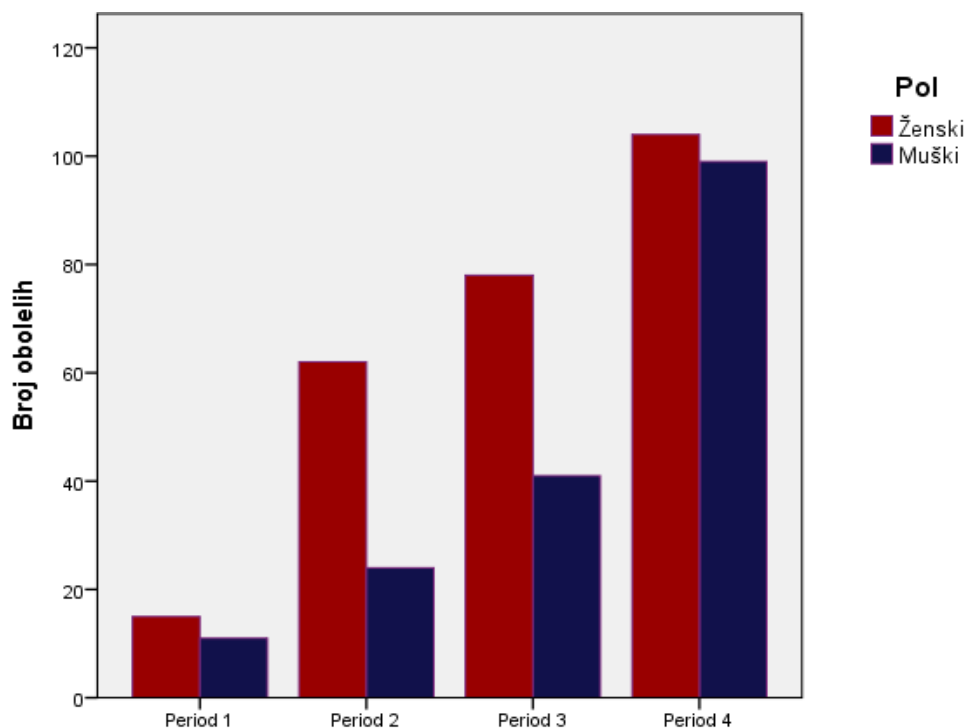
4.10.1 Distribucija ispitanika prema demografskim podacima

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH 59,7% (n = 259) je bilo ženskog, a 40,3% (n = 17) muškog pola. Distribuciji ispitanika sa KH po polu ukazuje na veću učestalost ženske u odnosu na mušku novorođenčad, naročito tokom P2 i P3, što statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($X^2 = 7,764$; $df = 1$; $p = 0,005$) (Tabela 12 i Grafikon 19).

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na periode skrininga

Pol		P1	P2	P3	P4	Ukupno
Ženski	n	15	62	78	104	259
	%	57,7	72,1	65,5	51,2	59,7
Muški	n	11	24	41	99	175
	%	42,3	27,9	34,5	48,8	40,3
Ukupno	n	26	86	119	203	434
	%	100	100	100	100	100,0

($X^2 = 7,764$; $df = 1$; $p = 0,005$)



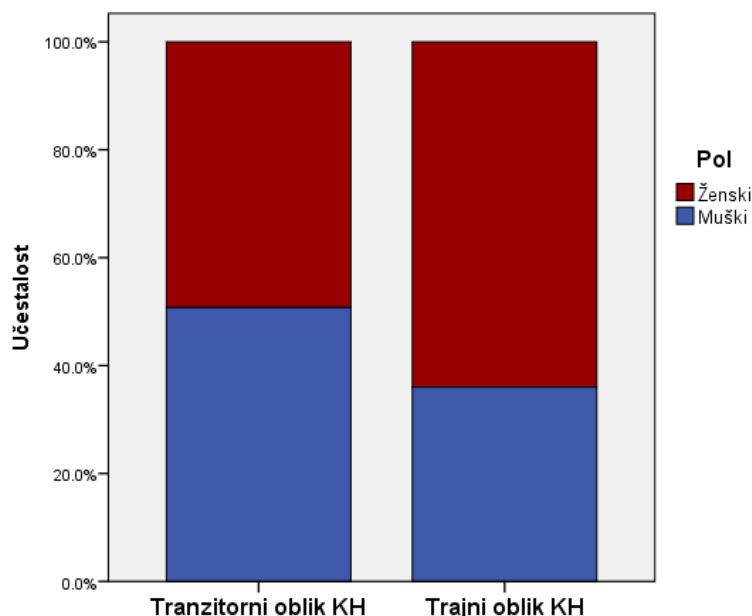
Grafikon 19. Distribucija ispitanika prema polu po periodima skrininga

Kada smo posmatrali distribuciju polova u odnosu na oblik KH uočili smo veću zastupljenost ženske novorođenčadi u grupi sa trajnim oblikom KH, dok je kod tranzitornog oblika odnos muške i ženske dece bio ujednačen, što je statistički značajno ($X^2 = 4,98$; dg = 1; p = 0,026) (Tabela 13 i Grafikon 20)

Tabela 13. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na oblik KH

Pol		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Muški	n	117	33	150
	%	36	50,8	38,5
Ženski	n	208	32	240
	%	64,0	49,2	61,5
Ukupno	n	325	65	390
	%	100	100	100

($X^2 = 4,98$; dg = 1; p = 0,026)



Grafikon 20. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na oblik KH

Na osnovu podataka o terminu porođaja 90,9% (n = 361) ispitanika je rođeno u terminu, 8,1% (n = 32) pre termina, dok je 1% (n = 4) rođeno posle termina. Izvršena je analiza podataka o gestacionoj zrelosti ploda izraženoj u nedeljama prema periodima skrininga i prema obliku KH.

Iako je najveći broj novorođenčadi rođeno u terminu, tokom P4 se uočava veći broj prevremenih rođenja nego u drugim periodima skrininga, što je statistički visoko značajna razlika (Tabela 14).

Tabela 14. Gestaciona zrelost ploda izražena nedeljama po periodima skrininga

Nedelje gestacije	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	24	39,83	40,0	34,0	42,0	1,74
P2	81	39,74	40,0	36,0	42,0	1,01
P3	73	39,46	40,0	35,0	42,0	1,55
P4	109	38,40	40,0	25,0	42,0	3,24
Ukupno	287	39,16	40,0	25,0	42,0	2,34

(p = 0,001)

Kada smo analizirali gestacionu zrelost kod naših ispitanika, uočili smo statistički visoko značajnu razliku između grupe novorođenčadi sa trajnim i tranzitornim oblikom KH ($p = 0,001$), iako je medijana u grupi sa tranzitornim oblikom KH bila 39,0, a u grupi sa trajnim oblikom 40,0. Osim toga, potrebno je naglasiti da kod velikog broja novorođenčadi sa tranzitornim KH nismo imali podatke o nedelji gestacije, što je svakako uticalo na rezultate istraživanja (Tabela 15).

Tabela 15. Gestaciona zrelost prema obliku KH

Oblik KH	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	241	39,47	40,0	27,0	42,0	1,72
Tranzitorni	31	37,50	39,0	25,0	42,0	4,45
Ukupno	272	39,25	40,0	27,0	42,0	2,28

($p = 0,001$)

4.10.2 Distribucija prema načinu koncepcije

Većina novorođenčadi sa KH, odnosno 97,6% ($n = 282$) je začeto prirodnim putem, dok je 2,4% ($n = 7$) rođeno iz trudnoće začete IVF-om. Analizirali smo distribuciju novorođenčadi sa KH prema načinu koncepcije po periodima skrininga i prema obliku KH. Nije uočena statistički značajna razlika ($X^2 = 1,316$; $df = 1$; $p = 0,251$) (Tabela 16) u načinu koncepcije prema periodima skrininga. Podaci o koncepciji za period 1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci za periode 2, 3 i 4.

Tabela 16. Distribucija ispitanika prema koncepciji u odnosu na periode skrininga

Koncepcija		P2	P3	P4	Ukupno
Prirodna	n	8	91	183	282
	%	100	98,9	96,8	97,6
IVF	n	0	1	6	7
	%	0	1,1	3,2	2,4
Ukupno	n	8	92	189	289
	%	100	100	100	100,0

($X^2 = 1,316$; $df = 1$; $p = 0,251$)

Kada smo analizirali razliku u načinu koncepcije kod novorođenčadi sa trajnim u odnosu na tranzitorni oblikom KH, uočili smo statistički visoko značajnu razliku ($X^2 = 10,099$; $df = 1$; $p = 0,001$) u pogledu većeg broja koncepcija uz pomoć IVF-a u grupi dece sa tranzitornim oblikom KH (Tabela 17).

Tabela 17. Distribucija ispitanika prema načinu koncepcije u odnosu oblik KH

Koncepcija		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Prirodna	n	202	53	255
	%	99	91,3	97,3
IVF	n	2	5	7
	%	1,0	8,6	2,7
Ukupno	n	204	58	262
	%	100	100	100

($X^2 = 10,099$; $df = 1$; $p = 0,001$)

4.10.3 Distribucija prema broju plodova

Podaci o broju plodova u trudnoći ukazuju da je 95,1% (n = 269) novorođenčadi sa KH rođeno iz jednoplodne, dok je 4,9% (n = 14) rođeno iz blizanačke ili trudnoće iz koje su rođene trojke. Analizirana je distribucija ispitanika prema broju plodova u trudnoći u odnosu na periode skrininga i u odnosu na oblik KH.

Uočava se statistički značajna razlika između jednoplodnih i višeplodnih trudnoća između perioda skrininga ($X^2 = 4,638$; $df = 1$; $p = 0,035$) sa porastom broja višeplodnih trudnoća u P4 (Tabela 18). Podaci o broju plodova u trudnoći za P1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci P2-P4.

Tabela 18. Distribucija ispitanika prema broju plodova u odnosu na periode skrininga

Broj plodova		P2	P3	P4	Ukupno
Jedan plod	n	8	89	172	269
	%	100	98,9	93	95,1
Višeplodna trudnoća	n	0	1	13	14
	%	0	1,1	7,0	4,9
Ukupno	n	8	90	185	283
	%	100	100	100	100,0

($X^2 = 4,638$; $df = 1$; $p = 0,035$)

Novorođenčad sa KH koja su rođena iz višeplodnih trudnoća su češće imala tranzitorni oblik KH, dok su deca iz trudnoće gde je rođen jedan plod češće imala trajni oblik KH, što je statistički značajna razlika ($X^2 = 9,11$; $df = 1$; $p = 0,003$) (Tabela 19).

Tabela 19. Distribucija ispitanika prema broju plodova u odnosu na oblik KH

Broj plodova		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Jedan plod	n	193	51	244
	%	97,5	87,9	95,3
Blizanci ili trojke	n	5	7	12
	%	2,5	12,1	4,7
Ukupno	n	198	58	256
	%	100	100	100

($X^2 = 9,11$; dg = 1; p = 0,003)

4.10.4 Distribucija prema komplikacijama tokom trudnoće

Komplikacije tokom trudnoće je imalo 28,7% (n = 83) majki novorođenčadi s KH, dok je većina trudnica 71,8% (n = 206) bila zdrava, odnosno nije imalo nikakve komplikacije tokom trudnoće.

Kada je reč o komplikacijama u trudnoći tokom perioda skrininga, učestalost komplikacija u trudnoći se nije statistički značajno razlikovala ($X^2 = 3,716$; df = 1; p = 0,54), što je prikazano u tabeli Tabela 20. Podaci o komplikacijama tokom trudnoće za P1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci P2-P4.

Tabela 20. Učestalost komplikacija tokom trudnoće u odnosu na periode skrininga

Komplikacije tokom trudnoće		P2	P3	P4	Ukupno
Bez komplikacija	n	7	73	126	269
	%	87,5	79,3	66,7	71,8
Hipertenzija majke	n	0	3	13	16
	%	0	3,3	6,9	5,6
Preteći pobačaj	n	1	7	17	25
	%	12,5	7,6	9,0	8,7
Gestacioni dijabetes	n	0	2	4	6
	%	0	2,2	2,1	2,1
Bolesti štitaste žlezde	n	0	0	16	16
	%	0	0	8,1	4,9
Infekcije	n	0	4	3	7
	%	0	4,3	1,6	2,4
Ostalo	n	0	3	10	13
	%	0	3,3	5,6	4,5
Ukupno	n	8	92	189	289
	%	100	100	100	100

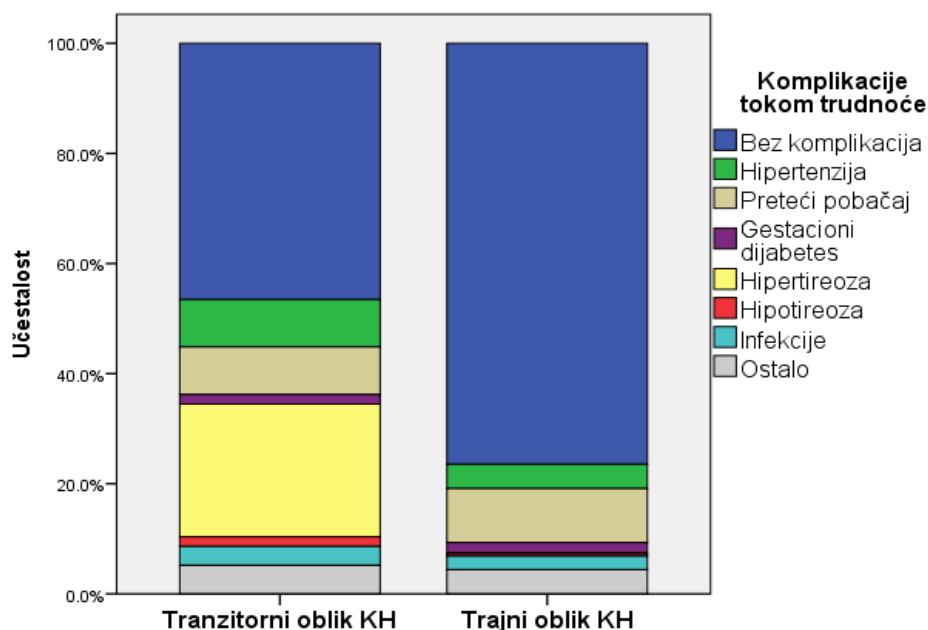
($X^2 = 3,716$; $df = 1$; $p = 0,54$)

Majke novorođenčadi sa tranzitornim oblikom KH su imale veću učestalost hipertenzije i bolesti štitaste žlezde, u odnosu na majke dece sa trajnim oblikom KH, što je statistički visoko značajna razlika ($X^2 = 15,75$; $df = 1$; $p = 0,000$). Posebno se izdvaja veća učestalost hipertireoze majki u grupi dece sa tranzitornim oblikom KH (Tabela 21, Grafikon 21).

Tabela 21. Učestalost komplikacija u toku trudnoće majki u odnosu na oblik KH

Komplikacije tokom trudnoće		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Bez komplikacija	n	156	27	183
	%	76,5	46,6	69,8
Hipertenzija majke	n	9	5	14
	%	4,4	8,6	5,3
Preteći pobačaj	n	20	5	25
	%	9,8	8,6	9,5
Gestacioni dijabetes	n	4	1	5
	%	2,0	1,7	1,9
Hipertireoza	n	0	14	14
	%	0	24,1	5,3
Hipotireoza	n	1	1	2
	%	0,5	1,7	0,8
Infekcija	n	5	2	7
	%	2,5	3,4	2,7
Ostalo	n	9	3	12
	%	4,4	5,2	4,6
Ukupno	n	204	58	262
	%	100	100	100

($X^2 = 15,75$; dg = 1; p = 0,000)



Grafikon 21. Učestalost komplikacija u toku trudnoće u odnosu na oblik KH

4.10.5 Učestalost bolesti štitaste žlezde kod majki i primena tiroidne terapije

Većina, odnosno 90,9% (n = 249) majki pre trudnoće je imalo normalnu funkciju štitaste žlezde, dok je 4,4% (n = 12) bolovalo od hipertiroidizma, 1,8% (n = 5) od hipotiroidizma, a 2,9% (n = 8) od drugih bolesti štitaste žlezde.

Učestalost bolesti štitaste žlezde pre trudnoće kod majki novorođenčadi sa KH se nije značajno razlikovala po periodima skrininga P2-P4, što je prikazano u tabeli Tabela 22 ($X^2 = 0,70$; $df = 1$; $p = 0,791$). Podaci o bolestima štitaste žlezde pre i u toku trudnoće za P1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci P2-P4.

Tabela 22. Bolesti štitaste žlezde pre trudnoće kod majki po periodima

Bolesti štitaste žlezde pre trudnoće		P2	P3	P4	Ukupno
Bez bolesti štitaste žlezde	n	7	79	163	249
	%	87,5	92,9	90,1	90,9
Hipotiroidizam	n	0	2	3	5
	%	0	2,4	1,7	1,8
Hipertiroidizam	n	0	2	10	12
	%	0	2,4	5,5	4,4
Ostalo	n	1	2	5	8
	%	12,5	2,4	2,8	2,9
Ukupno	n	8	85	181	274
	%	100	100	100	100

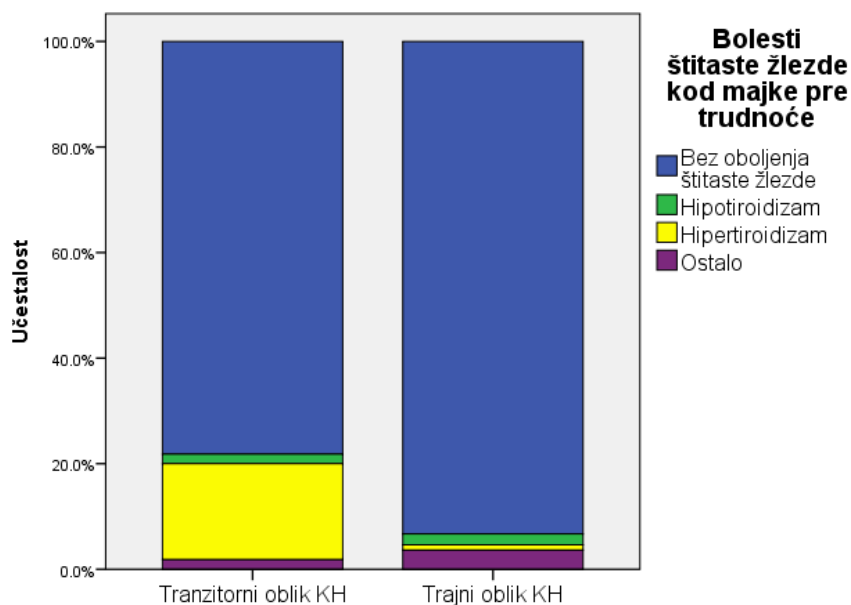
($X^2 = 0,70$; $df = 1$; $p = 0,791$)

Majke novorođenčadi sa tranzitornim KH su pre trudnoće imale veću učestalost hipertireoze, od majki dece sa trajnim KH. Međutim, i pored toga se ne uočava statistički značajna razlika ($X^2=7,69$; $dg=1$; $p=0,006$) između ispitivanih grupa (Tabela 23 i Grafikon 22).

Tabela 23 Učestalost bolesti štitaste žlezde pre trudnoće u odnosu na oblik KH

Bolesti štitaste žlezde pre trudnoće		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Bez bolesti štitaste žlezde	n	181	43	224
	%	93,3	78,2	90,0
Hipertireoza	n	2	10	12
	%	1,0	18,2	4,8
Hipotireoza	n	4	1	5
	%	2,1	1,8	2,0
Ostalo	n	7	1	8
	%	3,6	1,8	3,2
Ukupno	n	194	55	249
	%	100	100	100

($X^2 = 7,69$; dg = 1; p = 0,006)

***Grafikon 22. Učestalost bolesti štitaste žlezde pre trudnoće u odnosu na oblik KH***

Pored učestalosti oboljenja štitaste žlezde pre trudnoće, analizirali smo i promenu učestalosti oboljenja štitaste žlezde kod majki u toku trudnoće. U toku trudnoće, 90,7% (n = 254) majki je imalo normalnu funkciju štitaste žlezde, 6,4% (n = 18) je bolovalo od hipertiroidizma, 1,8% (n = 5) od hipotiroidizma, dok je od drugih bolesti štitaste žlezde bolovalo 1,1% (n = 3) žena.

Iako se tokom perioda P2-P4 povećao broj majki novorođenčadi sa KH koje su u toku trudnoće obolele od hipertiroidizma, nije zabeležena značajnost razlike oboljenja štitaste žlezde tokom vremena ($X^2 = 1,327$; $df = 1$; $p = 0,249$), što je prikazano na tabeli Tabela 24.

Tabela 24. Bolesti štitaste žlezde u toku trudnoće po periodima

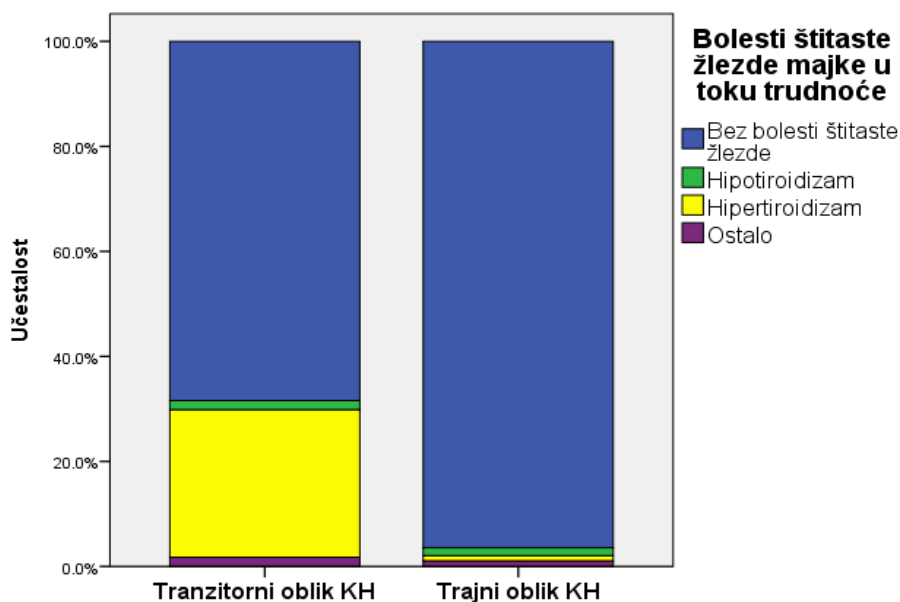
Bolesti štitaste žlezde u toku trudnoće		P2	P3	P4	Ukupno
Bez bolesti štitaste žlezde	n	7	81	166	254
	%	87,5	95,3	88,8	90,7
Hipotiroidizam	n	0	2	3	5
	%	0	2,4	1,6	1,8
Hipertiroidizam	n	0	2	16	18
	%	0	2,4	8,6	6,4
Ostalo	n	1	0	2	3
	%	12,5	0	1,1	1,1
Ukupno	n	8	85	187	280
	%	100	100	100	100

($X^2=1,327$; $df=1$; $p=0,249$)

Kako pre trudnoće, tako i tokom trudnoće, majke dece sa tranzitornim KH su češće obolevale od hipertireoze od majki dece sa trajnim KH, s tim što je u ovom slučaju razlika visoko statistički značajna ($X^2 = 38,25$; $df = 1$; $p = 0,000$) (Tabela 25 i Grafikon 23).

Tabela 25. Učestalost bolesti štitaste žlezde u toku trudnoće u odnosu na oblik***KH***

Bolesti štitaste žlezde u toku trudnoće		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Bez bolesti štitaste žlezde	n	190	39	229
	%	96,4	68,4	90,2
Hipertiroidizam	n	2	16	18
	%	1,0	28,1	7,1
Hipotiroidizam	n	3	1	4
	%	1,5	1,8	1,6
Ostalo	n	2	1	3
	%	1,0	1,8	1,2
Ukupno	n	197	57	254
	%	100	100	100

 $(X^2 = 38,25; dg = 1; p = 0,000)$ ***Grafikon 23. Učestalost bolesti štitaste žlezde majke u toku trudnoće u odnosu na oblik KH***

Analizirana je učestalost primene tiroidnih lekova u toku trudnoće u odnosu na periode skrininga i oblike KH. Primena tiroidnih lekova u toku trudnoće kod majki novorođenčadi sa KH se nije značajno razlikovala po periodima skrininga (P2-P4), iako je zabeležen porast broja majki koje su u toku P4 koristile PTU ($X^2 = 2,377$; $df = 1$; $p = 0,123$), što je prikazano na tabeli Tabela 26. Podaci o primeni tiroidnih lekova u toku trudnoće za P1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci P2-P4.

Tabela 26. Učestalost primene tiroidnih lekova u toku trudnoće

Primena tiroidnih lekova		P2	P3	P4	Ukupno
Bez terapije	n	8	83	166	257
	%	100	96,5	89,7	92,1
Propiltiouracil	n	0	1	16	17
	%	0	1,2	8,6	6,1
Tiroksin	n	0	2	13	5
	%	0	2,3	1,6	1,8
Ukupno	n	8	86	185	289
	%	100	100	100	100

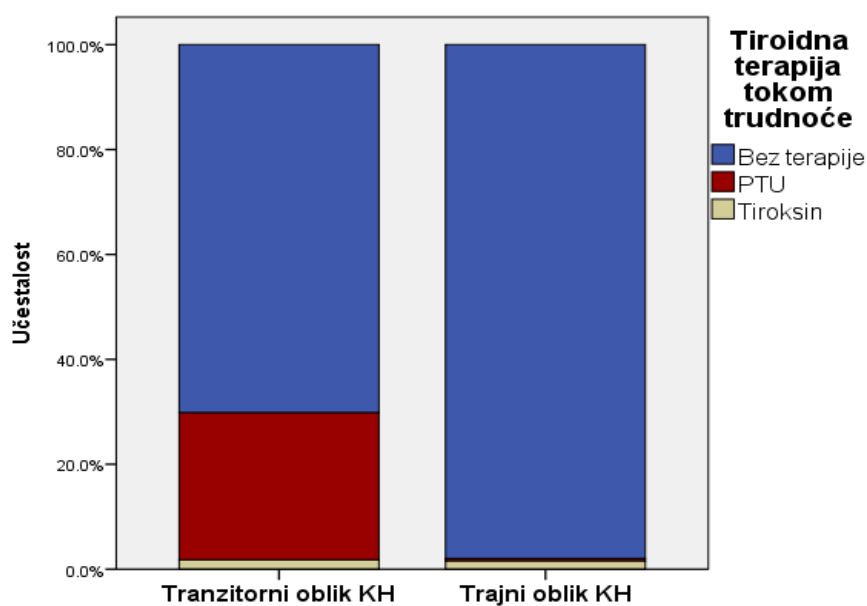
($X^2 = 2,377$; $df = 1$; $p = 0,123$)

Majke novorođenčadi sa tranzitornim oblikom KH su češće koristile propiltiouracil u toku trudnoće od majki dece sa trajnim oblikom KH, što je statistički visoko značajna razlika ($X^2 = 28,59$; $df = 1$; $p = 0,000$) (Tabela 27 i Grafikon 24).

Tabela 27. Učestalost primene tiroidnih lekova u toku trudnoće u odnosu na oblik KH

Primena tiroidnih lekova		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Bez terapije	n	192	40	232
	%	98,0	70,2	91,7
PTU	n	1	16	17
	%	0,5	28,1	6,7
Tiroksin	n	3	1	4
	%	1,5	1,8	1,6
Ukupno	n	196	57	253
	%	100	100	100

($X^2 = 28,59$; dg = 1; p = 0,000)



Grafikon 24. Učestalost primene tiroidnih lekova u toku trudnoće u odnosu na oblik KH

4.10.6. Analiza načina rođenja i udruženih kongenitalnih anomalija ploda

Od ukupnog broja novorođenčadi sa KH prirodnim putem je rođeno 76,0%, dok je carskim rezom rođeno 24,0%. Kada je analiziran način rođenja u odnosu na periode skrininga utvrđena je statistički značajna razlika ($X^2 = 5,737$; $df = 1$; $p = 0,017$) u pogledu većeg broja porođaja carskim rezom u tokom P4 perioda u odnosu na ostale periode skrininga (Tabela 28).

Tabela 28. Distribucija prema načinu rođenja u odnosu na periode skrininga

Način rođenja		P1	P2	P3	P4	Ukupno
Prirodni put	n	20	65	84	132	301
	%	83,3	80,2	83,2	69,5	76
Carski rez	n	4	16	17	58	95
	%	16,7	19,8	16,8	30,5	24
Ukupno	n	24	81	101	190	396
	%	100	100	100	100	100,0

($X^2 = 5,737$; $df = 1$; $p = 0,017$)

Osim toga, uočili smo da su se novorođenčad sa trajnim i sa tranzitornim oblikom KH češće rađala prirodnim putem, nego carskim rezom, što je statistički značajna razlika ($X^2 = 4,74$; $dg = 1$; $p = 0,030$) (Tabela 29).

Tabela 29 Distribucija ispitanika prema načinu rođenja u odnosu na oblik KH

Način rođenja		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Prirodni put	n	244	38	282
	%	78,7	65,5	76,6
Carski rez	n	66	20	86
	%	21,3	34,5	23,4
Ukupno	n	282	58	368
	%	100	100	100

($X^2 = 4,74$; $dg = 1$; $p = 0,030$)

Kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova je imalo 6,2% (n = 18) naših ispitanika, dok je druge kongenitalne anomalije imalo 10,2% (n = 29). Kongenitalne anomalije CNS-a nije imalo ni jedno novorođenče sa KH. Podaci o kongenitalnim anomalijama srca i velikih krvnih sudova, kao i drugih kongenitalnih anomalija za period 1 nedostaju, tako da su prikazani samo podaci za periode 2 - 4.

Tokom P2 zabeležen je veći broj kongenitalnih anomalija srca i velikih krvnih sudova u odnosu na P3 i P4, što ukazuje na statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa ($X^2 = 6,351$; $df = 2$; $p = 0,042$) (Tabela 30).

Tabela 30. Učestalost kong. anomalija srca i velikih krvnih sudova u odnosu na periode skrininga

Kong. anomalije srca		P2	P3	P4	Ukupno
Da	n	2	3	13	18
	%	25,0	3,3	6,9	6,2
Ne	n	6	89	176	271
	%	75,0	96,7	93,1	93,8
Ukupno	n	8	92	189	289
	%	100	100	100	100,0

($X^2 = 6,351$; $df = 2$; $p = 0,042$)

Učestalost udruženih kongenitalnih anomalija srca i velikih krvnih sudova kod ispitanika sa trajnim i tranzitornim oblikom KH je bila podjednaka, tako da nije uočena značajnost razlike ($X^2 = 0,002$; $df = 1$; $p = 0,963$), između ispitivanih grupa (Tabela 31).

Tabela 31. Učestalost kong. anomalija srca i velikih krvnih sudova u odnosu na oblik KH

Kong. anomalije srca		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Da	n	11	3	14
	%	5,4	5,3	5,4
Ne	n	192	54	246
	%	94,6	94,7	94,6
Ukupno	n	203	57	260
	%	100	100	100

($X^2 = 0,002$; dg = 1; p = 0,963)

Kada je reč o drugim kongenitalnim anomalijama kod novorođenčadi sa KH, nije zabeležena značajna razlika između P2-P4 ($X^2 = 0,245$; df = 2; p = 0,885), što je prikazano na tabeli Tabela 32.

Tabela 32. Učestalost drugih kongenitalnih anomalija u odnosu na periode skrininga

Druge kong. anomalije		P2	P3	P4	Ukupno
Da	n	1	10	18	29
	%	14,3	11,0	9,7	10,2
Ne	n	6	81	168	255
	%	85,7	89,0	90,3	89,8
Ukupno	n	7	91	186	284
	%	100	100	100	100,0

($X^2 = 0,245$; df = 2; p = 0,885)

Analizirali smo i udruženost drugih kongenitalnih anomalija kod dece sa trajnim i tranzitornim oblikom KH. Nije uočena statistički značajna razlika ($X^2 = 1,04$; dg = 1; p = 0,309) u vezi udruženosti drugih kongenitalnih anomalija kod ispitivanih grupa (Tabela 33).

Tabela 33. Učestalost drugih kong. anomalija u odnosu na oblik KH

Druge kong. anomalije		Trajni oblik	Tranzitorni oblik	Ukupno
Da	n	11	8	27
	%	9,5	14,3	10,6
Ne	n	192	48	228
	%	90,5	85,7	89,4
Ukupno	n	203	56	255
	%	100	100	100

($X^2 = 1,04$; dg = 1; p = 0,309)

4.10.7 Analiza antropometrijskih parametra

U skladu sa drugim ciljem istraživanja analizirane su kliničke i laboratorijske karakteristike naših ispitanika.

Prosečna telesna masa u P4 periodu je bila $3197,02 \pm 648,8$, dok je u P3 periodu bila $3419,0 \pm 587,92$ grama. Nije zabeležena značajna razlika između telesnih masa na rođenju tokom perioda skrininga (p = 0,078), što je prikazano na tabeli Tabela 34.

Tabela 34. Telesna masa na rođenju prema periodima skrininga

TM (g)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	24	3355,83	3400,0	2150,0	4500,0	582,62
P2	79	3383,54	3350,0	1900,0	4450,0	526,83
P3	100	3419,00	3400,0	2040,0	4850,0	587,92
P4	188	3197,02	3275,0	660,0	4750,0	718,20
Ukupno	391	3301,23	3300,0	660,0	4850,0	648,80

(p = 0,078)

Prosečna telesna masa na rođenju u grupi ispitanika sa trajnim oblikom KH je bila $3355,41 \pm 557,06$, dok je u grupi s tranzitornim oblikom iznosila $3139,83 \pm 864,73$ grama. Nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,075$) između telesnih masa na rođenju prema obliku KH (Tabela 35).

Tabela 35. Telesna masa na rođenju u odnosu na oblik KH

TM (g)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	305	3355,41	3350,0	1150,0	4850,0	557,06
Tranzitorni	58	3139,83	3150,0	660,0	4750,0	864,73
Ukupno	363	3320,96	3310,0	660,0	4850,0	633,80

($p = 0,075$)

Prosečna telesna dužina na rođenju tokom P4 perioda je bila $51,07 \pm 4,12$, dok je tokom P3 perioda iznosila $51,72 \pm 3,35$ cm. Telesne dužine na rođenju se nisu značajno razlikovale kod ispitanika tokom sva četiri perioda skrininga ($p = 0,952$), što je prikazano na tTabela 36.

Tabela 36. Telesna dužina na rođenju prema periodima skrininga

TD (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	23	51,44	51,0	43,0	57,0	3,68
P2	81	51,67	51,0	46,0	56,0	2,43
P3	97	51,72	51,0	40,0	59,0	3,35
P4	185	51,07	52,0	34,0	59,0	4,12
Ukupno	386	51,38	51,0	34,0	59,0	3,60

($p = 0,952$)

Prosečna telesna dužina na rođenju u grupi ispitanika sa trajnim oblikom KH je bila $51,65 \pm 3,17$, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom iznosila $50,65 \pm 4,80$ cm, što nije statistički značajna razlika (Tabela 37).

Tabela 37. Telesna dužina na rođenju u odnosu na oblik KH

TD (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	301	51,65	51,00	36,00	59,00	3,17
Tranzitorni	57	50,65	52,00	34,00	59,00	4,80
Ukupno	358	51,49	51,50	34,00	59,00	3,49

(p = 0,542)

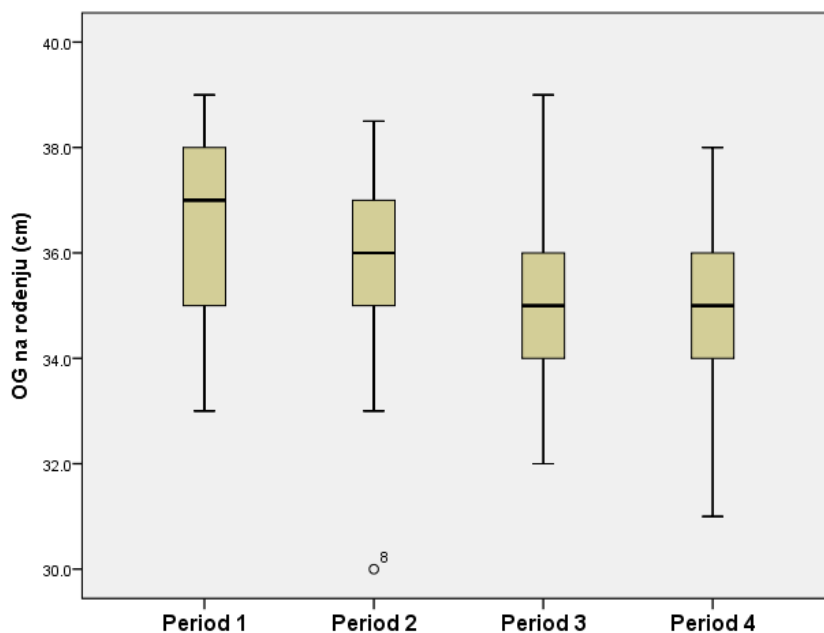
S obzirom da je većina novorođenčadi rođeno u terminu, analiziran je obim glave na rođenju samo kod terminske novorođenčadi.

Srednja vrednost obima glave je iznosila $35,40 \pm 1,58$ cm; u P4, je bila $34,88 \pm 1,45$, dok je u P1 bila $36,49 \pm 1,86$ cm. Ispitanici u P4 su imali manji obim glave u odnosu na ispitanike u preostala tri perioda, što je statistički visoko značajna razlika (p = 0,000) (Tabela 38, Grafikon 25).

Tabela 38. Obim glave na rođenju kod terminske novorođenčadi prema periodima skrininga

OG (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	18	36,49	37,00	33,00	39,0	1,86
P2	64	35,81	36,00	30,00	38,50	1,41
P3	33	35,21	35,00	32,00	39,00	1,58
P4	76	34,88	35,00	31,00	38,00	1,45
Ukupno	191	35,40	35,00	30,00	39,00	1,58

(p=0,000)



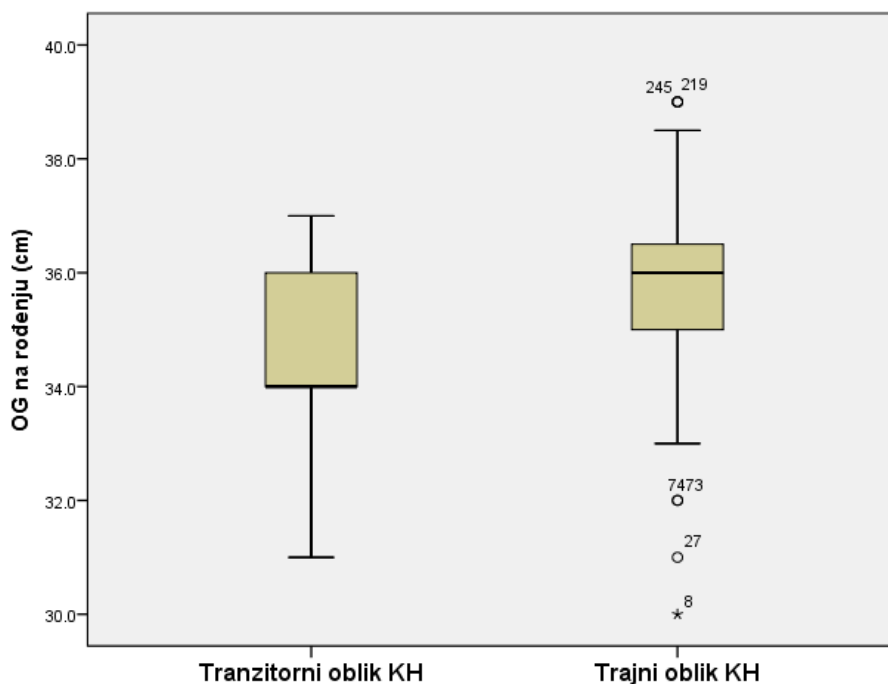
Grafikon 25. Obim glave na rođenju prema periodima skrininga

Prosečan obim glave na rođenju u grupi ispitanika sa trajnim oblikom KH je bio $35,51 \pm 1,60$, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom iznosio $34,62 \pm 1,56$ cm. Utvrđena je statistički značajna razlika ($p = 0,018$) između obima glave sa trajnim u odnosu na obim glave sa tranzitornim oblikom hipotiroidizma (Tabela 39 i Grafikon 26).

Tabela 39. Obim glave na rođenju u odnosu na oblik KH

OG (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	161	35,51	36,00	30,00	39,00	1,60
Tranzitorni	21	34,62	34,00	31,00	37,00	1,56
Ukupno	182	35,41	35,25	30,00	39,00	1,62

($p = 0,018$)



Grafikon 26. Obim glave na rođenju prema obliku KH

4.10.8 Analiza funkcije štitaste žlezde

Analizirali smo koncentracije hormona štitaste žlezde na prijemu, prema periodima skrininga i obliku KH.

Prosečna koncentracija TSH na prijemu izmjerena u serumu je iznosila $266,15 \pm 226,46$ mIJ/l (0,56-1000,0). Kada smo analizirali koncentracije TSH na prijemu prema periodima skrininga uočili smo da je prosečna koncentracija bila najniža u P3 i da je iznosila $199,21 \pm 74,92$ mIJ/l, dok je u P1 bila najviša i bila je $326,93 \pm 306,83$ mIJ/l, ali bez statistički značajne razlike (Tabela 40).

Tabela 40. Koncentracije TSH iz seruma na prijemu prema periodima skrininga

TSH (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	24	203,38	200,00	87,00	390,00	57,55
P2	81	222,28	250,00	60,00	461,0	57,27
P3	96	199,21	250,00	2,30	250,0	74,92
P4	189	326,93	214,40	0,56	1000,00	306,83
Ukupno	390	266,15	248,00	0,56	1000,00	226,46

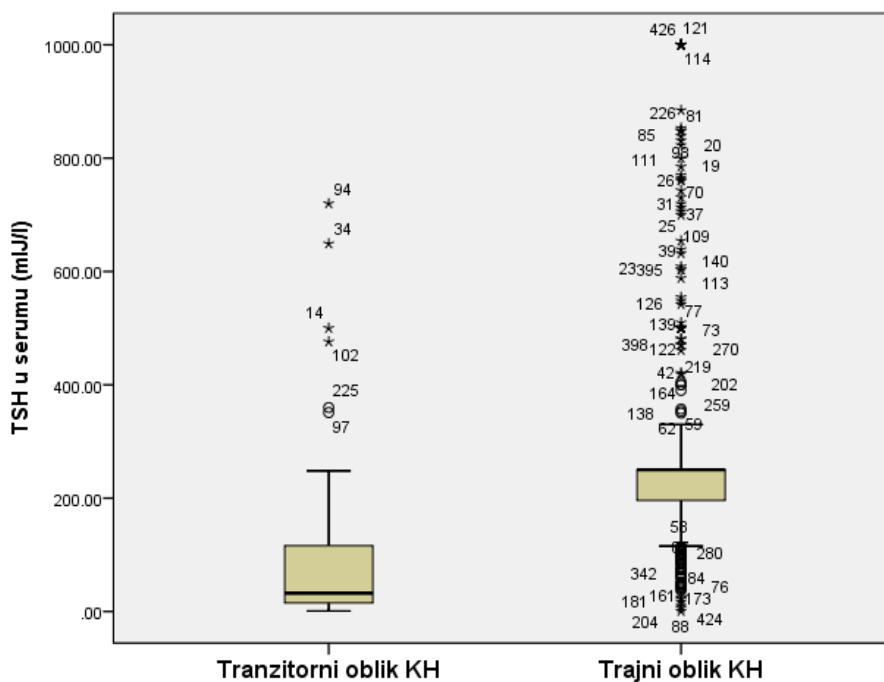
(p = 0,277)

Analizirali smo i koncentracije TSH iz seruma na prijemu prema obliku KH. Uočili smo da je prosečna koncentraciju TSH u grupi dece sa trajnim oblikom KH bila $290,64 \pm 212,73$ mIJ/l, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom bila $104,28 \pm 116,11$ mIJ/l, pri čemu je razlika između grupa statistički visoko značajna razlika (p = 0,000) (Tabela 41 i Grafikon 27).

Tabela 41. Koncentracije TSH iz seruma na prijemu u odnosu na oblik KH

TSH (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	305	290,64	250,00	0,56	1000,00	212,73
Tranzitorni	56	104,28	32,38	0,89	719,90	116,11
Ukupno	361	261,73	250,00	0,56	1000,00	216,10

(p = 0,000)



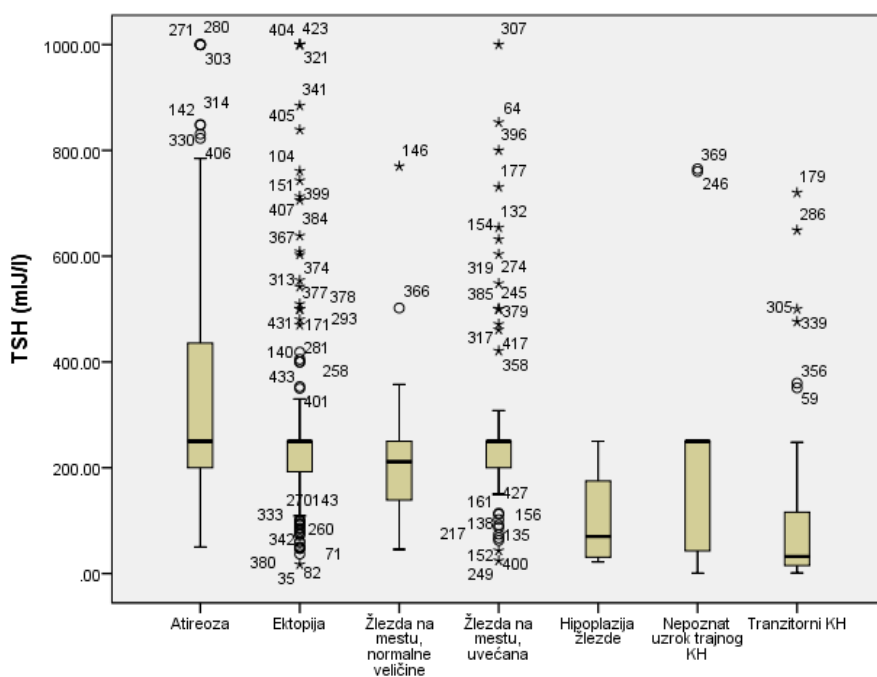
Grafikon 27. Koncentracije TSH u serumu u odnosu na oblik KH

Analizirali koncentracija TSH sa prijema u odnosu na etiologiju KH. Najniže koncentracije TSH su imala novorođenčad sa hipoplazijom štitaste žlezde ($102,95 \pm 103,57$ mIU/l) i sa tranzitornim oblikom KH ($104,28 \pm 160,1$ mIU/l), dok su najviše koncentracije imala deca s atireozom ($347,99 \pm 253,92$ mIU/l), što je statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) (Tabela 42 i Grafikon 28).

Tabela 42. Koncentracije TSH iz seruma na prijemu prema etiologiji KH

TSH (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Atireoza	68	347,99	250,00	50,00	1000,00	253,92
Ektopija	139	276,02	250,00	17,12	1000,00	194,04
Žlezda na mestu normalne veličine	13	254,53	211,30	45,74	770,00	193,45
Žlezda na mestu, uvećana	68	290,32	250,00	24,31	1000,00	194,66
Hipoplazija/Hemiagenezija	4	102,95	70,00	21,80	250,00	103,57
Nepoznati uzrok trajnog KH	13	242,47	250,00	0,56	765,20	255,02
Tranzitorni KH	56	104,28	32,38	0,89	719,90	160,11
Ukupno	361	261,73	250,00	0,56	1000,00	216,10

(p = 0,000)

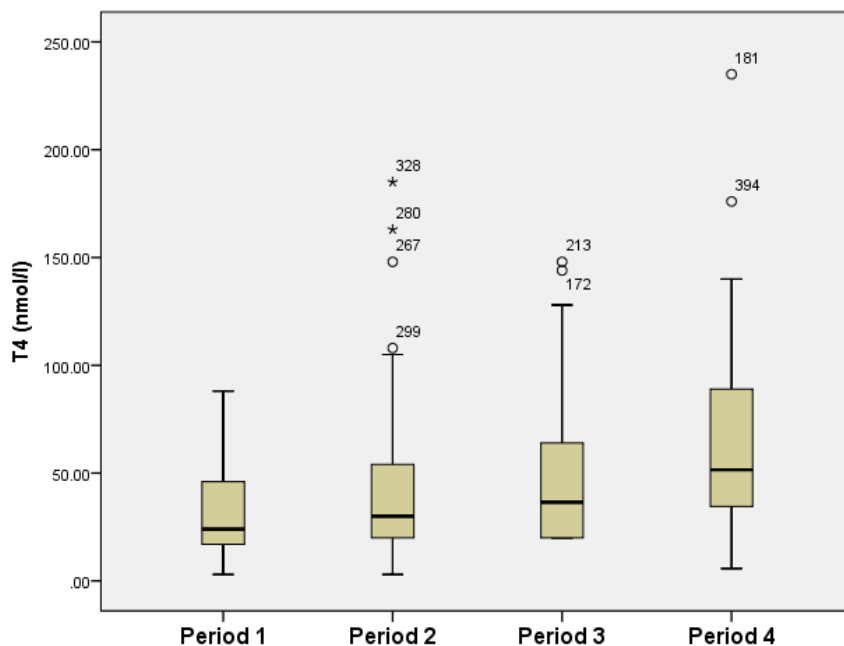
**Grafikon 28. Koncentracije TSH u serumu prema etiologiji KH**

Prosečna koncentracija T₄ pri prijemu je iznosila 47,91 ± 35,91 nmol/l. U P1 je bila 32,71 ± 25,50, dok je u P4 bila 61,27 ± 43,30 nmol/l. Novorođenčad u P4 su imala statistički značajno više koncentracije T₄ (p = 0,002) u odnosu na decu iz ostalih perioda skrininga (Tabela 43, Grafikon 29).

Tabela 43. Koncentracije T₄ pri prijemu prema periodima skrininga

T ₄ (nmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	21	32,71	24,00	3,00	88,00	25,50
P2	79	42,23	30,00	3,00	185,00	35,06
P3	94	47,54	36,50	20,00	148,00	30,85
P4	60	61,27	51,50	5,76	235,00	43,30
Ukupno	254	47,91	38,00	3,00	235,00	35,91

(p = 0,002)



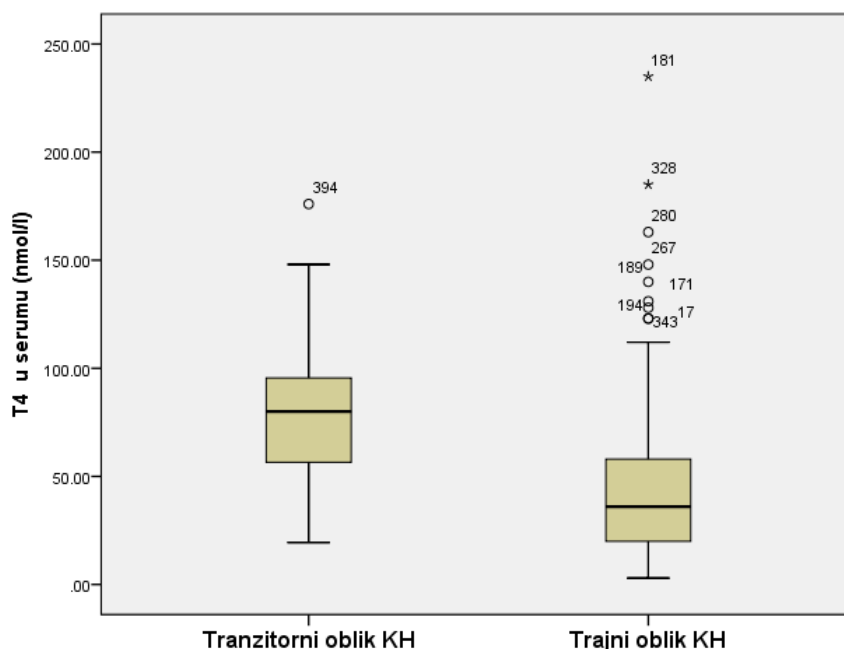
Grafikon 29. Koncentracije T₄ pri prijemu prema periodima skrininga

Prosečna koncentracija T_4 u grupi dece sa trajnim oblikom KH je iznosila $45,64 \pm 34,41$, dok je u grupi sa tranzitornim bila $84,56 \pm 44,14$ nmol/l. Novorođenčad sa tranzitornim oblikom su imala više koncentracije T_4 , u odnosu na grupu dece sa trajnim KH, što je statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) (Tabela 44, Grafikon 30).

Tabela 44. Koncentracije T_4 pri prijemu u odnosu na oblik KH

T_4 (nmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	235	45,64	36,00	3,00	235,00	34,41
Tranzitorni	15	84,56	80,00	19,40	176,00	44,14
Ukupno	250	47,97	38,00	3,00	235,00	36,17

($p = 0,000$)



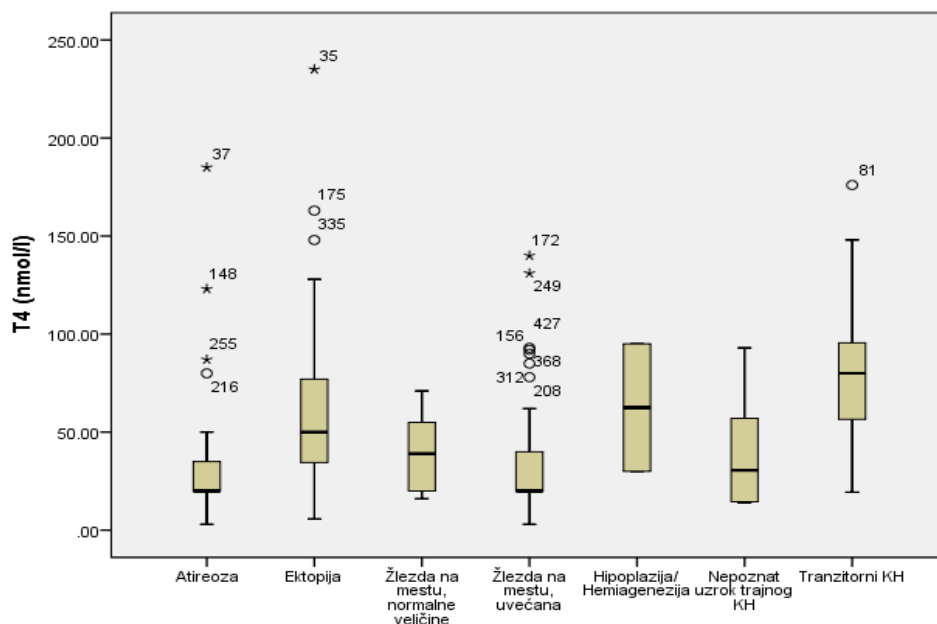
Grafikon 30. Koncentracije T_4 pri prijemu prema obliku KH

Sprovedena je analiza koncentracije T_4 na prijemu prema etiologiji KH. Najniže nivoe T_4 su imala novorođenčad s atireozom ($31,58 \pm 30,10$ nmol/l (3,0-185,0)) i deca kod kojih je štitasta žlezdom bila uvećana i na mestu ($33,87 \pm 30,68$ nmol/l (3,0-140,0)), dok su najviše koncentracije T_4 imala deca sa tranzitornim oblikom KH ($84,56 \pm 44,14$ nmol/l (19,4-176,0)) ($p = 0,000$) (Tabela 45 i Grafikon 31).

Tabela 45. Koncentracije T_4 iz seruma na prijemu prema etiologiju KH

T_4 (nmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Atireoza	52	31,58	20,00	3,00	185,00	30,10
Ektopija	115	57,83	50,00	5,76	235,00	34,54
Žlezda na mestu normalne veličine	5	40,20	39,00	16,00	71,00	23,25
Žlezda na mestu, uvećana	53	33,87	20,00	3,00	140,00	30,68
Hipoplazija/ Hemiagenezija	2	62,50	62,50	30,00	95,00	45,96
Nepoznati uzrok trajnog KH	8	38,88	30,50	14,00	93,00	29,02
Tranzitorni KH	15	84,56	80,00	19,40	176,00	44,14
Ukupno	250	47,97	38,00	3,00	235,00	36,17

($p = 0,000$)



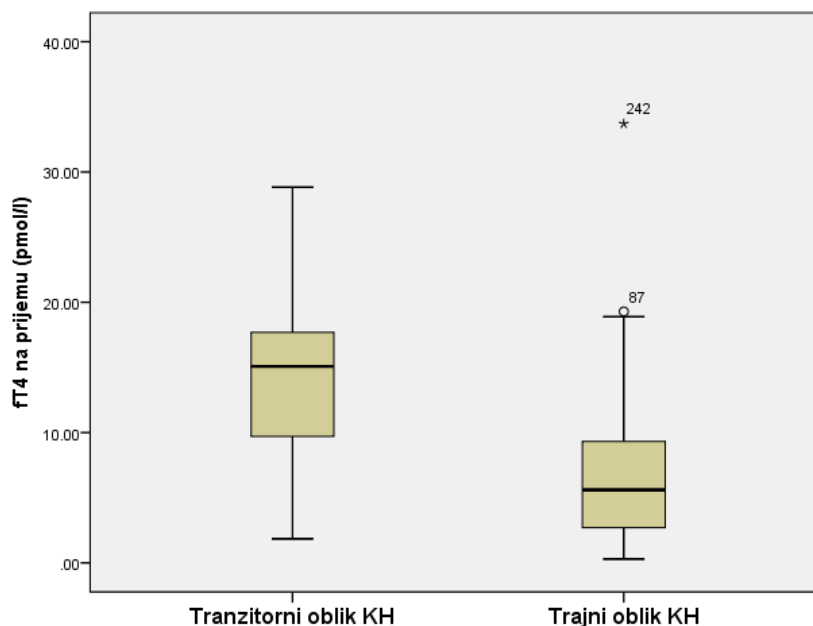
Grafikon 31. Koncentracije T₄ pri prijemu prema etiologiji KH

Koncentracija fT₄ u grupi dece sa trajnim oblikom KH je iznosila $6,90 \pm 5,36$, dok a u grupi sa tranzitornim $13,63 \pm 6,24$ pmol/l. Novorođenčad sa trajnim oblikom hipotiroidizma su imala niže nivoe fT₄ u odnosu na novorođenčad sa tranzitornim, što je statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) (Tabela 46, Grafikon 32).

Tabela 46. Koncentracije fT₄ pri prijemu u odnosu na oblik KH

fT ₄ (pmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	98	6,90	5,60	0,30	33,70	5,36
Tranzitorni	44	13,63	15,08	1,85	28,84	6,24
Ukupno	142	8,99	7,19	0,30	33,70	6,44

($p = 0,000$)



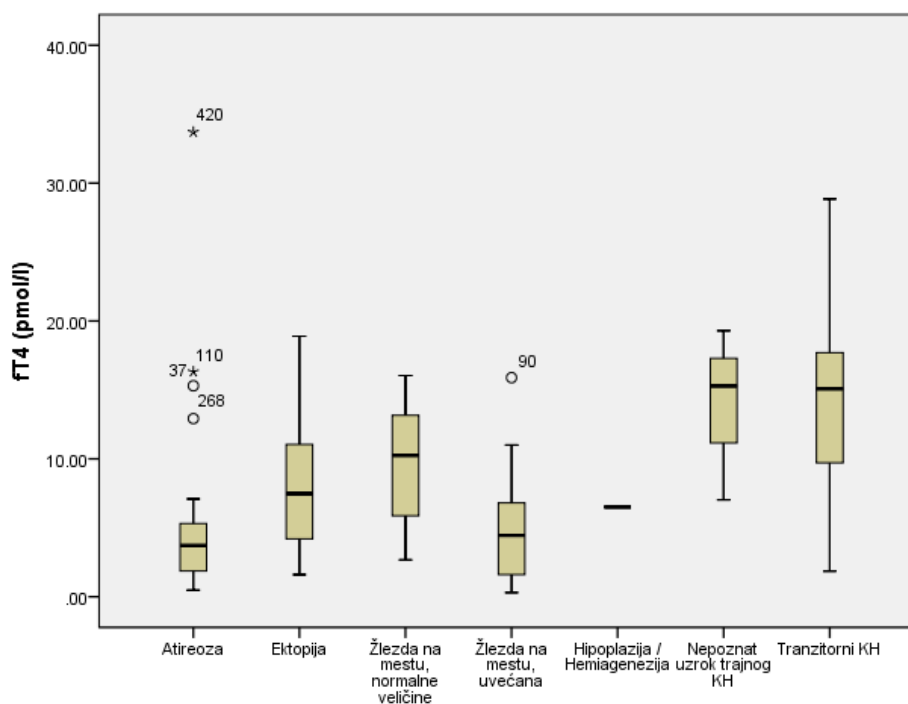
Grafikon 32. Koncentracije fT₄ pri prijemu prema obliku KH

Analizom koncentracije fT₄ na prijemu prema etiologiji KH dobili smo slične rezultate kao i analizom koncentracija T₄. Najniže nivoe fT₄ su imala novorođenčad s atireozom ($5,88 \pm 7,31$ pmol/l (0,48-33,70)) i deca kod kojih je štitasta žlezdom bila uvećana i na mestu ($4,79 \pm 3,71$ pmol/l (0,30-15,89)), dok su najviše koncentracije fT₄ imala deca sa tranzitornim oblikom KH ($13,63 \pm 6,24$ pmol/l (15,08-28,84)) i sa nepoznatim uzrokom trajnog KH ($13,87 \pm 6,25$ pmol/l (15,29-19,29)). Uočava se statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) u pogledu viših koncentracija fT₄ u grupi novorođenčadi sa tranzitornim oblikom i nepoznatim uzrokom KH u odnosu na druge etiološke grupe, što je prikazano na tabeli Tabela 47 i grafikonu Grafikon 33.

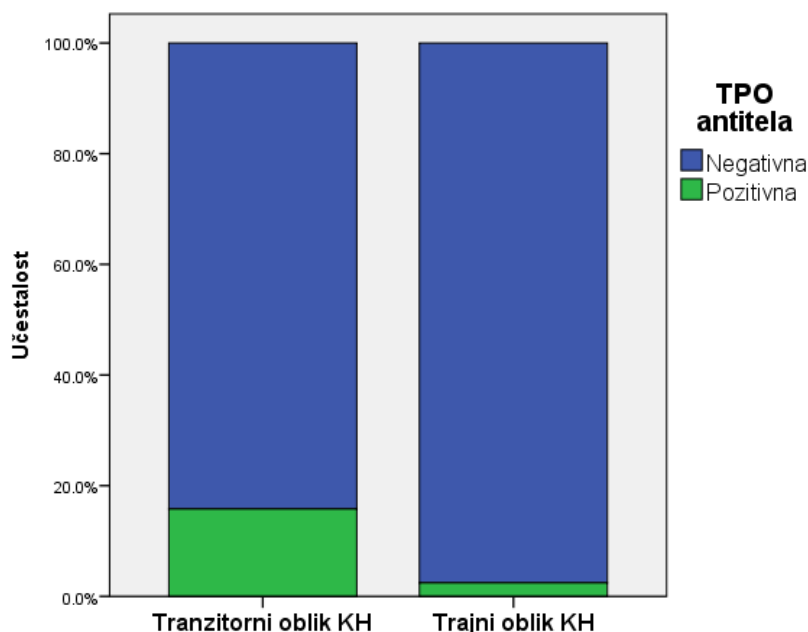
Tabela 47. Koncentracije fT_4 iz seruma na prijemu prema etiologiju KH

fT_4 (pmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Atireoza	24	5,88	3,72	0,48	33,70	7,31
Ektopija	38	7,76	7,48	1,61	18,90	4,20
Žlezda na mestu normalne veličine	8	9,66	10,25	2,68	16,04	4,65
Žlezda na mestu, uvećana	24	4,79	4,45	0,30	15,89	3,71
Hipoplazija/ Hemiagenezija	1	6,50	6,50	6,50	6,50	/
Nepoznati uzrok trajnog KH	3	13,87	15,29	15,29	19,29	6,25
Tranzitorni KH	44	13,63	15,08	15,08	28,84	6,24
Ukupno	142	8,99	7,19	7,19	33,70	6,44

(p = 0,000)

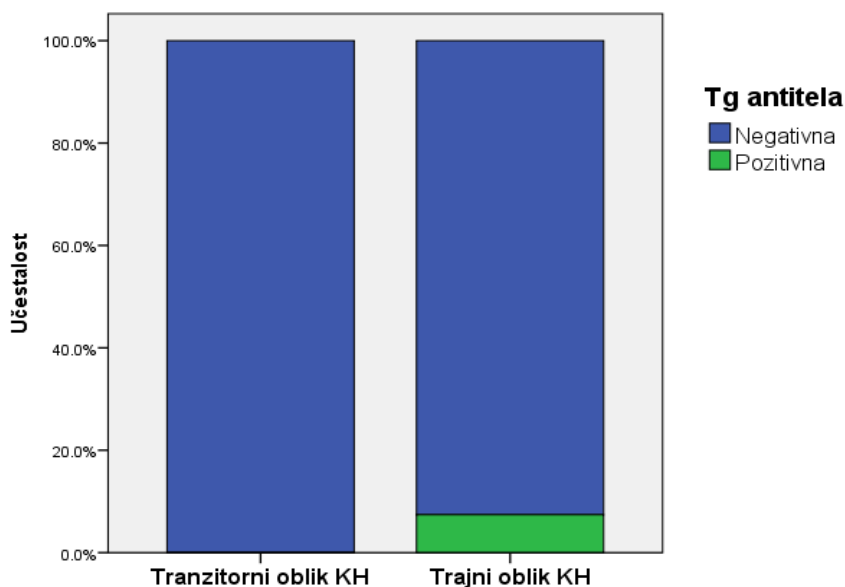
***Grafikon 33. Koncentracije fT_4 pri prijemu prema etiologiju KH***

Analizirana je i udruženost pozitivnih anti-TPO i Tg antitela kod ispitanika u zavisnosti od oblika KH. U grupi novorođenčadi sa trajnim oblikom pozitivna TPO At je imalo 2,4% ($n = 1$), dok je u grupi sa tranzitornim oblikom imalo 15,8% ($n = 3$) ispitanika. Iako u grupi novorođenčadi sa tranzitornim oblikom veći broj ispitanika imalo pozitivna TPO At, nije uočena statistički značajna razlika ($X^2 = 3,66$; $df = 1$; $p = 0,056$) između ispitivanih grupa (Grafikon 34).



Grafikon 34. Učestalost pozitivnih TPO antitela kod novorođenčadi prema obliku KH

U grupi novorođenčadi sa trajnim oblikom KH pozitivna Tg At je imalo 7,4% ($n = 6$), dok u grupi sa tranzitornim oblikom pozitivna Tg At nije imao ni jedan ispitanik. I pored toga što su samo novorođenčad sa trajnim oblikom bolesti imala pozitivna Tg At uočena, razlika između ispitivanih grupa nije statistički značajna ($X^2 = 0,47$; $df = 1$; $p = 0,492$) (Grafikon 35).



Grafikon 35. Učestalost pozitivnih Tg antitela kod novorođenčadi prema obliku KH

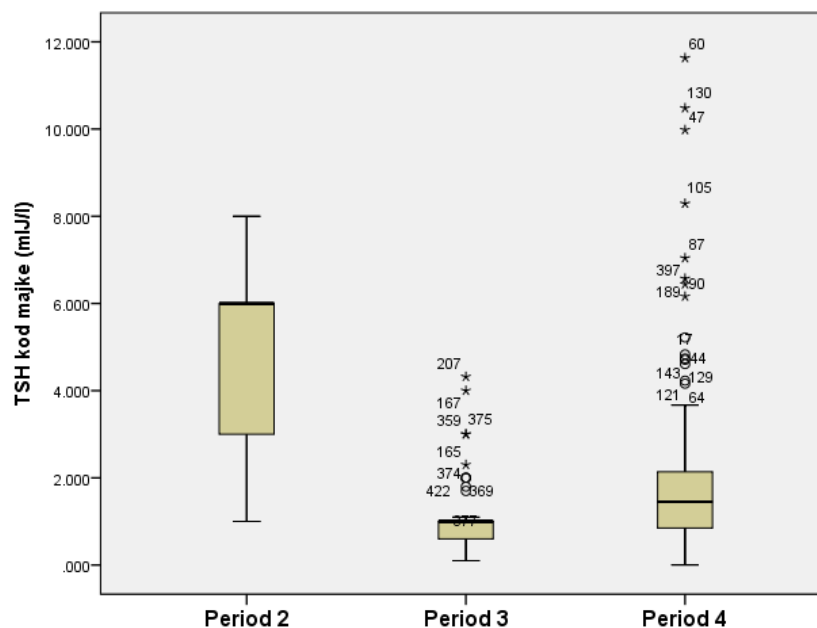
4.10.9 Analiza funkcije štitaste žlezde kod majke

Pristupili smo i analizi funkcije štitaste žlezde kod majki novorođenčadi sa KH prema periodima skrininga i obliku KH. Koncentracije TSH kod majki naših ispitanika su bile od $1,09 \pm 0,85$ mIJ/l u P3, do $4,80 \pm 2,77$ u P2, što je statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) (Tabela 48 i Grafikon 36). Podaci o koncentracijama TSH kod majki nedostaju za P1 nedostaju, tako da su prikazani samo za P2-P4.

Tabela 48. Koncentracije TSH kod majki prema periodima skrininga

TSH (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P2	5	4,80	6,00	1,00	8,00	2,77
P3	57	1,09	1,00	0,10	4,32	0,85
P4	150	1,91	1,45	0,01	11,63	1,90
Ukupno	212	1,76	1,15	0,01	11,63	1,80

($p = 0,000$)



Grafikon 36. Koncentracije TSH kod majki prema periodima skrininga

Analizirali smo i koncentracije TSH kod majki novorođenčadi prema obliku KH. Prosečna koncentraciju TSH u grupi sa trajnim oblikom KH bila $1,66 \pm 1,69$ mIJ/l, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom bila $2,12 \pm 2,41$ mIJ/l, bez značajnosti razlike između ispitivanih grupa (Tabela 49).

Tabela 49. Koncentracije TSH kod majki u odnosu na oblik KH

TSH (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	154	1,66	1,00	0,50	11,63	1,69
Tranzitorni	38	2,12	1,70	0,50	10,48	2,41
Ukupno	192	1,75	1,11	0,50	11,63	1,86

(p = 0,215)

Prosečna koncentracija T₄ kod majki naših ispitanika tokom perioda 2 je iznosila 112,40 ± 38,64 mIJ/l, dok je u periodu 3 bila 132,90 ± 36,49, bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (p = 0,359) (Tabela 50). Podaci o koncentracijama T₄ kod majki nedostaju za P1 nedostaju, tako da su prikazani podaci za dostupne periode.

Tabela 50. Koncentracije T₄ kod majki prema periodima skrininga

T ₄ (nmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P2	5	112,40	105,00	75,00	162,00	38,64
P3	53	132,90	126,00	20,00	221,00	36,49
P4	44	124,77	125,50	17,72	197,00	30,98
Ukupno	102	128,39	125,50	17,72	221,00	34,38

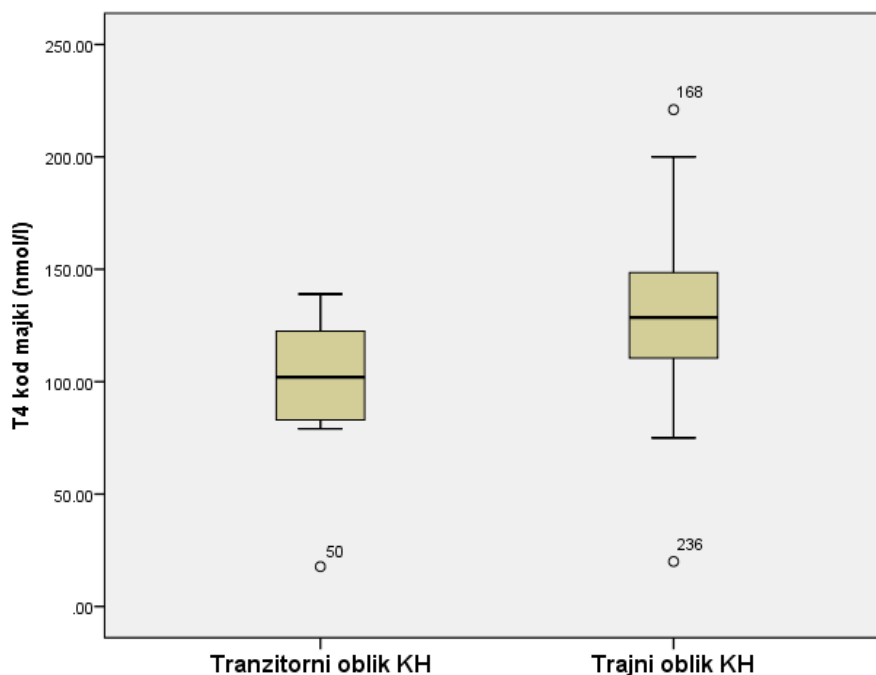
(p = 0,359)

Prosečna koncentraciju T₄ u grupi sa trajnim oblikom KH je bila 131,47 ± 33,09 nmol/l, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom bila 96,47 ± 38,33 nmol/l. Majke ispitanika sa tranzitornim oblikom hipotiroidizma su imale niže koncentracije T₄ od majki dece sa trajnim oblikom KH, a razlika statistički značaja (p = 0,015) (Tabela 51 i Grafikon 37).

Tabela 51. Koncentracije T₄ kod majki u odnosu na oblik KH

T ₄ (nmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	92	131,47	128,50	20,00	221,00	33,09
Tranzitorni	8	96,47	102,00	17,20	139,00	38,33
Ukupno	100	128,67	126,00	17,20	221,00	34,66

(p = 0,015)



Grafikon 37. Koncentracije T_4 kod majki prema obliku KH

Kada je reč o prosečnim koncentracijama fT_4 kod majki dostupni su nam bili samo podaci za P3 i P4 periode, s obzirom da se ova analiza u našoj ustanovi radi tek od 2009. godine. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da ne postoji statistički značana razlika ($p = 0,927$) između koncentracija fT_4 kod majki novorođenčadi sa KH tokom P3 i P4 (Tabela 52).

Tabela 52. Koncentracije fT_4 kod majki prema periodima skrininga

fT_4 (pmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P3	3	57,05	57,05	12,10	102,00	63,57
P4	106	17,40	15,54	10,90	140,00	12,85
Ukupno	108	18,30	15,54	10,90	140,00	15,12

($p = 0,927$)

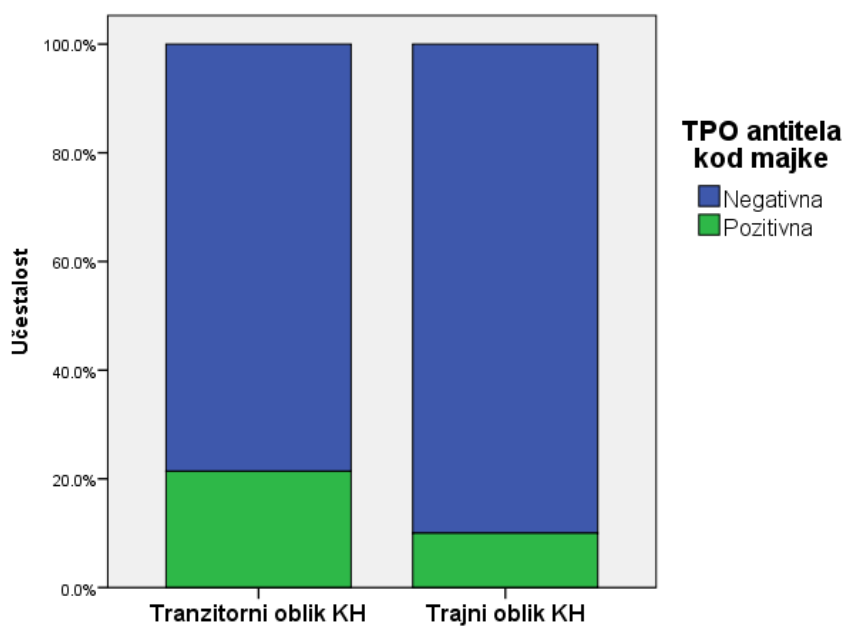
Prosečna koncentraciju fT_4 u grupi sa trajnim oblikom KH je bila $19,62 \pm 19,71$ pmol/l, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom bila $16,65 \pm 6,25$ pmol/l, bez značajnosti razlike između ispitivanih grupa (Tabela 53).

Tabela 53. Koncentracije fT_4 kod majki u odnosu na obliku KH

fT_4 (pmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	60	19,62	15,80	10,90	140,00	19,71
Tranzitorni	30	16,65	15,17	11,61	41,67	6,25
Ukupno	90	18,63	15,76	10,90	140,00	16,50

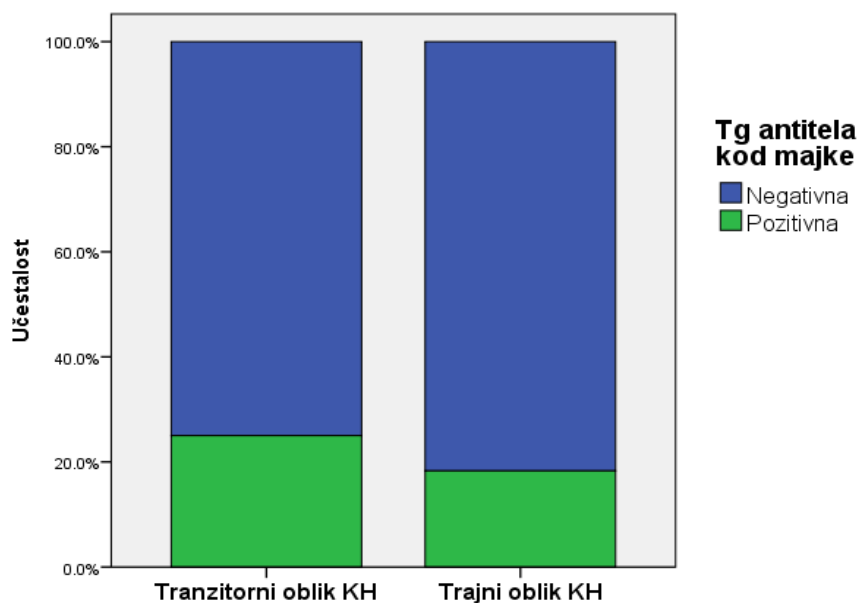
($p = 0,397$)

Analiza udruženih pozitivnih anti-TPO i Tg antitela kod majki pokazuje da je u u grupi sa trajnim oblikom KH pozitivna TPO At je imalo 10,0% ($n = 4$), dok je u grupi sa tranzitornim oblikom imalo 21,4% ($n = 3$) majki, bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($X^2 = 1,18$; $df = 1$; $p = 0,278$) (Grafikon 38).



Grafikon 38. Učestalost pozitivnih TPO At kod majki prema obliku KH

U grupi sa trajnim oblikom KH pozitivna Tg At je imalo 13,8% ($n = 13$), a u grupi sa tranzitornim oblikom 25,0% ($n = 1$). I pored toga što je veći broj ispitanika u grupi sa tranzitornim KH imalo pozitivna Tg At, nije uočena statistički značajna razlika ($X^2 = 0,110$; $df = 1$; $p = 0,740$) između ispitivanih grupa (Grafikon 39).



Grafikon 39. Učestalost pozitivnih Tg At kod majki prema obliku KH

4.10.10 Terapija l-tiroksinom

Od ukupnog broja ispitanika supstituciona terapija je započeta kod 92,6% (n = 372). Terapija l-tiroksinom je najranije započinjana tokom P1, $15,83 \pm 7,45$ dana (9,0-38,0), dok je najkasnije započinjana u P3 $20,97 \pm 8,71$ dana (6,0-62,0). Razlika u pogledu dana započinjanja terapije l-tiroksinom između ispitivanih grupa nije statistički značajna ($p = 0,067$) (Tabela 54).

Tabela 54. Dan započinjanja terapije l-tiroksinom prema periodima skrininga

Dan početka terapije	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	24	15,83	13,0	9,0	38,0	7,45
P2	80	19,69	18,0	9,0	50,0	7,40
P3	96	20,97	19,0	6,0	62,0	8,71
P4	161	19,43	16,0	3,0	69,0	11,01
Ukupno	361	19,66	17,0	3,0	69,0	9,54

(p = 0,067)

Analiziran je dan započinjanja terapije i prosečna dnevna doza leka u odnosu na oblik KH. Uočeno je da je u grupi novorođenčadi sa trajnim KH terapija započinjana u $18,93 \pm 8,8$ danu, dok je u grupi sa tranzitornim KH započinjana u $19,63 \pm 8,23$ danu, bez statistički značajne razlike (p = 0,508) između ispitivanih grupa (Tabela 55).

Tabela 55. Dan započinjanja terapije l-tiroksinom u odnosu na obliku KH

Dan početka terapije	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	305	18,93	17,0	3,0	69,0	8,80
Tranzitorni	30	19,63	18,0	8,0	43,0	8,23
Ukupno	335	19,00	17,0	3,0	69,0	8,74

(p=0,508)

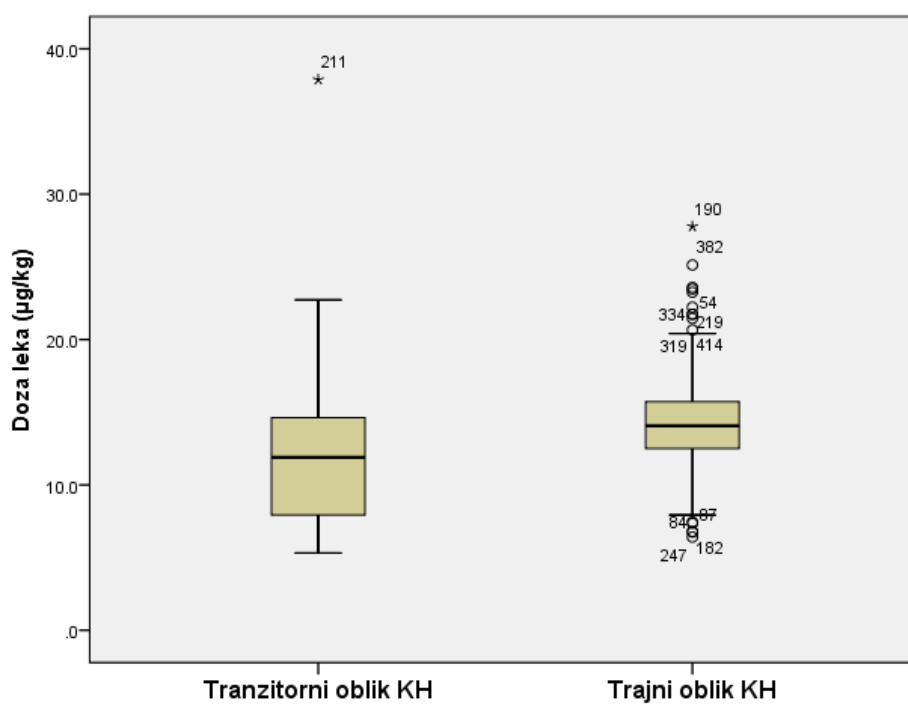
U grupi novorođenčadi sa trajnim oblikom KH prosečna dnevna doza l-tiroksina je bila $14,33 \pm 2,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}$, a u grupi sa tranzitornim $12,44 \pm 6,02$ $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ispitanici sa trajnim oblikom KH su imali veće doze leka od dece sa tranzitornim

oblikom bolesti, što je statistički visoko značajna razlika ($p = 0,000$) (Tabela 56 i Grafikon 40).

Tabela 56. Dnevna doza l-tiroksina u odnosu na obliku KH

Doza leka ($\mu\text{g/kg}$)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	394	14,33	14,07	6,40	27,80	2,90
Tranzitorni	34	12,44	11,89	5,30	37,90	6,02
Ukupno	328	14,13	13,89	5,30	37,90	3,40

($p = 0,000$)



Grafikon 40. Dnevna doza l-tiroksina u odnosu na oblik KH

4.10.11 Izvedene vrednosti/parametri

Prosečan AS u 5. minutu po rođenju je bio od $7,8 \pm 2,19$ u P1 do $8,78 \pm 0,84$ u P2. U odnosu na različite periode skrininga nije utvrđena statistički značajna razlika AS ($p = 0,214$) (Tabela 57).

Tabela 57. Apgar skor u 5. minutu po rođenju prema periodima skrininga

AS	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
P1	10	7,80	9,0	3,5	10,0	2,19
P2	53	8,78	9,0	5,5	10,5	0,84
P3	78	8,35	9,0	3,0	10,0	1,22
P4	178	8,56	9,0	1,0	10,0	1,21
Ukupno	319	8,52	9,0	1,0	10,0	1,21

($p = 0,214$)

Apgar skor u 5. minutu po rođenju u grupi novorođenčadi sa trajnim oblikom KH je $8,52 \pm 1,21$, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom $8,52 \pm 1,34$, pri čemu razlika nije statistički značajna (Tabela 58).

Tabela 58. Apgar skora u 5. minutu u odnosu na oblik KH

AS	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Trajni	239	8,52	9,0	1,0	10,0	1,21
Tranzitorni	55	8,52	9,0	3,0	10,0	1,34
Ukupno	294	8,52	9,0	1,0	10,0	1,23

($p = 0,410$)

„Skor epifiza kolena” je parameter koji služi za procenu koštanog sazrevanja, odnosno nedostatka tiroidnih hormona u period pre rođenja i ima izvestan prognostički značaj za mentalni razvoj.

Podaci o nivou „skora epifize kolena” za P1 nedostaju, dok je u P2 zabeležen podatak samo za jedno novorođenče, kod koga je skor 1. U preostala dva period P3 i P4 oko 50% ispitanika je imalo skor 4, dok je najniži skor 0 imalo oko 16% ispitanika u obe grupe, što nije statistički značajna razlika ($X^2 = 1,916$; $df = 1$; $p = 0,161$) (Tabela 59).

Tabela 59. Nivoi skora epifiza kolena u odnosu na periode skrininga

Skor epifiza kolena		P2	P3	P4	Ukupno
0	n	0	8	20	28
	%	0	16,7	16,0	16,1
1	n	1	4	2	7
	%	100,0	8,3	1,6	4,0
2	n	0	12	26	38
	%	0	25,0	20,8	21,8
3	n	0	3	11	14
	%	0	6,3	8,8	8,0
4	n	0	21	66	87
	%	0	43,8	52,8	50,0
Ukupno	n	1	48	125	174
	%	100	100	100	100

($X^2 = 1,916$; $df = 1$; $p = 0,161$)

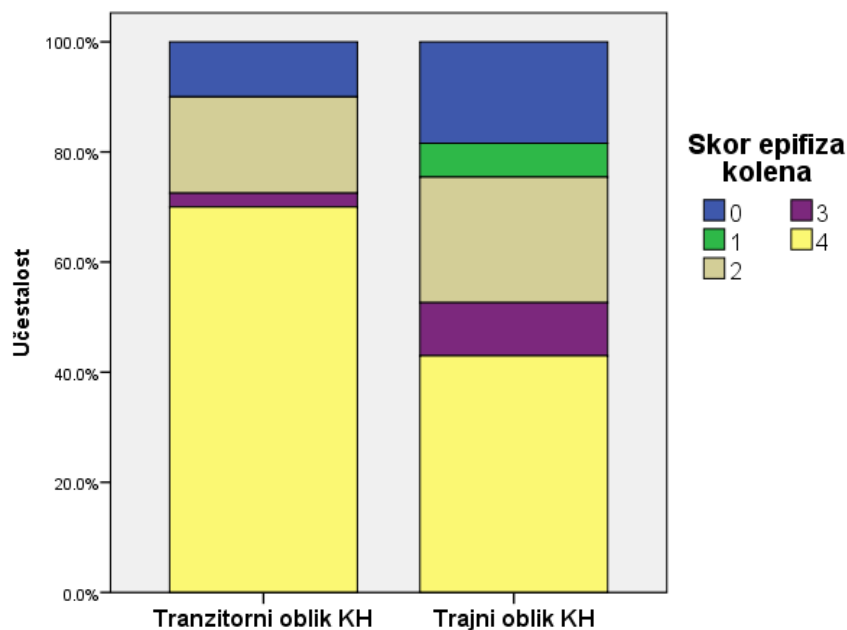
Analizirali smo značajnost razlike „skora epifize kolena” između ispitanika sa trajnim i tranzitornim oblikom KH. Skor epifize kolena 0 je imalo 18,4% dece sa trajnim i 10,0% sa tranzitornim KH, dok je skor epifize kolena 4 imalo 70,0% ispitanika sa tranzitornim i 43,0% sa trajnim oblikom hipotiroidizma. I pored toga

što je najveći broj ispitanika sa tranzitornim i trajnim KH imalo skor 4, statistički značajno ($p = 0,012$) veći broja dece sa tranzitornim hipotiroidizmom imaju skor epifize kolena 4, u odnosu na ispitanike sa trajnim KH (Tabela 60 i Grafikon 41).

Tabela 60. Nivoi skora epifize kolena u odnosu na oblik KH

Skor epifiza kolena		Trajni KH	Tranzitorni KH	Ukupno
0	n	21	4	25
	%	18,4	10,0	16,2
1	n	7	0	7
	%	6,1	0	4,5
2	n	26	7	33
	%	22,8	17,5	21,4
3	n	11	1	12
	%	9,6	2,5	7,8
4	n	49	28	77
	%	43,0	70,0	50,0
Ukupno	n	114	40	154
	%	100	100	100

($X^2 = 6,321$; $df = 1$; $p = 0,012$)



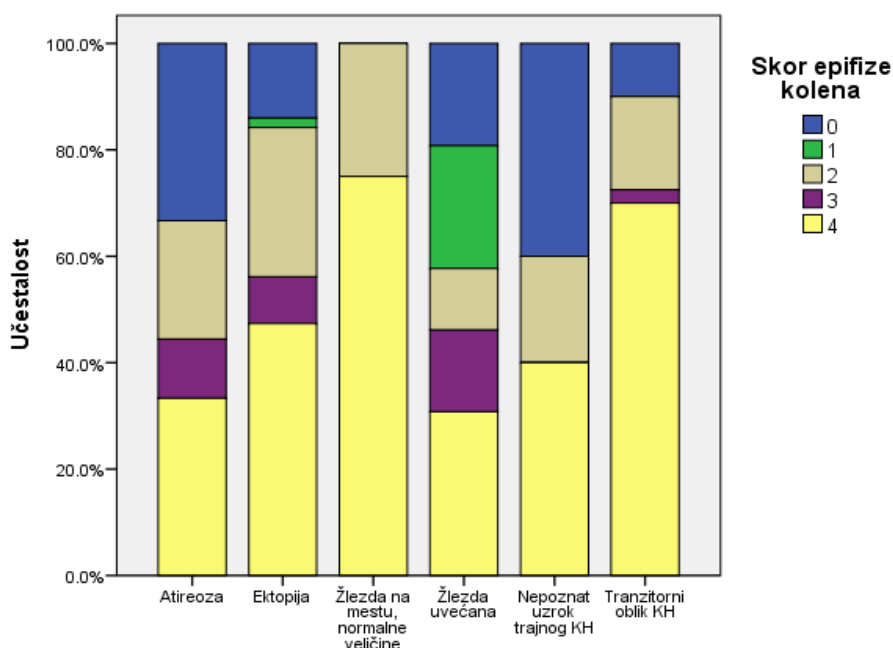
Grafikon 41. Nivoi skora epifize kolena u odnosu na oblik KH

U grupi ispitanika s nepoznatim uzrokom trajnog KH skor epifize kolena 0 je imalo 40,0% (n = 2), a u grupi s atireozom 33,3% (n = 6). Skor epifize kolena 4 je imalo 70,0% (n = 40) ispitanika sa tranzitornim KH, 75,0% (n = 6) sa štitastom žlezdom normalne veličine i na mestu i 33,3% (n = 6) s atireozom. Novorođenčad sa tranzitornim oblikom KH i sa štitastom žlezdom normalne veličine i na mestu su imala statistički značajno ($X^2 = 46,106$; $df = 20$; $p = 0,002$) više nivoe skora epifize kolena, u odnosu na druge etiološke grupe (Tabela 61 i Grafikon 42).

Tabela 61. Nivoi skora epifiza kolena u odnosu na etiologiju KH

Skor epifiza kolena		Atireoza	Ektopija	Žlezda na mestu, normalna	Žlezda na mestu, uvećana	Nepoznati uzrok KH	Tranzitorni oblik KH	Ukupno
0	n	6	8	0	5	2	4	25
	%	33,3	14,0	0	19,2	40,0	10,0	16,2
1	n	0	1	0	6	0	0	7
	%	0	1,8	0	23,1	0	0	4,5
2	n	4	16	2	3	1	7	33
	%	22,2	28,1	25,0	11,5	20,0	17,5	21,4
3	n	2	5	0	4	0	1	12
	%	11,1	8,8	0	15,4	0	2,5	7,8
4	n	6	27	6	8	2	28	77
	%	33,3	47,4	75,0	30,8	40,0	70,0	50,0
Ukupno	n	18	57	8	26	5	40	154
	%	100	100	100		100	100	100

($X^2 = 46,106$; $df = 20$; $p = 0,002$)



Grafikon 42. Nivoi skora epifize kolena prema etiologiji KH

4.10.12 Analiza trajnog u odnosu na tranzitorni KH kroz periode skrininga

U skladu sa trećim ciljem istraživanja pristupili smo definisanju glavnih kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti.

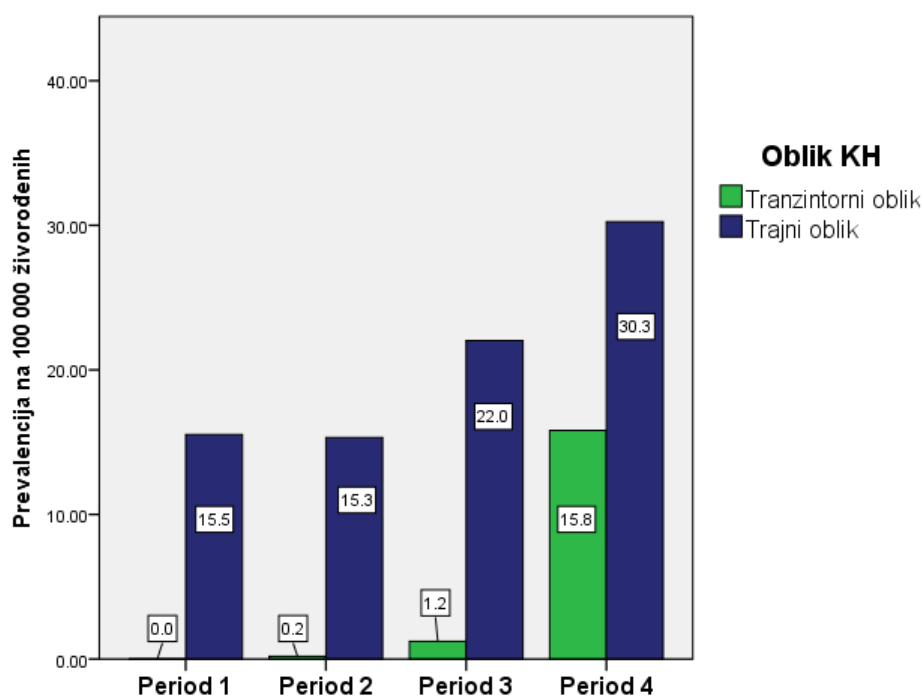
Tokom celokupnog perioda skrining programa perioda skrininga uočili smo porast kako prevalencije trajnog KH ($X^2 = 22,91$; $df = 1$; $p = 0,000$), tako i prevalencije tranzitornog KH ($X^2 = 102,94$; $df = 1$; $p = 0,000$).

I pored toga, što je tokom celokupnog perioda skrining veća učestalost trajnog u odnosu na tranzitorni KH, u P4 se uočava povećanje broja ispitanika sa tranzitornim oblikom, što je visoko statistički značajno ($X^2 = 53,54$; $df = 1$; $p = 0,000$) (Tabela 62 i Grafikon 43).

Tabela 62. Razlika trajnog u odnosu na tranzitorni KH kroz periode skrininga

		P1	P2	P3	P4	Ukupno
Trajni KH	n	24	82	108	111	325
	%	100	98,8	94,7	65,7	83,3
Tranzitorni KH	n	0	1	6	58	65
	%	0	1,2	5,3	34,3	16,7
Ukupno	n	24	83	114	169	390
	%	100	100	100	100	100

($X^2 = 53,54$; $df = 1$; $p = 0,000$)



Grafikon 43. Razlika prevalencije trajnog i tranzitornog KH kroz periode skrininga

S obzirom na rezultate koji pokazuju porast prevalencije trajnog i tranzitornog KH, ispitali smo i promenu prevalencije u odnosu na etiologiju KH (Tabela 63). Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u vezi promene prevalencije atireoze ($X^2=0,518$, $df=1$, $p=0,472$), nepoznatih uzroka trajnog KH ($X^2=1,502$, $df=1$, $p=0,259$), kao hipoplazije i hemiagenezije štitaste žlezde ($X^2=1,406$, $df=1$, $p=0,294$). Uočen je značajan porast prevalencije ektopije ($X^2=10,131$, $df=1$, $p=0,001$), štitaste žlezde na mestu, normalne veličine ($X^2=15,714$, $df=1$, $p<0,001$), uvećane štitaste žlezde ($X^2=4,985$, $df=1$, $p=0,026$), a naročito tranzitornih oblika KH ($X^2=102,933$, $df=1$, $p<0,001$).

Tabela 63. Promena prevalencije u odnosu na etiologiju KH

		P1	P2	P3	P4	p
Atireoza	n	10	19	23	22	NS ^b
	%	6,5	3,6	4,7	6,0	
Ektopija	n	9	37	55	46	<0,001
	%	5,8	6,9	11,2	12,5	
Žlezda na mestu, normalna	n	0	0	6	10	<0,001
	%	0	0	1,2	2,7	
Žlezda na mestu, uvećana	n	5	21	17	27	<0,05
	%	3,2	3,9	3,5	7,4	
Ostalo ^a	n	0	0	3	1	NS
	%	0	0	0,6	0,3	
Trajni KH nepoznatog uzroka	n	0	5	4	5	NS
	%	0	0,9	0,8	1,4	
Tranzitorni KH	n	0	1	6	58	<0,001
	%	0	0,2	1,2	15,8	

^a Hipoplazija (n=3) i hemiagenezija (n=1)

^b $p > 0.05$

5. Diskusija

Prošlo je samo 40 godina od vremena kada je KH bio jedno od najtežih i najdestruktivnijih oboljenja dečijeg doba. Osim izrazito niskog rasta i karakteristične dismorfije lica, deca sa teškim oblikom bolesti su imala neurološke poremećaje, oštećenje sluha, kao i oštećen intelektualni razvoj. Otuda je KH bio vodeći uzrok mentalne retardacije (4, 6, 8). Početak programa skrininga na KH, osamdesetih godina prošloga veka, omogućio je pravovremeno postavljanje dijagnoze pre ispoljavanja kliničke slike, a samim tim i rani početak supstitucione terapije. Rezultat ovakvog pristupa je skoro potpuno iščezavanje mentalne retardacije prouzrokovane kongenitalnim hipotiroidizmom (18, 20, 21, 89, 91).

Incidencija KH dijagnostikovanog na osnovu kliničkog pregleda, u eri pre skrininga, procenjena je na 1:7 000 do 1:10. 000 novorođene dece (8, 9, 18). Ovako niska incidencija je bila posledica kasno dijagnostikovanih blažih oblika bolesti koji su svrstavani u stečeni hipotiroidizam. S obzirom da najveći broj novorođenčadi ima diskretnu kliničku sliku, pouzdana dijagnoza KH na osnovu kliničkog pregleda u neonatalnom uzrastu je skoro nemoguća. Razvojem programa skrininga najpre u zemljama Severne Amerike, a potom Evrope i Australije utvrđena je stvarna incidencija KH koja je iznosila 1:3000 – 1:4000 (95, 96). Poslednjih godina u više zemalja Evrope i sveta uočen je porast incidencije KH za šta su delimično odgovorne promene u demografskim odlikama, nedostatak ili povećani unos joda, kao i promene u metodologiji programa skrininga (96, 97, 98, 99, 100).

Programom skrininga na KH na teritoriji Srbije bez pokrajina u periodu od januara 1983. do 2013. godine obuhvaćeno je 1.547.122 novorođenčadi, od kojih je KH otkriven kod 434. Studijsku grupu su činila sva novorođenčad kod kojih je u navedenom periodu otkriven KH, bez obzira na oblik bolesti (trajni, odnosno tranzitorni). Primarni cilj našeg istraživanja je bio određivanje kumulativne incidencije i prevalencije KH na teritoriji Srbije bez pokrajina. Iako je program skrininga na KH započet 1983. godine, celokupna teritorija Srbije bez pokrajina je obuhvaćena skriningom tek posle dve godine, tako da je za izračunavanje

kumulativne incidencije i prevalencije KH obuhvaćen period od 1985. do 2013. godine.

Kumulativna incidencija KH na teritoriji Srbije bez pokrajina za navedeni period je iznosila 28,61 na 100.000 živorođene dece (1:3495). Prema do sada publikovanim podacima incidencija KH u periodu od januara 1983. do januara 1993. godine je iznosila 1:6177 (94), a prema podacima iz januara 1999. godine bila je 1:5713 živorođenih (101). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je incidencija KH u našoj zemlji skoro dva puta veća nego pre 20 godina. Prevalencija KH u Srbiji bez pokrajina tokom tri decenije skrininga na KH se skoro utrostručila, i sa 1:5084 u P1 porasla na 1:1807 u P4. Najniža stopa prevalencije KH je zabeležena tokom P2 i iznosila je 1:6223 živorođene dece.

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima drugih autora u više zemalja Evrope i sveta, koji takođe uočavaju porast kako incidencije, tako i prevalencije KH. Istraživanje Harrisa i Passa pokazuje da se incidencija KH otkrivenog skrining programom u državi Njujork, SAD, tokom protekle tri decenije skoro udvostručila. Kumulativna incidencija u periodu od 1978 do 2005. godine je iznosila 1:2070 živorođenih, dok je prevalencija KH porasla sa 1:3378 na 1:1414 novorođene dece. Podaci o incidenciji KH u SAD (bez države Njujork) za period od 1987. do 2002. godine, takođe pokazuju porast incidencije KH, ali u nešto manjem stepenu, sa 1:4098 na 1:2370 živorođenih (99). Osim toga, autori iz Zapadne Australije, istraživanjem sprovedenim u periodu od 1981. do 1998. godine, su objavili da kumulativna incidenciju KH iznosi 1:3400, dok je prevalencija u navedenom period porasla sa 1:5747 na 1:2828 živorođene dece (104). Slične rezultate su publikovali i drugi autori u Evropi, koji od uvođenja skrininga sve do danas, beleže dvostruki porast incidencije KH. Autori iz Italije uočavaju porast incidencije KH sa 1:2654 na 1:1154 (100), iz Grčke sa 1:3384 na 1:1749 (69), dok je u Severnoj Engleskoj incidencija porasla sa 1:2702 na 1:1078 (127). Osim Evrope, SAD i Australije, incidencija KH je porasla i u Južnoj Americi. Tako je u Brazilu incidencija KH porasla sa 1:3616 na 1:1030 (128), a u Argentini sa 1:3108 na 1:2367 (112).

Još uvek ne postoji dovoljno dobro objašnjenje za progresivni porast incidencije KH u više zemalja Evrope i sveta. Osim demografskih promena,

pretpostavlja se da je za porast incidencije KH delimično odgovorna promena metodologije skrininga, odnosno smanjenje granične koncentracije TSH koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti (26), o čemu će više biti reči u poglavlju 5.4.1.

Ispitanike u našoj studiji je činilo 434 novorođenčeta sa KH, od čega je 59,7% bilo ženskog, a 40,3% muškog pola. Kao i kod većine drugih autora (25, 27, 28) i naši rezultati su pokazali da je učestalost KH kod ženske dece veća nego kod muške. Kurinczuk i saradnici iz Zapadne Australije su uočili da ženska deca sa KH dva puta češće obolevaju nego muška (103, 104). Slične rezultate je prikazao i Waller sa saradnicima, koji navodi da ženska deca bele rase, Hispano-amerikanaca, Filipinaca i Kineza dva puta češće imaju KH nego muška, a manje od drugih rasa i etničkih grupa (103).

Osim toga, rezultati našeg istraživanja pokazuju da ženska deca češće imaju trajni oblik KH, dok je tranzitorni oblik podjednako zastupljen kod oba pola, što je u skladu s rezultatima drugih autora (67). Kada smo analizirali učestalost KH po periodima skrininga uočili smo da su tokom prva tri perioda ženska novorođenčad češće obolevala od muške, dok je tokom P4 broj muške i ženske novorođenčadi sa KH bio podjednak. Objašnjenje za ovakav rezultat je najverovatnije u tome što je tokom P4 dijagnostikovano veliki broj novorođenčadi sa tranzitornim oblikom KH, čak 34,3%. Kako je poznato da se tranzitorni KH javlja sa podjednakom učestalošću kod oba pola, ovakav rezultat je i očekivan.

Osim pola, autori iz SAD uočavaju da na incidenciju KH utiču i drugi demografski činioci. Tako Harris i Pass navode da je najniža incidencija KH zabeležena kod Afro-amerikanaca (1:1902), nešto veća je bila kod Hispano-amerikanaca (1:1559) i kod belaca (1:1815), dok je najveća bila u populaciji azijskog porekla (1:1016). Objašnjenje za ovako veliku incidenciju KH kod novorođenčadi azijskog porekla je u tome što je tokom poslednje dve decenije u SAD porastao broj novorođene dece azijskog porekla za 37%, dok je broj novorođenčadi Afro-američkog porekla i dece bele rase smanjen za 1 – 6% (99). Slične rezultate su dobili Waller i saradnici, koji su analizirali incidenciju KH u Kaliforniji, SAD. Ukupna incidencija u periodu od 1990. do 1998. godine je bila 1:2800, pri čemu je kod Afro-amerikanaca bila manja, a kod Hispano-amerikanaca

veća u odnosu na novorođenčad bele rase (102, 103). S obzirom da je stanovništvo teritorije Srbije bele rase i da se struktura tokom protekle tri decenije nije značajno menjala, ovaj demografski činilac nismo analizirali.

Gestaciona zrelost koja se izračunava na osnovu opstetričkog i ultrasonografskog pregleda tokom trudnoće i kliničkog pregleda novorođenčeta, je demografski činilac koji ima uticaja na incidenciju KH. Porodaj pre 37. nedelje gestacije (GN) je prevremeni, od 38. do 42. GN u terminu, a porodaj posle 42. GN je posle termina (129). Novorođenčad kod koje je gestaciona zrelost <37 ili ≥ 41 nedelje češće obolevaju od KH u odnosu na terminsku novorođenčad (104). Hinton i saradnici su analizirali uticaj različitih demografskih činilaca na promenu incidencije KH u pojedinim državama u SAD. Uočili su da se tokom protekle tri decenije povećao broj prevremenih porođaja, kao i incidencija KH kod prevremeno rođene dece svih rasa i etničkih grupa (98). Slične rezultate su objavili i Kurinczuk i saradnici koji takođe navode da su novorođenčad sa GN <37 ili >40 nedelje u većem riziku za postojanje KH nego deca rođena u terminu (104).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je 90,9% novorođenčadi sa KH rođeno u terminu, s tim što je broj prevremenih rođenja u P4 bio veći nego u drugim periodima skrininga. Osim toga, broj prevremeno rođene dece u grupi sa tranzitornim hipotiroidizmom je bio značajno veći nego u grupi sa trajnim KH. Za razliku od rezultata drugih autora koji navode veću incidenciju trajnog i tranzitornog KH kod prevremeno rođenih (98, 104), naši rezultati pokazuju da su prevremeno rođena deca u većem riziku za otkrivanje samo tranzitornog KH. Prevremeno rođena deca, češće nego terminska, se hospitalizuju u odeljenjima intenzivne nege gde su izložena različitim medicinskim agensima koji sadrže jod (povidon-jod, amjodaron, dopamin i drugi), koji mogu uticati na funkciju štitaste žlezde i nastanak tranzitornog KH. Osim toga, usled nezrelosti hipotalamo-hipofizne osovine postnatalna adaptacija i normalizacija funkcije štitaste žlezde kod prevremeno rođene dece se odvija sporije nego kod terminske, što takođe rezultuje većom učestalošću tranzitornog oblika KH (98, 130).

Na incidenciju KH pored povećanog broja prevremenih rođenja utiču i drugi činioci kao što su broj plodova (blizanci, trojke), godine majke, kao i udružene bolesti štitaste žlezde kod majke (99, 112, 131). Harris i saradnici su uočili da je

incidencija KH dva puta veća kod blizanaca (1:876) nego kada je rođeno samo jedno dete (1:1765), a skoro tri puta veća kod trojki (1:575) (99). Slične rezultate su opisali Olivieri i saradnici u Italiji i navode da je incidencija KH kod blizanaca čak tri puta veća (1:990) nego kada je rođeno samo jedno dete (1:3125) (131).

U našoj studiji, 4,9% ispitanika je rođeno iz višepodne trudnoće. Tokom prva tri perioda skrininga nismo uočili značajne promene u broju, dok je u P4 zabeležen porast broja višepodne trudnoća. Naše istraživanje nije imalo za cilj utvrđivanje incidencije KH kod jednopodne i višepodne trudnoća, već smo analizirali promenu učestalosti trajnih i tranzitornih oblika KH kod dece rođene iz jednopodne, odnosno višepodne trudnoća. Za razliku od Olivieria i saradnika koji kod blizanačkih trudnoća beleže porast učestalost kako trajnih, tako i tranzitornih oblika KH (131), naši rezultati pokazuju da deca rođena iz višepodne trudnoća češće imaju tranzitorni KH, a novorođenčad iz jednopodne trudnoća češće trajni oblik KH. Moguće objašnjenje ovakvog rezultata je u tome što su novorođenčad iz višepodne trudnoća češće, u odnosu na decu iz jednopodne trudnoće, rođena pre termina i sa malom telesnom masom (TM). Dobro je poznato da su prevremeno rođena deca u većem riziku za nastanak KH od novorođenčadi rođenih u terminu. Osim toga, mešanje krvi kod novorođenčadi iz višepodne trudnoća može da dovede do porasta kako lažno pozitivnih, tako i lažno negativnih rezultata TSH i fT_4 , zbog čega je preporuka da se ove analize ponove između 14 – 21 dana života (26).

Na porast incidencije KH mogu uticati i godine majke. Harris i saradnici navode da su novorođenčad majki starijih od 40 godina češće obolevala od KH u odnosu na decu mlađih majki (99). Savremeno i moderno društvo prouzrokuje promene načina života većine mladih ljudi. Želja za usavršavanjem znanja, napredovanjem u poslu, provodom i zabavom, ima za posledicu da sve veći broj mladih ljudi odlaže odluku o roditeljstvu. Stoga se tokom poslednjih nekoliko decenija raste broj žena koje se na materinstvo odlučuju tek u četvrtoj deceniji života. Osim toga, svedoci smo da se poslednjih godina povećava broj parova koji iz različitih razloga ne mogu da se ostvare u ulozi roditelja, zbog čega je broj trudnoća začetih IVF sve veći.

S obzirom da je podatak o godinama majke u našoj studiji nedostajao, analizirali smo samo uticaj načina koncepcije na promenu učestalosti KH. Od ukupnog broja naših ispitanika 2,4% je začeto uz pomoć IVF. Novorođenčad začeta IVF češće su imala tranzitorni, za razliku od novorođenčadi začete prirodnim putem koja su češće obolevala od trajnog KH. Na povećanje učestalosti tranzitornog KH kod novorođenčadi začete IVF najverovatnije su uticali različiti još uvek nedovoljno ispitani faktori okoline, kao i brojne terapijske procedure kojima su majke bile izložene kako pre, tako i tokom trudnoće.

Komplikacije tokom trudnoće takođe mogu biti jedan od činilaca koji doprinose nastanku KH. Većina trudnica u našoj studiji su bile zdrave, dok su najčešće komplikacije bile preteći pobačaj, arterijska hipertenzija i bolesti štitaste žlezde. Preteći pobačaj i arterijska hipertenzija su komplikacije koje su česte i viđaju se tokom trudnoće i kod žena koje rađaju zdravu decu. Za razliku od toga, autoimunske bolesti štitaste žlezde su u porastu u opštoj populaciji, pa se sve češće viđaju trudnice sa autoimunskim tiroiditisom ili Graves-Basedowljevom bolešću. Stoga se kod novorođenčadi majki s oboljenjem štitaste žlezde može očekivati KH koji može biti posledica nelečene hipertireoze, prouzrokovan transplacenim prelaskom majčinih antitela koja blokiraju TSH receptor ili prelaskom antitiroidnog leka (67, 69). LaFranchi navodi da je hipotiroidizam ploda prouzrokovan transplacenim prelaskom majčinih antitela koja blokiraju TSH receptor poznat, ali relativno redak uzrok KH s incidencijom 1:100 000 i da se ne može povezati sa povećanjem incidencije KH (97).

Naši rezultati pokazuju da je 4,4% majki naših ispitanika pre trudnoće imalo hipertireozu, dok je u toku trudnoće bolovalo 6,4%. Znatno manji broj žena je imalo hipotireozu, po 1,8% kako pre, tako i posle trudnoće. Hipertireoza majke češće dovodi do nastanka tranzitornog KH (69), što pokazuju i naši rezultati. Kada smo analizirali udruženost tiroidnih antitela, uočili smo da majke novorođenčadi sa tranzitornim KH imaju veću zastupljenost anti-TPO At i Tg At u odnosu na majke dece sa trajnim KH. Iako ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe, naši rezultati kao i rezultati Mengelija i saradnika ukazuju da majčina antitela koja blokiraju TSH receptor mogu dovesti do tranzitornog KH (69). Kada je reč o tireosupresivnoj terapiji kao mogućem uzroku KH, 6,1% trudnica u našem

istraživanju je tokom trudnoće lečeno propiltiouracilom. Uočili smo da su majke novorođenčadi sa tranzitornim oblikom KH češće nego majke dece sa trajnim KH, koristile tireosupresivnu terapiju. Naši rezultati su u skladu je s rezultatima Parksa i saradnika pokazuju da tireosupresivna terapija može usloviti nastanak tranzitornog oblika KH (67).

Podaci o načinu rođenja pokazuju da je većina naših ispitanika rođeno prirodnim putem. Kada je reč novorođenčadi sa KH koja su rođena carskim rezom, uočili smo da je njihov broj tokom prva tri perioda skrininga bio konstantan, dok je tokom P4 zabeležen nešto veći broj dece rođene carskim rezom. I pored toga, nismo otkrili značajnu razliku po pitanju načina rođenja kod dece sa trajnim i tranzitornim oblikom KH.

Deca sa KH imaju veću učestalost udruženih kongenitalnih anomalija, znatno češće nego u opštoj populaciji, od kojih su kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova najčešće. Druge kongenitalne anomalije mogu biti: rascep tvrdog i mekog nepca, atrezija hoana i anusa, kao i genito-urinarne malformacije (132, 133) Olivijeri (Olivieri) i saradnici su u studiji koja je sprovedena kod 1420 novorođenčadi sa KH kod 8,4% ispitanika uočili udruženost ekstratiroidnih kongenitalnih anomalija (133). Rezultati dosadašnjeg istraživanja sprovedenog u Srbiji pokazuju da je učestalost kongenitalnih anomalija kod dece sa KH iznosila 22,7% što je daleko iznad učestalosti u opštoj populaciji koja iznosi oko 5% (12, 134).

Kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova je imalo 6,2% naših ispitanika, dok je druge kongenitalne anomalije imalo 10,2%, od kojih su najčešće deformacija stopala po tipu ekvinovarususa i metatarzusvarusa, hipospadija, vezikoreterni refluks sa dilatacijom pijelokaliksnog sistema i ingvinalna kila. Kriptorhizam, rascep tvrdog i mekog nepca udruženog s atrezijom anusa je imalo jedno novorođenče, dok kongenitalne anomalije CNS-a nije imalo ni jedno dete sa KH. Navedene udružene kongenitalne anomalije kod dece sa KH, osim u našem istraživanju, otkrivene su i drugim studijama širom Evrope i sveta (12, 132, 133).

Nedostatak joda kod trudnica je još jedan od mogućih uzroka KH. Incidencija KH je različita u pojedinim delovima sveta, i znatno je niža u zemljama gde se jod unosi u odgovarajućoj količini. Tako je u SAD incidencija KH 1:4000 živorođene

dece, u Japanu 1:5000 i na Tajvanu 1:5700 (106). U zemljama sa neadekvanim unosom joda incidencija KH je znatno veća. U Italiji u regijama sa nedostatkom joda incidencija iznosi 1:2000 živorođene dece (108), dok je u Poljskoj pre početka jodiranja kuhinjske soli iznosila 1:3920. Kada je u Poljskoj ponovo započeto jodiranje kuhinjske soli incidencija tranzitornog KH se smanjila se na 1:48. 474 (78).

Nedostatak joda, kao mogući uzrok KH, u našem istraživanju nije analiziran. S obzirom da je na teritoriji Srbije u upotrebi jodirana kuhinjsku so, do skoro se smatralo da je snabdevanje jodom stanovništva naše zemlje zadovoljavajuće. Međutim, skorija epidemiološka istraživanja pokazuju da je unos joda kod značajnog broja trudnica u Srbiji, procenjen na osnovu urinarne ekskrecije joda, nedovoljan. (135). Stoga su neophodna dalja istraživanja kojim bi se odredila incidencije KH prouzrokovana nedostatkom joda u našoj populaciji. S obzirom da primena preparata joda kako pre, tako i tokom trudnoće omogućava da funkcija štitaste žlezde majke i fetusa bude u granicama normale, a time ovaj uzrok KH u potpunosti eliminisan.

Telesna masa, odnosno telesna dužina (TD) izmerena na rođenju je u granicama referentnih vrednosti ako je u rasponu od -2 SD do $+2$ SD telesnih masa, odnosno dužina novorođenčadi uporedivog gestacionog doba određene populacije (136). Normative telesne mase, odnosno dužine na rođenju populacije novorođenčadi u Srbiji bez pokrajina publikovala je Durutović-Gligorović sa saradnicima (137).

Novorođenčad sa TM na rođenju ispod donje granica referentnih vrednosti za pol i nedelju gestacije su češće obolevala od KH, u odnosu na decu čija je TM bila u opsegu referentnih vrednosti, navode Harris i Pass. Tako je kod novorođenčadi sa TM 1500 – 2500 g incidencija KH bila 1:850, kod dece sa TM >2500 g je 1:1842, dok je kod dece sa TM <1500 g iznosila 1:1397 (99). Za razliku od njih Medda i saradnici uočavaju da su novorođenčad sa TM ≤ 2000 g u podjednakom riziku za KH kao i deca čija je TM ≥ 4500 g (106). Novorođenčad rođena sa malom TM su u većem riziku za nastanak tranzitornog hipotiroidizma (106). Najverovatniji razlog ove pojave je dugotrajna hospitalizacija zbog male TM i

nezrelosti organizma, tokom koje se često koriste topijski jodni dezinficijensi i kontrastna sredstva za radiografsku dijagnostiku (27).

Za razliku od rezultata većine drugih autora rezultati našeg istraživanja pokazuju da je TM na rođenju kod novorođenčadi sa KH u granicama referentnih vrednosti za pol i nedelju gestacije, bez značajne promene tokom perioda skrininga. Takođe, TM na rođenju kod naših ispitanika sa trajnim i tranzitornim oblikom hipotiroidizma su bile u granicama referentnih vrednosti. I pored toga što je najniža TM na rođenju u grupi dece sa tranzitornim oblikom bila 660 g, nismo uočili povezanost male TM na rođenju sa povećanjem učestalosti KH. Rezultate slične našim je prikazao Deladoey sa saradnicima, koji u odnosu na opštu populaciju stanovništva Kvebeka u Kanadi, kod novorođenčadi sa KH nije uočio značajno veći broj dece sa malom TM na rođenju, niti prevremeno rođene dece (113).

Telesna dužina na rođenju naših bolesnika je u odnosu na opštu populaciju u granicama referentnih i upućuje na činjenicu da KH nema uticaja na intrauterini rast ploda. Tome u prilog govori i podatak da nema razlike u TD dece sa trajnim i tranzitornim oblikom KH. Slične rezultate imaju Heyerdahl (138) i Bucher (139) u svojim studijama. Za razliku od ovih autora, Dickerman i saradnici navode da u njihovoj grupi bolesnici s atireozom imaju značajno manju TD na rođenju od bolesnika s ektopijom i dishormonogenezom, mada su sve TD u granicama normale (140). Siragusa pak uočava da ženska deca s atireozom imaju značajno manju TD na rođenju i u odnosu na opštu populaciju i u odnosu na decu s ektopijom što bi ukazivalo na značaj deficita tireoidnih hormona na linearni rast fetusa (141). Iako je moguće da su razlike u rezultatima pojedinih studija posledica korišćenja različitih antropometrijskih standarda, drugog preciznog objašnjenja za ove razlike nema.

Relativna makrocefalija kod dece s nelečenim primarnim KH je dobro poznat fenomen i posledica je ograničenog rasta baze lobanje. Za razliku od baze lobanje čiji rast je pod uticajem tiroidnih hormona, rast kalvarije je direktno zavisano od rasta mozga. Stoga, da bi se uspostavio adekvatan volumen lobanje, dolazi do kompenzatornog rasta kalvarije i sledstvene relativne makrocefalije (10).

Studijsku grupu u našem istraživanju su činila prevremeno rođena deca, novorođenčad rođena u terminu, kao i posle termina. S obzirom je obim glave u

skladu sa dužinom gestacije i da je očekivano da prevremeno rođena deca imaju manji obim glave od dece rođene u terminu, analizirali smo samo obim glave kod novorođenčadi rođene u terminu. Rezultati pokazuju da je srednja vrednost obima glave naših ispitanika u granicama referentnih vrednosti. Ispitanici sa trajnim KH su imali statistički značajno veći obim glave od novorođenčadi sa tranzitornim hipotiroidizmom. Ovakav rezultat je očekivan, pogotovo ako se zna da u slučaju agenezije tireoideje ili dishormonogeneze sa potpunim blokom u sintezi jodotironina, fetus uopšte ne može da sintetiše T₄. U tom slučaju, on je u potpunosti zavisao od majke, što je nedovoljno pogotovo pri kraju gestacije kada su potrebe fetusa veće. Kako rast baze lobanje zavisi od nivoa tiroidnih hormona, kompenzatorno brži rast kalvarije rezultuje većim obimom glave kod ove novorođenčadi. Naši rezultati su u skladu sa navodima iz literature i pokazuju da ispitanici u grupi sa trajnim oblikom hipotiroidizma imaju veći obim glave od grupe sa tranzitornim oblikom (8, 10).

Tokom devedesetih godina prošlog veka, više autora iz Evrope, SAD i Australije su uočili progresivni porast incidencije KH za koji još uvek ne postoji dovoljno dobro objašnjenje (97, 99, 100, 109). Osim demografskih promena o kojima je već bilo reči, za porast incidencije KH delimično je odgovorna promena metodologije skrininga, odnosno smanjenje granične koncentracije TSH koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti (26). U većini zemalja Evrope granična koncentracija TSH je s inicijalnih 20 mIJ/l spuštena na 15 mIJ/l, odnosno 10 mIJ/l, dok je u pojedinim zemljama (Norveška, Italija, Slovenija, Nemačka) i niža (97, 100).

U Italiji, Corbetta i saradnici su uočili skoro dvostruki porast incidencije KH sa 1:2654 na 1:1446 posle smanjenja granične vrednosti TSH sa 20 mIJ/l na 10 mIJ/l. Oni navode da bi čak 45,0% novorođenčadi sa KH uključujući i 8,5% sa disgenezom štitaste žlezde, bilo propušteno korišćenjem granične koncentracije TSH od 20 mIJ/l (100). Slične rezultate saopštavaju i autori iz Grčke, Mengreli i saradnici koji navode da je smanjenje granične vrednosti TSH sa 20 mIJ/l na 10 mIJ/l rezultovalo porastom broja novorođenčadi sa KH, odnosno porastom incidencije KH sa 1:3384 na 1:1749. Trajni KH je dijagnostikovao kod 88,7% dece sa KH, dok je 1/3 ispitanika imala TSH između 10 mIJ/l i 20 mIJ/l i bila bi

propuštena korišćenjem više granične vrednosti TSH (111). U pojedinim zemljama granična vrednost TSH je spuštana i ispod 10 mIJ/l. U Kvebeku, Kanada, pri smanjenju granične vrednosti TSH sa 15 mIJ/l na 5 mIJ/l zabeležen je porast incidencije KH sa 1:2898 na 1:2450. Smanjenjem granične vrednosti TSH dijagnostikovano je 16,7% dece sa blažim oblikom KH, koji bi korišćenjem više granične vrednosti bili propušteni (142).

Od početka skrining programa na KH, u našoj zemlji su se menjale metode za određivanje koncentracija neonatalnog TSH, kao i granične vrednosti. Prvih 5 godina skrininga, od 1983. do 1987. godine (P1), primenjen je radioimunološki (RIA) metod, a gornja granica normalnih koncentracija TSH iznosila je 30 mIJ/l. Od 1987. godine uveden je imunofluorometrijski (IFMA) metod, a gornja granica TSH je u period od 1988 do 1997. godine (P2) bila 15 mIJ/l. Od 1997. godine kao jedini laboratorijski metod za određivanje koncentracije neonatalnog TSH koristi se fluoroimunološki (DELFIJA) metod. Granična koncentracija TSH je od 1998. godine (P3) spuštana na 10 mIJ/l, a od 2007. godine (P4) na 9 mIJ/l.

Smanjenje granične vrednosti TSH, dovelo je do skoro trostrukog povećanja prevalencije KH. Prevalencija KH je sa 1:5084 u P1 porasla na 1:1807 u P4. Tokom P4 posle smanjenja granične vrednosti TSH sa 10 mIJ/l na 9 mIJ/l dijagnostikovano je 19 novorođenčadi sa KH, od čega je četiri imalo trajni oblik i bili bi propušteni korišćenjem prethodne granične vrednosti. Osim toga, poredili smo P4 sa P2 kada je granična vrednost TSH bila 15 mIJ/l, i uočili da bi 45 novorođenčadi sa KH od kojih 14 sa trajnim oblikom bilo propušteno da je granična vrednost TSH ostala nepromenjena.

Tokom proteklih 30 godina na teritoriji Srbije bez pokrajina programom skrininga na KH propušteno je 14. novorođenčadi. Kod 9. dece propuštenih skriningom, iz nepoznatog razloga, filter papir nije stigao u Biohemijsku laboratoriju – odsek za laboratorijsku endokrinologiju i skrining programe Instituta, dok je kod petoro novorođenčadi granična vrednost TSH bila u granicama referentnih, odnosno ≤ 9 mIJ/l. U prvoj grupi ispitanika dijagnoza KH je postavljena u uzrastu između 33 dana i 4,5 godine, od čega je trajni oblik bolesti imalo osmoro dece. U grupi dece propuštene skriningom koja su imala normalnu

graničnu vrednost TSH, dijagnoza KH je postavljena u uzrastu između 2 meseca i 13 godina, a trajni oblik bolesti, odnosno ektopiju tiroideje su imali svi ispitanici.

Neposredno po rođenju nivo TSH naglo raste dostižući maksimalnu koncentraciju 30 minuta po rođenju oko 70 – 100 mIJ/l. Ovaj skok je posledica stresa nastalog usled naglog rashlađivanja tela novorođenčeta i presecanja pupčane vrpce. Kao odgovor na „plimu” TSH, sekrecija T_4 i fT_4 raste, dostižući maksimum u 24. satu života, da bi tokom narednih 7 dana postepeno opadala. Zahvaljujući kratkom poluživotu TSH koji je 10 – 12 minuta, već posle nekoliko časova dolazi do brzog pada, a potom normalizacije nivoa TSH u serumu. Posle 24–48 sati koncentracija TSH je u granicama normale, dok se povišeni nivoi jodtironina zbog znatno dužeg poluživota u neonatalnom uzrastu (1,5 dan za T_3 , a 4,5 dana za T_4), održavaju i čitave prve postanatalne nedelje (143).

Prosečna koncentracija TSH na prijemu izmerena u serumu naših ispitanika iznosila je 266,15 mIJ/l. Najniže izmerena koncentracija TSH na prijemu bila je 0,56 mIJ/l, koja je zabeležena kod jednog ispitanika sa tranzitornim oblikom KH. Kod ovog deteta, TSH u okviru skrining programa je iznosio 70 mIJ/l. S obzirom da je reč o novorođenčetu čija je majka tokom trudnoće bolovala od hipertiroidizma, povišena koncentracija TSH otkrivenog skriningom je najverovatnije posledica transplacentarnog prelaska tireosupresivnog leka, što je dovelo do poremećaja funkcije štitaste žlezde fetusa. Kako je poluživot tireosupresivnog leka 7 – 10 dana, do momenta hospitalizacije nivo TSH u serumu se u potpunosti normalizovao.

Novorođenčad u grupi sa trajnim oblikom KH su imala značajno više koncentracije TSH od ispitanika u grupi sa tranzitornim oblikom KH. Najviše koncentracije su imala novorođenčad sa atireozom, dok su najniže imala deca sa hipoplazijom štitaste žlezde i sa tranzitornim oblikom KH. Rezultate koje smo prikazali su očekivani i pokazuju da je nivo TSH značajan činilac za procenu težine kliničke slike, a može da ukaže i na etiologiju KH. Kao i u našem istraživanju, autori iz Argentine uočavaju da su najviše koncentracije TSH imala novorođenčad sa atireozom, dok je su nivoi TSH kod dece sa ektopijom bili od umereno do veoma povišenih (112). Novorođenčad sa trajnim KH imaju značajno više koncentracije TSH od dece sa tranzitornim, navode Cho i saradnici, s tim da

su novorođenčad sa koncentracijom TSH $>28,4$ mIJ/l bila u većem riziku za nastanak trajnog oblika bolesti (126). Slični su rezultati Lima i saradnika, s tim što je u njihovom istraživanju granična vrednost TSH za nastanak trajnog KH bila 34,0 mIJ/l (144). Nasuprot navedenih rezultata, Rabbiosi ne uočava razliku u koncentraciji TSH kod dece sa trajnim i tranzitornim oblikom KH. Navodi, da u slučaju ranog uzimanja uzorka krvi za analizu, pre inicijalog porasta koncentracije TSH, ovaj nalaz se ne može smatrati relevantnim za procenu težine hipotiroidizma (165).

U cilju potvrde dijagnoze KH, osim određivanja nivoa TSH ispitivanje je podrazumevalo određivanje koncentracije T_4 , odnosno fT_4 u serumu. Prosečna koncentracija T_4 , odnosno fT_4 , kod naših ispitanika sa trajnim oblikom KH, je bila značajno niža nego kod dece sa tranzitornim KH. Najniže nivoe T_4 , odnosno fT_4 su imala deca s atireozom i s uvećanom štitastom žlezdom, odnosno pretpostavljenom dishormonogenezom koja imaju potpuni blok u sintezi tiroidnih hormona. Najviše koncentracije T_4 , odnosno fT_4 su imali ispitanici sa tranzitornim oblikom KH. Tokom perioda skrininga zabeležen je porast prosečne koncentracije T_4 , odnosno fT_4 , tako da su vrednosti u P4 bile značajno više nego u P1. Naši rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji navode da je kod dece sa tranzitornim hipotiroidizmom nivo serumskog T_4 , odnosno fT_4 u granicama ili malo ispod donje granice referentnih vrednosti (26). S obzirom da je tokom P4 dijagnostikovana najveći broj dece sa tranzitornim KH bilo je za očekivati da je koncentracija T_4 odnosno fT_4 viša nego u prethodnim periodima skrininga. Za razliku od naših, rezultati drugih autora su drugačiji. Istraživači iz Turske i Irana uočavaju više koncentracije TSH kod novorođenčadi sa trajnim KH, dok se nivoi T_4 i fT_4 nisu razlikovali između grupe sa trajnim i tranzitornim KH (145, 146). Za razliku od njih, autori iz Grčke navode da je koncentracija TSH bila značajno viša, a nivo T_4 značajno niži kod novorođenčadi sa tranzitornim KH, što nije u korelaciji sa etiologijom KH i u ovom slučaju ne može poslužiti kao prediktor diferencijacije trajnog u odnosu na tranzitorni KH (147).

Transplacentarni prelazak majčina antitela može da dovede do KH, koji je najčešće tranzitornog oblika. Stoga je preporuka da se kod novorođenčadi sa KH na prijemu uradi analiza anti-TPO At i Tg At (26). U istraživanju Rovelia i

saradnika se navodi da 59% novorođenčadi čije majke boluju od autoimunskog tiroiditisa imaju pozitivna TPO At (148). Mengreli i saradnici su uočili da novorođenčad sa trajnim KH, u istom procentu kao i zdrava deca, imaju pozitivna TPO At i Tg At, dok je kod dece sa tranzitornim KH procenat pozitivnih antitela bio značajno veći. I pored toga, navode da se tranzitorni KH prouzrokovan transplacentnim prelaskom majčinih TPO i Tg At retko viđa, i da incidencija iznosi 1:84. 726 živorođenih (69). Slični su i rezultati Browna i saradnika koji su uočili da incidencija tranzitornog KH u Severnoj Americi prozrokovana blokirajućim antitelima majke iznosi 1:180. 000 (149), kao i u Švajcarskoj gde je incidencija iznosila 1:310. 000 (150). Analiza TPO At i Tg At je urađena kod oko 20% naših ispitanika. Kao i rezultati drugih autora, i naši rezultati pokazuju da transplacentno preneti tiroidna antitela majke retko dovode do nastanka KH, što potvrđuje nalaz pozitivnih TPO At i Tg At koje je imalo samo 5,8%, odnosno 6,8% naših ispitanika. U literaturi se navodi da novorođenčad sa tranzitornim KH imaju u većem procentu pozitivna TPO At od dece sa trajnim oblikom hipotiroidizma (69), što smo uočili i kod naših ispitanika, ali bez značajnosti razlike između navedenih grupa.

Prema preporukama AAP i ESPE, supstitucionu terapiju l-tiroksinom treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze KH, poželjno do 15. dana života. Preporučeno je da početna doza iznosi 10 – 15 µg/kg telesne mase, ili za novorođenče rođeno u terminu 50 µg tiroksina dnevno u obliku tablete u jednoj dnevnoj dozi (18, 26). Kod blažih oblika KH kao što su ektopija i hipoplazija tiroideje, normalizacija serumskog nivoa TSH i fT₄ se može postići sa znatno nižim nivoima l-tiroksina, koji su ponekad 6 – 10 µg/kg TM (96). Za razliku od toga, kod novorođenčadi sa težim oblikom KH, atireozom i dishormonogenezom tiroideje, koja su u većem riziku za nastanak razvojnih poremećaja, pojedini autori savetuju primenu većih doza leka od zvanično preporučenih, a koje dostižu 12 – 17 µg/kg (151). Stoga se pored zvaničnih preporuka, odluka o inicijalnoj dozi l-tiroksina ponekad donosi i na osnovu kliničke procene. Brojnim studijama koje su sprovedene u više zemalja Evrope, SAD, Kanadi i Novom Zelandu ispitivana je adekvatnost doze leka u odnosu na vreme započinjanja terapije. U studiji Salerna (Salerno) i saradnika novorođenčad sa KH su primala tri različite doze l-tiroksina.

Prva grupa je dobijala 6,0 – 8,0 µg/kg, druga grupa 8,1 – 10,0 µg/kg, a treća 10,1 – 15,0 µg/kg. Kod ove dece je praćen rast i intelektualni razvoj tokom četiri godine. Najveći koeficijent inteligencije (IQ) su imala novorođenčad sa najtežim oblikom KH koja su primala najveću dozu leka (152). Druga studija Bongers-Schokkinga i saradnika, kojom je poređena rana sa kasno započetom terapijom, kao i mala doza leka u odnosu na veću dozu, pokazuje da su najbolji IQ imala novorođenčad koja su imala težak oblik KH, a kod kojih je lečenje početo rano, pre 13 dana života i sa dozom leka većom od 9,5 µg/kg (119). U studiji koja je sprovedena na Novom Zelandu, novorođenčad s atireozom su dobijala početnu dozu leka od 15,0 µg/kg, s ektozijom 12,0 µg/kg, dok su novorođenčad sa dishormonogenezom dobijala 10,0 µg/kg. Od ukupnog broja ispitanika 7. dana terapije 78% ispitanika je normalizovalo T₄, dok je 14. dana lečenja T₄ kod svih ispitanika bio u granicama referentnih vrednosti (153).

Supsticiona terapija l-tiroksinom je započeta kod 92,6% naših ispitanika, dok je 7,4% novorođenčadi imalo tranzitornu hipertireotropinemiju tako da nije dobijalo nikakvu terapiju. Prosečan uzrast u kojem je započeta terapija l-tiroksinom je bio 19 dana, s tim da je najranije započeta u trećem, a najkasnije u 69. danu života. Novorođenčad kod kojih je terapija započeta u trećem danu života su zbog lošeg opšteg stanja, odmah po rođenju hospitalizovana u Institutu. Reč o blizancima čija majka i starija sestra imaju disgenezu štitaste žlezde, a s obzirom na izrazito povišene koncentracije TSH dobijene skriningom pretpostavilo se da je i kod ove dece reč o istom uzroku KH, tako da je supsticiona terapija započeta bez odlaganja. Najkasnije započeta terapija l-tiroksinom je bila u uzrastu od 69 dana i to kod deteta koje nije otkriveno skrining programom, već je dijagnoza KH postavljena kasno u uzrastu od 2 meseca. Reč je o detetu koje je propušteno skrining programom, a koje je u 8. satu života zbog perinatalne asfiksije prevedeno iz porodilišta u ustanovu tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. Uzorak krvi na filter papiru za analizu TSH iz nepoznatog razloga nije stigao u Biohemijsku laboratoriju Instituta. U uzrastu od dva meseca dete je hospitalizovano na odeljenju hematologije zbog anemije, kada je dijagnostikovano KH prouzrokovan ili atireozom ili agenezijom štitaste žlezde. Osim ovog deteta, supsticiona terapija je kod pojedinih započinjana kasno, u uzrastu oko 30 dana života i to najčešće

zbog ponavljanja uzoraka TSH ili kod novorođenčadi koja su bila hospitalizovana u drugim bolnicama u Srbiji. Prosečan uzrast započinjanja terapije l-tiroksinom kod naših ispitanika je bio 19. dan života, što je kasnije od zvaničnih preporuka AAP i ESPE. Međutim, ukoliko bi iz analize izuzeli novorođenčad kod kojih je terapija započeta veoma kasno, kod većina naših ispitanika terapija l-tiroksinom je primenjena prema preporukama, odnosno tokom prve dve nedelje života. U studiji Olivijerija i saradnika prosečan uzrast kada je dijagnostikovano KH i započeta terapija bio je 15. dan života. U grupi dece kod koje je TSH otkriven skriningom bio manji od 10 mIU/l terapija je započeta znatno kasnije, u uzrastu od 21 dan (163).

Ukupna dnevna doza l-tiroksina kod naših ispitanika je bila 13,94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne mase (5,3-37,9), što je takođe u skladu sa preporukama udruženja pedijatrijskih endokrinologa. U grupi novorođenčadi sa trajnim oblikom KH prosečna dnevna doza l-tiroksina je bila 14,33 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dok je u grupi sa tranzitornim oblikom iznosila 12,44 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora koji navode da su deca sa trajnim oblikom KH, dobijala veću dozu leka od ispitanika sa tranzitornim KH (119, 153).

Oštećenje sluha je deo kliničke slike endemskog kretinizma, tako da su u eri pre skrininga gluvoća kao i različiti stepeni sensorineuralnog oštećenja sluha bili veoma česta pojava (154). Studije na laboratorijskim životinjama su potvrdile značajnu ulogu tiroidnih hormona u sazrevanju struktura unutrašnjeg uha i lokalizaciju tireoidnih β receptora u kohlei i moždanim strukturama koje čine slušni put (155, 156). Deca sa kasno započetom terapijom KH imaju značajno povećanu učestalost poremećaja sluha (157). Posebno je čest sensorineuralni gubitak sluha u zoni visokih frekvencija, mada se opisuju i konduktivna oštećenja. Ispitivanje neuro-otoloških funkcija dece sa rano otkrivenim KH otkrilo je da je učestalost ovih poremećaja skoro identična učestalosti u eri pre skrininga, ali su oštećenja sluha sada mnogo blaža, dok su teška oštećenja retka pojava (158).

Od ukupnog broja dece naših ispitanika patološki nalaz na TEAOE. je imalo 13,3% ($n = 22$) i to najčešće u vidu jednostranog slabijeg odgovora, što ukazuje na moguće oštećenje sluha. Prema nekim autorima ovi poremećaji su prisutni čak kod 20% bolesnika sa KH (154), što je u skladu sa rezultatima našeg ispitivanja.

Izvor fetalnog tiroksina tokom gestacije se menja, tako što je na početku T₄ isključivo majčinog, a od sredine gestacije i fetalnog i majčinog porekla. Pošto fetalna tiroideja sazreva sporo i svoju punu aktivnost ostvaruje tek u trećem trimestru trudnoće, snabdevanje fetusa tiroidnim hormonima zavisi isključivo od majke (143). Ukoliko je majka hipotiroidna, nedostatak tiroksina kod fetusa je naročito izražen tokom rane trudnoće kada fetalni sistem još uvek nije funkcionalan. Onog trenutka kada fetalna tiroideja postane aktivna, ona će delimično ili potpuno prevazići hormonski nedostatak, ali sekvele u vidu selektivnih neurokognitivnih poremećaja nastalih kao posledica blažeg oštećenja mozga mogu ostati (17). Udruženost hipotiroidizma majke i fetusa, posebno ukoliko je deficit tiroidnih hormona izražen, može prouzrokovati po život opasno stanje deteta i veoma teško oštećenje njegovog kognitivnog i motornog razvoja uprkos uvođenja supstitucione terapije neposredno po rođenju (69). Ovakvi primeri potvrđuju izuzetan značaj tiroidnih hormona, a posebno onih majčinog porekla koji doprinose normalnom razvoju mozga fetusa.

Funkcija štitaste žlezde kod majki naših ispitanika je bila u granicama normale. Jedina statistički značajna razlika se odnosila na nešto više koncentracije TSH tokom P3 u odnosu na druge periode skrininga, kao i na niže koncentracije T₄ kod majki dece sa tranzitornim oblikom KH. Međutim, i pored toga koncentracije kako TSH, tako i T₄ su bile u granicama referentnih vrednosti. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Rovellia koji navodi da je izuzev blago povišene koncentracije TSH, kod većine majki uključujući i one koje su bolovale od autoimunskog tiroiditisa, koncentracija fT₄ bila u granicama referentnih vrednosti (148). Nasuprot tome, Weber i saradnici objavljuju da čak 20% majki čija novorođenčad boluju od KH imaju poremećaj funkcije štitaste žlezde, za razliku od 8–10% trudnica u opštoj populaciji (66).

Pre trudnoće, dijagnozu hipotiroidizma najčešće postavlja internista endokrinolog, a tokom trudnoće ginekolog. Funkciju štitaste žlezde kod trudnica je neophodno redovno kontrolisati, a terapiju l-tiroksinom u slučaju hipotiroidizma neodložno primeniti. U istraživanju Rovelli i saradnika, 68% majki novorođenčadi sa KH su tokom trudnoće lečene l-tiroksinom, od kojih je kod 83% trudnica zbog porasta TSH doza leka povećana (148) Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je

tokom trudnoće 1,8% trudnica imalo hipotiroidizam, zbog kojeg su dobijale l-tiroksin, što je znatno manje nego u studiji Rovelli i saradnika. Za razliku od toga 6,4% majki naših ispitanika su tokom trudnoće bolovale od hipertiroidizma, dok je tireosupresivna terapija primenjena kod 6,1%. Tireosupresivna terapija koja se koristi u lečenju hipertireoze kod trudnice, u značajnoj meri prolazi placentnu barijeru i prozrokuje inhibiciju fetalne tiroideje. Procenjuje se da je aktivna hipertireoza tokom trudnoće znatno češća nego što se misli i da iznosi 1:200 - 1:1000 trudnica. Za razliku od toga incidencija tranzitornog hipotiroidizma prouzrokovanog transplacentalnim prelaskom tireosupresivnog leka je daleko manja (159). Moguće objašnjenje ove pojave je u činjenici da tranzitorni hipotiroidizam kod velikog broja novorođenčadi ostane neprepoznat. Stoga je preporuka da se kod svakog novorođenog deteta, čija majka ima pozitivnu anamnezu za autoimunska bolest štitaste žlezde ili je tokom trudnoće koristila tireosupresivnu terapiju, obavezno proveri funkcija štitaste žlezde (26).

Kao i kod novorođenčadi sa KH, i kod njihovih majki analizirali smo udruženost pozitivnih anti-TPO i Tg antitela i njihov uticaj na etiologiju KH. Analiza TPO At je urađena kod 14,3% majki, od čega su bila pozitivna kod 21,4% u grupi sa tranzitornim i kod 10,0% u grupi sa trajnim KH. Osim toga, kod 17,5% majki je urađena analiza Tg At, koja su u grupi sa tranzitornim oblikom bila pozitivna kod 25%, a u grupi sa trajnim oblikom kod 13,8% žena. I pored toga što su majke naših ispitanika sa tranzitornim oblikom u većem procentu imale pozitivna TPO At i Tg At, ne postoji značajna povezanost ovih analiza sa povećanjem incidencije tranzitornog KH. Za razliku od naših, rezultati drugih autori pokazuju drugačije. Medda i saradnici navode da je autoimunska bolest štitaste žlezde majke češće dovodi do tranzitornog u odnosu na trajni KH (106). Objašnjenje je u tome što transplacentarno preneti TSH blokirajuća antitela češće dovode do nastanka tranzitornog KH, što su uočili i drugi istraživači (69).

Početak pedesetih godina prošlog veka Virginia Apgar je odredila način kojim se u porođajnoj sali, neposredno posle rođenja može proceniti vitalnost novorođenčeta. Od tada je Apgar skor u upotrebi u brojnim porodilištima širom sveta. U prvom i petom minutu po rođenju određuje se srčana frekvencija,

procenjuju se respiratorni pokreti, tonus mišića, reakcija na kateter i boja kože. Svi ovi parametri se ocenjuju od 0 do 2, ocene se sabiraju i konačan zbir predstavlja Apgar skor. Vrednost Apgar skora od 0 predstavlja odsustvo vitalnih funkcija, 1 – 4 ukazuje na težu depresiju vitalnih funkcija, pri čemu je život deteta ugrožen, skor 5 – 7 ukazuje na manji stepen depresije vitalnih funkcija i skor 8 – 10 označava da su vitalne funkcije dobre (160).

Prosečan Apgar skor u 5. minutu po rođenju kod naših ispitanika je iznosio $8,52 \pm 1,21$, što znači da je većina dece sa KH imala na rođenju uredne vitalne funkcije. Nismo uočili promenu u AS tokom perioda skrininga, niti nivoa koje bi kod dece sa trajnim i tranzitornim oblikom KH ukazale na depresiju vitalnih funkcija.

„Skor epifiza kolena” je parameter koji služi za procenu koštanog sazrevanja, odnosno nedostatka tiroidnih hormona u periodu pre rođenja i ima izvestan prognostički značaj za mentalni razvoj. U prilog ovoga govori i činjenica da je epifizni skor niži što je bolest teža. Tako, epifizni skor koji je ≤ 1 imalo je 33,3% naših bolesnika sa atireozom, 42,3% dece sa dishormonogenezom, 40,0% sa nepoznatim uzrokom KH, a samo 15,8% dece s ektopijom. Rovet i saradnici navode nešto drugačije podatke. U njihovoj grupi koštana zrelost ≤ 36 nedelja imalo je 83% dece s atireozom, dok je kod dece sa disgenezom zastoj u koštanom sazrevanju registrovan u oko 50%. Nije bilo razlike između dece s ektopijom i dishormonogenezom (161).

Najveći skor epifize kolena u našoj studiji su imala novorođenčad sa štitastom žlezdom koja je bila na mestu, njih 75,0%, kao i 70,0% dece sa tranzitornim oblikom KH. Novorođenčad sa tranzitornim oblikom KH i sa štitastom žlezdom normalne veličine i na mestu su imala statistički značajno više nivoa skora epifize kolena u odnosu na druge etiološke grupe, što pokazuje da je koncentracija tiroidnih hormona u toku intrauterusnog perioda, kod novorođenčadi s ovim uzrokom KH bila u granicama normale.

Dijagnozu primarnog KH je moguće postaviti na osnovu rezultata laboratorijskih analiza (TSH, T_4 , odnosno fT_4), a etiologiju na osnovu scintigrafskog nalaza štitaste žlezde. Scintigrafija štitaste žlezde je veoma značajan metod naročito u dijagnostici disgeneze tiroideje. Disgeneza tiroidne žlezde je

najčešći uzrok primarnog KH i otkriva se kod 85% dece sa KH, dok je dishormonogeneza sa ili bez strume je najređi uzrok i nalazi se kod 15% bolesnika sa trajnim oblikom bolesti (7, 8, 20, 26, 39).

Ektopija štitaste žlezde je najčešća forma bolesti, dok su atireoza i hipoplazija zastupljene u manjem procentu (27). Studiji iz Škodske je objavila da 31% novorođenčadi sa trajnim KH ima ageneziju tiroideje, 32% ektopiju, 22% hipoplaziju, a da samo 14% novorođenčadi ima dishormonogenezu štitaste žlezde (162). Deladoey i saradnici navode da je disgenezu štitaste žlezde imalo 63,0% dece sa KH, od čega ektopiju 47%, a atireozu 16% ispitanika (113). Za razliku od prethodnih autora, Olivijeri i saradnici uočavaju da je učestalost ektopije i dishormonogeneze kod novorođenčadi sa težim oblikom KH (TSH >15 mIJ/l) podjednaka. Interesantan je podatak da je u grupi novorođenčadi sa blažim oblikom KH (TSH <15 mIJ/l) ektopiju imalo samo 0,9% ispitanika, a dishormonogenezu čak 80,3% novorođenčadi (163).

Poslednjih godina u više zemalja Evrope i sveta je zabeležen porast incidencije KH, za šta je delimično odgovorno smanjivanje granične vrednosti TSH koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti u skriningu. Autori iz Argentine nisu uočili porast incidencije KH tokom vremena, ali navode da je smanjivanjem granične vrednosti TSH dijagnostikovao veći broj novorođenčadi kako sa teškim, tako i blagim oblikom KH (112). Nasuprot tome, rezultati Deladoja i saradnika pokazuju da smanjivanje granične vrednosti TSH nije doprinelo povećanju prevalencije teških formi KH, već samo blagih oblika sa normalno lokalizovanom štitastom žlezdom (113). Slične rezultate su publikovali i autori iz Italije i sa Novog Zelanda, koji beleže porast prevalencije dishormonogeneze, dok se prevalencija disgeneze nije menjala tokom vremena (109, 100).

Kao i kod većine drugih autora, najčešći uzrok primarnog KH i kod naših ispitanika je bila disgeneza štitaste žlezde koju je imalo 57,7% novorođenčadi, od čega ektopiju 37,7% ispitanika. Dishormonogenezu štitaste žlezde je imalo 22,0% novorođenčadi sa KH. S obzirom da kod naših ispitanika nije sprovedeno genetsko istraživanje, reč je o pretpostavljenoj, a ne dokazanoj dishormonogenezi štitaste žlezde. Tokom perioda skrininga uočili smo dvostruki porast prevalencije ektopije,

porast prevalencije normalno lokalizovane štitaste žlezde, dok se prevalencija atireoze tokom vremena nije menjala. Smanjenje granične vrednosti TSH omogućilo je otkrivanja blažih formi hipotiroidizma pretežno sa normalno lokalizovanom štitastom žlezdom, što je dovelo do porasta prevalencije ovog oblika KH. Zanimljiv je i podatak da je smanjenjem granične vrednosti uočen čak dvostruki porast prevalencije ektopije, zašta još uvek nemamo dovoljno dobro objašnjenje. Moguće je da su na porast prevalencije ektopije uticali lakši oblici hipotiroidizma koji pri višim graničnim vrednostima TSH verovatno ne bi bili otkriveni.

Poslednjih godina beleži se trend porasta blagih i potencijalno tranzitornih oblika KH, što je na sastancima udruženja pedijatrijskih endokrinologa dovelo do brojnih debata o potencijalnom kliničkom značaju lečenja ovih oblika KH, kao i o ekonomskim posledicama nove strategije skrining programa koji se primenjuje u mnogim zemljama sveta (97, 164). Posebno se ističe povećan broj lažno pozitivnih rezultata TSH na skriningu, što zahteva veći broj ponavljanja uzoraka, a samim tim i veće troškove skrining programa. Osim toga, još uvek nije poznat značaj rane detekcije i lečenja blagih formi hipotiroidizma i hipertireotropinemije na intelektualni razvoj i na metabolizam. I pored poznatih preporuka (26), lečenje blagih oblika hipotiroidizma se razlikuje od centra do centra, naročito po pitanju vremena započinjanja terapije, kao i kliničke reevaluacije u cilju razjašnjenja etiologije bolesti.

Rezultati brojnih istraživanja navode da tranzitorni KH ima od 38,0 do 54,9% novorođenčad (126). U studiji Mengrelia i saradnika, tranzitorni KH je imalo 11,2% ispitanika sa prevalencijom od 1:14154. Većina ispitanika je imala trajni KH, a prevalencija koja je tokom vremena porasla sa 1:3384 na 1:1749 (111). Nasuprot tome, istraživači iz Koreje su objavili da 39,4% novorođenčadi sa KH imaju tranzitorni oblik (126), što je slično rezultatima istraživača iz Italije. Rabbiosi i saradnici su utvrdili da je od ukupnog broja dece sa KH 38,1% imalo tranzitorni oblik, 27,4% tranzitornu hipertireotropinemiju, dok je 34,5% imalo trajni oblik KH (165). Tokom perioda skrininga na teritoriji Srbije bez pokrajina, pored porasta kumulativne incidencije KH, zabeležen je i porast prevalencije kako trajnog, tako i tranzitornog oblika KH.

Posebno se ističe porast prevalencije tranzitornog hipotiroidizma. Prevalencija tranzitornog KH u našem istraživanju je iznosila 16,7%. Tokom prvih 15 godina skrininga tranzitorni KH je imalo samo 0,9% naših ispitanika, da bi se vremenom broj ispitanika sa tranzitornim KH povećao, tako da je poslednjih sedam godina skrininga prevalencija porasla na 35,0%. Kada se posmatra celokupan period skrininga prevalencija tranzitornog KH je nešto niža nego kod drugih istraživača. Međutim, ako posmatramo poslednjih 7 godina skrininga kada je otkriven najveći broj novorođenčadi sa tranzitornim KH može se zaključiti da su naši rezultati u skladu sa rezultatima drugih autora.

Na porast prevalencije tranzitornog oblika KH u našoj studiji je uticalo više različitih činilaca. Jedan od činilaca je bilo smanjenje granične vrednosti TSH. Tokom P1 i P2 perioda skrininga kada je granična vrednost TSH bila 30 mIJ/l, odnosno 20 mIJ/l, tranzitorni KH je zabeležen samo kod 0,9% ispitanika. Smanjivanjem granične vrednosti TSH na 10 mIJ/L tokom P3 prevalencija tranzitornog je iznosila 5,1%, dok je poslednjih 7 godina kada je granična vrednost TSH bila 9 mIJ/l porasla na 35,0%. Na povećanje prevalencije tranzitornog oblika KH tokom godina je uticao porast broja trudnica sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde, kod kojih su antitela koja blokiraju TSH receptor i tireosupresivna terapija doveli do nastanka ovog oblika KH. Porast broja prevremenih porođaja, kao i novorođenčadi rođene sa malom telesnom masom, naročito tokom P4, kod kojih je zbog prolongirane hospitalizacije topijska primena preparata joda bila neizbežna, takođe je uticalo na porast prevalencije tranzitornog KH. Osim toga, moguće je da su brojni još uvek nedovoljno ispitani faktori okoline uticali na porast prevalencije kako trajnih, tako tranzitornih oblika KH, što je tema za neka nova istraživanja.

6. Zaključci

Istraživanje po tipu retrospektivne studije prevalencije, zasnovano je na deskriptivnoj analizi podataka dobijenih skriningom novorođenčadi na KH u periodu od januara 1983. do decembra 2013. godine na teritoriji Srbije bez pokrajina. Programom skrininga obuhvaćeno je 1.547.122 novorođenčadi, od kojih je KH otkriven kod 434 dece (259 ženskog i 175 muškog pola).

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja doneti su sledeći zaključci:

- 1.)
 - a.) Kumulativna incidencija KH na teritoriji Srbije bez pokrajina za period od januara 1985. do januara 2013. godine iznosila je 28,61 na 100.000 živorođene dece (1:3495).
 - b.) Godišnja prevalencija KH među novorođenom decom je porasla sa 1:5084 tokom prvih pet godina skrininga (P1) na 1:1807 tokom poslednjih sedam godina (P4).
 - c.) Zabeležen je porast prevalencije svih uzroka KH, prvenstveno ektopije štitaste žlezde sa 5,8% tokom prvih pet godina skrininga (P1) na 12,5% tokom poslednjih sedam godina (P4), kao i tranzitornog oblika KH sa 0% na 15,8%.
 - d.) Utvrđena je jasna povezanost smanjenja granične vrednosti TSH sa porastom prevalencije svih uzroka KH sa 19,67:100.000 (1:5084) tokom P1 kada je granična vrednost iznosila 30 mIJ/l na 55,33:100.000 (1:1807) tokom P4 kada je bila 9 mIJ/l.
- 2.) Kliničke i laboratorijske karakteristike novorođenčadi sa KH:
 - a.) Novorođenčad sa kongenitalnim hipotiroidizmom bila su najčešće začeta prirodno, rođena prirodnim putem, u terminu, iz jednoplodne trudnoće. Prosečna telesna masa na rođenju, telesna dužina, kao i obim glave novorođenčadi sa KH bili su u granicama normale.
 - b.) Prosečna koncentracija TSH na prijemu kod novorođenčadi sa KH iznosila je $266,15 \pm 226,46$ mIJ/l, T_4 $47,91 \pm 35,91$ nmol/l, a fT_4 $8,97 \pm 6,35$ pmol/l.

- c.) Scintigrafija štitaste žlezde je urađena kod 82,9% naših ispitanika, od čega je najveći broj (40,8%) imalo ektopiju, dok su atireoza (20,6%) i uvećana štitasta žlezda na mestu (28,9%) bili zastupljeni kod znatno manjeg broja novorođenčadi sa KH.
- 3.) Poređenje glavnih kliničkih i laboratorijskih karakteristika dece sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti:
- a.) Od ukupnog broja ispitanika sa trajnim KH, bilo je više novorođenčadi ženskog pola (64%), dok je kod novorođenčadi sa tranzitornim KH utvrđena jednaka distribucija polova.
- b.) U grupi novorođenčadi sa tranzitornim oblikom KH uočena je veća učestalost IVF-a, rođenja pre termina i višeplođnih trudnoća u odnosu na decu sa trajnim KH. Nisu uočene značajne razlike po pitanju prosečne telesne mase, telesne dužine i obima glave na rođenju.
- c.) Prosečna vrednost TSH na prijemu u grupi sa trajnim oblikom KH ($290,64 \pm 212,73$ mIJ/l) je bila značajno viša nego u grupi dece sa tranzitornim ($104,28 \pm 116,11$ mIJ/l), a najviše koncentracije zabeležene su kod dece s atireozom ($347,99 \pm 253,92$ mIJ/l). Osim toga, novorođenčad sa tranzitornim oblikom KH su imala značajno više koncentracije T_4 ($84,56 \pm 44,14$ nmol/l), odnosno fT_4 ($13,63 \pm 6,24$ pmol/l), u odnosu na decu sa trajnim KH ($45,64 \pm 34,41$ nmol/l, odnosno $6,90 \pm 5,36$ pmol/l).
- d.) Kod novorođenčadi sa trajnim oblikom KH utvrđen je značajno niži skor epifize kolena u odnosu na decu sa tranzitornim oblikom, što ukazuje na izraženiji intrauterini nedostatak tiroidnih hormona.

7. Literatura

1. Benitez RF, Penafiel W, De Groot LJ, Ramirez I. Endemic goiter and endemic cretinism in the andean region. *N Engl J Med.* 1969; 280:296-302.
2. Merke F. The history of endemic goitre and cretinism in the thirteenth to fifteenth centuries. *Proc R Soc Med.* 1960; 53:995–1002.
3. Dennison, J, Oxnard, C, Obendorf, P. Etymology of the word „cretin”. In: *Endemic Cretinism.* Springer New York. 2012; p.1-2.
4. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidisms and thyroid substitution: historical aspects. *J Thyroid Res.* 2011; 2011:809341.
5. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North America* 1987; 34: 881-8
6. Banićević M, Joksimović I. et al. Kongenitalni hipotiroidizam – rana terapija i mentalni razvoj. *Jug Pediatr.* 1979; 22:23-34.
7. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orph J Rare Dis.* 2010; 5:17. Preuzeto sa: <http://www.ojrd.com/content/5/1/17>
8. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am.* 1979; 26:33-51.
9. 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.* 1984; 289:1171-5.
10. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, Chiumello G. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19: 224-9.
11. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo 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 Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:557-62.

12. Milenković T. Praćenje terapije, staturoponderalnog i psihomotornog razvoja dece obolele od kongenitalnog hipotiroidizma otkrivenog skrining programom. Magistarska teza, Beograd: Medicinski fakultet, 2001
13. Fisher DA. Catch-up growth in hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1988; 318:632-4.
14. Chiesa A, Papendieck LG, Keselman A, Heinrich J. Final height in long-term primary hypothyroid children. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 1998; 11: 51-8.
15. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediat Acta* 1985; 40: 305-16.
16. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, Chiumello G. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 224-9.
17. Mirabella G, Feig D, Astzalos E, Perlman K, Rovet JF. The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economics on infant cognitive abilities. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:191-4.
18. Rose SR, Brown RS, Foley T. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 2290-303
19. Ghou YH, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early-treated congenital hypothyroidism. *J Child Neurol.* 2002; 17:510-4.
20. Delange F. Neonatal sceening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res.* 1997; 48:51-61.
21. Rovet J. Behavioral and cognitive abnormalities associated with congenital hypothyroidism. In: Hauser P, Rovet J, eds. *Thyroid diseases of infancy and childhood.* Washington DC: American Psychiatric Press Inc.1999; p:85-126.
22. Kooistra L, Van der Meere JJ, Vulsma T. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996; 85: 425-9.
23. Kooistra L. Cognitive and motor development in children with early-treated congenital hypothyroidism. Longitudinal study, Groningen: Rijksuniversiteit, 1995.

24. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341:549-55.
25. La Franchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33:S225-33.
26. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G et al. European society for pediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:363-84.
27. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:Suppl 4.
28. Eugene D, Djemli A, Van Vilet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2696-70.
29. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2000; 343:441-2.
30. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of National screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2009-14.
31. Leger J, Marianovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Plak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in the first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:575-80.
32. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42: 379-89.
33. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Enocr Rev.* 2004; 25:722-46.
34. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, Renneboog B, Parma J, Costagliola S, Vassart G. Autosomal dominant

transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:234-8.

35. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998; 19:399-401.

36. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H et al. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX-2.1 haploinsufficiency. *J Clin Invest.* 2002; 109:475-80.

37. Ferrera AM, De Michele G, Salvatore E, Di Maio L, Zampella E, Capuano S et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid.* 2008; 18:1005-9.

38. Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr.* 1999; 38:113-5.

39. De Vijlder JJM. Primary congenital hypothyroidism: defects in iodine pathways. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149:247-56.

40. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Kryisnik C, Battelino T. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutation in patients with thyroid dyshormonogenesis. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:511-9.

41. Kopp P. Pendred's syndrome and genetics defects in thyroid hormone synthesis. *Rev Endo Metab Disord.* 2000; 1:29-32.

42. Moreno JC, Bikker H, Kepmers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ et al. Inactivation mutation in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2002; 347:95-102.

43. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:605-10.

44. Pohlenz J, Refetoff S. Mutation in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochemie.* 1999; 81:469-76.

45. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Leger A et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 358:1811-8.
46. Biebermann H, Schoneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Gruters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3471-80.
47. Grüters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. *Horm Res.* 2003; 59:24-9.
48. Bas VN, Cangul H, Agladioglu SY, Kendall M, Cetinkaya S, Maher ER, Aycan Z. Mild and severe congenital primary hypothyroidism in two patients by thyrotropin receptor (TSHR) gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25:1153-6.
49. Persani L, Calebiro D, Cordella D, Weber G, Gelmini G, Libri D et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 322:72-82.
50. Cerbone M, Agretti P, De Marco G, Improda N, Pignata C, Santamaria F et al. Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Ital J Pediatr.* 2013;19:39:5.
51. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J.* 2015; 62:393-8.
52. Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:770-9.
53. Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanisms of disease: Mutations of G proteins and G-proteins-coupled receptors in endocrine disease. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2:681-93.
54. Rodriguez R, Andersen B. Cellular determination in the anterior pituitary gland: PIT-1 and PROP-1 mutations as causes of human combined pituitary hormone deficiency. *Minerva Endocrinol.* 2003; 28:123-33.

55. Kandemir N, Vurallı D, Taskıran E, Gonc N, Ozon A, Alikasifoglu A, Yılmaz E. Frequency of mutations in PROP-1 gene in Turkish children with combined pituitary hormone deficiency. *Turk J Pediatr.* 2012; 54:570-5.

56. Blankenstein O, Mühlenberg R, Kim C, Wüller S, Pfäffle R, Heimann G. A new C-terminal located mutation (V272ter) in the PIT-1 gene manifesting with severe congenital hypothyroidism. Possible functionality of the PIT-1 C-terminus. *Horm Res.* 2001; 56:81-6.

57. Doeker BM, Pfaffle RW, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin beta subunit gene follows an autosomal recessive inheritance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1762-5.

58. Partsch CJ, Riepe FG, Krone N, Sippell WG, Pohlenz J. Initially elevated TSH and congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation of the TSH beta subunit gene: case report and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114:227-34.

59. Heinrichs C, Parma J, Scherberg NH, Delange F, Van Vliet G, Duprez L. et al. Congenital central isolated hypothyroidism caused by a homozygous mutation in the TSH-beta subunit gene. *Thyroid.* 2000; 10:387-91.

60. Friesema EC, Jansen J, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T₃ levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2:512-23.

61. Mimouni M, Mimouni-Bloch A, Schachter J et al. Familial hypothyroidism with autosomal dominant inheritance. *Arch Dis Child* 1996; 75:245-6.

62. Dundar B, Bober E, Büyükgebiz A. Successful therapy with L-T4 in a 5 year-old boy with generalized thyroid hormone resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16:1051-6.

63. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43:431-40.

64. Florkowski CM, Brownlie BE, Croxson MS, Manning P, Farrand S, Smith G. et al. Thyroid hormone resistance: the role of mutational analysis. *Intern Med J.* 2006; 36:738-41.
65. 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.* 2005; 62:444-8.
66. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Neonatal Ed.* 1998; 79:F70-2.
67. Praks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, Sullivan KM. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 2010; 125:S54-63.
68. Saglam H, Buyukuysal L, Koksall N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Int Pediatr.* 2007;49:76-9.
69. Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Vegenakis AG, Dacou-Voutetakis C. Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. *Hormones.* 2003; 2:113-9.
70. Hetzel BS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1770-1.
71. Zimmermann MB, Jooste PI, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008; 372:1251-62.
72. DeLange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid.* 2001; 11:437-47.
73. DeLange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid.* 2002; 12:915-24.
74. Gliroer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11:471-81.
75. World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Council for the control of iodine deficiency disorders joint consultation. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd ed. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2001. WHO-NHD/01.1

76. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1704-12.
77. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Neonatal iodine deficiency: clinical aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:1257-64.
78. Tylek-Lemanska D, Rybakowa M, Kumorowicz-Kopiec M, Dziatkowiak H, Ratajczak R. Iodine deficiency incidence in neonates based on the experience with mass screening for congenital hypothyroidism in southeast Poland in the years 1985-2000. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:32-8.
79. Copeland DL, Sullivan KM, Houston R, May W, Mendoza I, Salamatullah Q. et al. Comparison of neonatal thyroid-stimulating hormone levels and indicators of iodine deficiency in school children. *Public Health Nutr.* 2002; 5:81-7.
80. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyreotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid.* 2004; 14:1077-83.
81. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol.* 2004; 24:397-9.
82. l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res.* 1987; 28:42-9.
83. Cassio A, Colli C, Piazzini S, Bozza D, Zappulla F, Balsamo A. et al. Results of screening of congenital hypothyroidism and iodine excess in neonatal age. *Ann Ist Super Sanita.* 1998; 34: 337-41.
84. Linder N, Davidovich N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J. et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr.* 1997; 131:434-9.
85. Smerdely P, Lim A, Boyages SC, Waite K, Wu D, Roberts V. et al. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very- low-birthweight infants. *Lancet.* 1989; 2:661-4.

86. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronin deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*. 2000; 343:185-9.
87. Connelly KJ, LaFranchi SH. Detection of neonates with mild congenital hypothyroidism (primary) or isolated hyperthyrotropinaemia: an increasingly common management dilemma. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014; 9:263-71.
88. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiology, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 7:35-40.
89. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4332-4.
90. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30:430-8.
91. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child*. 2011; 96:374-9.
92. Wiley V, Bijarnia S, Wikcken B. Screening for hypothyroidism in very low birth weight babies. *Rev Invest Clin* 61:31.
93. Banićević M. Rano otkrivanje hipotireoidizma u novorođenčadi. Doktorska disertacija, Beograd: Medicinski fakultet, 1984.
94. Subotić Z, Banićević M, Kurt-Stojković N. Skrining novorođenčadi na hipotireoidizam u Srbiji 1. januar 1983 – 1. januar 1993. godine. U: Problemi u pedijatriji 94. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1994: 5-15.
95. Fisher DA. Second International Conference on neonatal thyroid screening: progress report. *J Pediatr*. 1983; 102:653-4.
96. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28: 175-187.
97. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2395-7.
98. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select

demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York and Texas. *Pediatrics* 2010; 125:S37-47.

99. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007; 91:268-77.

100. Corbetta C, Webert G, Cortinovist F, Calebiro D, Passoni A, TheVigone MC et al. A 7-years' experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2009; 71:739-45.

101. Banićević M, Subotić Z, Kurt N. Kliničke i laboratorijske odlike kongenitalnog hipotiroidizma kod novorođenčadi otkrivenog skrining programom. *Srp Arh Celok Lek* 1987; 115:677-97.

102. Waller DK, Anderson JI, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism an investigation of infants birth weight, ethnicity and gender in California, 1990-1998. *Tetralogy*. 2000; 62:36-41.

103. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF. Prevalence of congenital hypothyroidism - current trends and future directions:workshop summary. *Pediatrics*. 2010; 125:S31.

104. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38:187-91.

105. Hall SK, Hutchesson ACJ, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr* 1999; 88: 212-5.

106. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Basega M. et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Europ J Endo*. 2005; 153:765-73.

107. Dasgupta Pk, Liu Y, Djke JV. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States. *Environ Sci Technol*. 2008; 42:1315-23.

108. Olivieri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D'Archivio M et al. Transient congenital hypothyroidism in iodine deficiency areas. *Ann Ist Super Sanita*. 1998; 34:331-6.

109. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C. et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993 – 2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:3155-60.
110. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I, Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. The increasing incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol.* 2011; 75:806-10.
111. Mengreli C, Kanaka-Gentenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A. et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4283-90.
112. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, de Lujan Calcagno M, Gruneiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine National Screening Program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013; 80:185-92.
113. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20 - year retrospective population - based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2422-9.
114. Gagne N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vilet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1771-5.
115. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489-99.
116. 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; 114: e683-8.
117. Chang YW, Lee DH, Hong YH, Hong HS, Choi DL, Seo DY. Congenital hypothyroidism: analysis of discordant US and scintigraphic findings. *Radiology.* 2011; 258:872-9.

118. Cassio A, Cassiari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E. et al. Treatment for congenital hypothyroidism; tiroxyne alone or thyroxine plus triiodo-thyronine? *Pediatrics*. 2003; 111:1055-60.

119. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000; 136:292-7.

120. Rovet JF, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol*. 1996; 9: 63-6.

121. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Rev Endocrinol*. 2012; 8:104–13.

122. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005; 115:e52-7.

123. Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Euro J Endocrinol*. 2015; 172:R67-77.

124. 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; 147:768-74.

125. Kempers MJ, van der Sluijs Veer I, 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; 91:418-24.

126. Cho MS, Cho GS, Park SH, Jung MH, Suh BK, Koh DG. Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower l-thyroxine doses. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19:141-5.

127. Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kibirige M, Cheetham TD. Increasing incidence, but lack of seasonality, of elevated TSH levels, on newborn screening, in the North of England. *J Thyroid Res*. 2010; 101948.

128. Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for Brazilian newborn screening program. *Cad Saude Publica*. 2012; 28: 1623-31.

129. Durutović - Gligorović S. Antropometrijski normativi novorođenčadi. Beograd: Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2000.

130. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo I, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:155-9.

131. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C. et al. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3141-7.

132. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2009; 154: 263-6.

133. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo 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 Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:557-62.

134. Katanić D. Kongenitalni hipotireoidizam i pridružene malformacije. Doktorska disertacija, Beograd: Medicinski fakultet, 2000.

135. Jovic D, Knezevic T, Van der Haar F, Jovic A. Both iodized salt and iodine supplements are important sources of iodine for pregnant women in Serbia. *International Council for Control of Iodine Deficiency Newsletter*. 2010. Preuzeto sa: <http://www.ign.org/p142000409.html>

136. Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Živić S, Katanić D, Šaranac Lj. et al. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji. Vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta, 2. izdanje. Beograd: Udruženje pedijatar Srbije; 2011.

137. Durutović-Gligorović S. Antropometrijski normativi novorođenčadi, 2. izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2000.
138. Heyerdahl S, Kase BF, Stake G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 1994; 83:618-22.
139. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediat Acta.* 1985; 40:305-16.
140. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by neonatal screening programme for CH - a longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 1997; 47:649-54.
141. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, Chiumello G. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19: 224-9.
142. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20 - year retrospective population - based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2422-9.
143. Van Vliet G, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifschic F. *Pediatric endocrinology*, 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:391-2.
144. Lim HK, Kim KH, Kim SH, No HY, Woo YJ, et al. Predictors of transient hypothyroidism in neonatal screening test. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 2006; 11:50-6.
145. Unuvar T, Demir K, Abacı A, Atas A, Buyukgebiz A, Bober E. Monitoring and prognostic evaluation of patients with congenital hypothyroidism treated in a pediatric endocrinology unit. *Turk J Pediatr.* 2013; 55:384-90.
146. Hashemipour M, Havsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen.* 2009; 16:11-6.
147. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek

Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:453-61.

148. Roveli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passioni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborns of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first month of life. *Ital J Pediatr.* 2010; 36:24

149. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1147-51.

150. Pasquier S, Torresani T, Werder E, Gnehm HE. Transitory neonatal hypothyroidism caused by transplacental transfer of anti-receptor antibodies of hypothyseal thyroid stimulation. Case report and estimated incidence. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997; 127:1824-8.

151. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranch SH. Neurodevelopmental outcome in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005; 147:775-80.

152. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002; 12:45-52.

153. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, Hofman P. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2008; 69:142-7.

154. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikes A, Ishizawar D, Mastroianni MA, Koby M, Weintraub BD. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2768-72.

155. Song L, McGee J, Walsh EJ. The influence of thyroid hormone deficiency on the development of cochlear nonlinearities. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2008; 9:464-76.

156. Ng L, Goodyear RJ, Woods CA, Schneider MJ, Diamond E, Richardson GP et al. Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 9;101(10):3474-9.

157. Rovet J, Walker W, Bliss B. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; 128:776-83.
158. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F, Wasniewska M. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. *Hear Res*. 2015; 327:43-7.
159. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007; 17:1211-23.
160. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344:467-71.
161. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1987; 110:700-4.
162. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979 – 2003. *Arch Dis Child*. 2006; 91:680-5.
163. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E, The Italian Study group for congenital hypothyroidism. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism. 2013; 98:1403-8.
164. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborns screening cut-offs. *Arch Dis Child*. 2011; 96:121-2.
165. Robbiozi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:1395-402.

SPISAK SKRAĆENICA

CNS	centralni nervni sistem
fT ₄	slobodni tiroksin
GN	gestacione nedelje
IVF	in vitro fertilizacija
IQ	koeficijent inteligencije
KH	kongenitalni hipotireoidizam
OG	obim glave
T ₃	ukupni trijod-tironin
T ₄	ukupni tiroksin
TD	telesna dužina
Tg	tireoglobulin
TM	telesna masa
TPO At	antitela na tireoperoksidazu
TRB At	antitela koja blokiraju TSH receptor
TRH	tireotropni rilizing hormon
TSH	tireostimulišući hormon
TTF-1	transkripcioni faktor 1
TTF-2	transkripcioni faktor 2
TEAOE	tranzitorna evocirana otoakustična emisija

BIOGRAFIJA

Katarina Mitrović, rođena 07.06.1973. godine u Beogradu, upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1992. godine. Diplomirala je 1998. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 8,23. Obavezni lekarski staž obavila je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu u periodu od oktobra 1998. do septembra 1999. godine. Specijalizaciju iz pedijatrije je započela oktobra 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit je položila pred komisijom Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije 24.11.2003. godine sa ocenom 5 (pet). Jula 2001. godine primljena je u stalni radni odnos u Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Posle završene specijalizacije iz pedijatrije, odnosno od 2003. godine radi kao lekar u Službi za endokrinologiju Pedijatrijske klinike Instituta. Posledipomske studije iz neonatologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisala 2000. godine. Magistarsku tezu: „Analiza činilaca neposrednog ishoda nekardijalne perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta“, odbranila je 20.10.2009. godine. Mentor magistarske teze je bio Prof. dr Borislav Janković, a članovi komisije: Prof. dr Svjetlana Maglajić, Prof. dr Niveska Prekajski i Prof. dr J. Košutić. Član je Evropskog udruženja za dečiji i adolescenti dijabetes (ISPAD) od 2012. godine. Autor i koautor je brojnih naučnih radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Мр сци. мед. др Катарина Митровић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Епидемиолошко - клиничка студија конгениталног хипотироидизма током
30 година скрининга новорођенчади у Србији"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 25.04. 2016.

Klitovici

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Катарина Митровић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада "Епидемиолошко - клиничка студија конгениталног хипотироидизма
заснована на резултатима 30 година скрининга новорођенчади у Србији"

Ментор Проф. др Драган Здравковић

Потписани Мр сци. мед. др Катарина Митровић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 25.04.2016.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"Епидемиолошко - клиничка студија конгениталног хипотироидизма заснована на резултатима 30 година скрининга новорођенчади у Србији"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 25.04.2016.

Потпис докторанда

Klitić