



Birincil doğuştan hipotiroidi olgularının etiolojik değerlendirilmesi

Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases

Diğdem Bezen¹, Emine Dilek¹, Neşe Torun², Filiz Tütüncüler¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Amaç: Birincil doğuştan hipotiroidi, sık görülen ve önenebilir zihinsel gerilik nedeni olan bir endokrin hastalıktır. Çalışmamızda birincil doğuştan hipotiroidi olgularında, kalıcı/geçici birincil doğuştan hipotiroidi sıklığının saptanması, kalıcı birincil doğuştan hipotiroidi olgularında etiolojinin belirlenmesi, laboratuvar bulgularının tanıya yönelik katkısının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2007- Haziran 2013 tarihleri arasında yenidoğan döneminde birincil doğuştan hipotiroidi tanısı alıp tiroksin tedavisi başlanmış ve izlenen üç yaşını doldurmuş 48 olgu alındı. Olguların tiroksin tedavisi altı hafta süresince kesildi ve bu sürenin sonunda tiroid hormonlarına bakıldı, tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid uyarıcı hormonu yüksek (≥ 5 mIU/mL) bulunan olgulara tiroid sintigrafisi, sintigrafide iyot tutulumunun normal/artmış olması durumunda ise perklorat kovma testi yapıldı. Tiroid uyarıcı hormon düzeyi ≥ 5 mIU/mL olan olgular kalıcı birincil doğuştan hipotiroidi, altı ay boyunca normal olan olgular geçici birincil doğuştan hipotiroidi olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışma anında olguların yaş ortalaması $3,8 \pm 0,7$ yıldır. Tanı alma yaşı ortalaması $16,6 \pm 6,5$ gün olup, 14 olgu (%29,2) Sağlık Bakanlığı Tarama Programı ile tanı almıştı. Kalıcı birincil doğuştan hipotiroidi grubunda 23 olgunun (dokuzu erkek, 14'ü kız) 12'si (%52,2) disgenesi (sekiz hipoplazi, dört ektopi), 11'i (%47,8) dishormonogenezdi. Geçici birincil doğuştan hipotiroidi grubunda 25 olgu (17 erkek, 8 kız) vardı. Tanı anında grupların tiroid uyarıcı hormon düzeyleri benzerdi. Tedavi kesiminde kalıcı birincil doğuştan hipotiroidi grubunun almakta olduğu tiroksin dozu geçici birincil doğuştan hipotiroidi grubundan daha yüksekti (sırasıyla; $2,1 \pm 0,7$, $1,5 \pm 0,5$ mg/kg/g, $p=0,004$). Kalıcı birincil doğuştan hipotiroidiyi öngörmeye tedavi kesimindeki tiroksin dozunun $>1,6$ mcg/kg/gün olmasının duyarlılığı %69,6, özgüllüğü %72 olarak bulundu ($p<0,001$).

Çıkarımlar: Yenidoğan döneminde tedavi başlanan birincil doğuştan hipotiroidili olgularda geçici birincil doğuştan hipotiroidi sık olup, erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Etiolojiye yönelik araştırma yapılmadan tedavi başlanan olgularda tanı anındaki serbest tiroksin, tiroid uyarıcı hormon ve tiroglobulin düzeyleri geçici/kalıcı birincil doğuştan hipotiroidiyi öngörmeye ölçüt olmamasına karşın, üç yaşında tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozu kalıcı/geçici birincil doğuştan hipotiroidi ayrımının yapılmasında yol gösterici olabilir. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 85-91)

Anahtar Kelimeler: Birincil doğuştan hipotiroidi, etioloji, tiroksin dozu

Abstract

Aim: Primary congenital hypothyroidism is frequently seen endocrine disorder and one of the preventable cause of mental retardation. Aim of study was to evaluate the frequency of permanent/transient hypothyroidism, and to detect underlying reason to identify any marker which carries potential to discriminate permanent/transient form.

Material and Methods: Forty eight cases older than 3 years of age, diagnosed as primary congenital hypothyroidism and started thyroxin therapy in newborn-period, and followed up between January 2007-June 2013 were included in the study. Thyroid hormone levels were evaluated and thyroid ultrasonography was performed in cases who are at the end of their 3 years of age, after 6 weeks of thyroxine free period. Thyroid sintigraphy was performed if serum thyroid-stimulating hormone was high (≥ 5 mIU/mL) and perchlorate discharge test was performed if uptake was normal or increased on sintigraphy. Cases with thyroid-stimulating hormone levels ≥ 5 mIU/mL were defined as permanent primary congenital hypothyroidism group and as transient primary congenital hypothyroidism group with normal thyroid hormones during 6 months.

Results: The mean age was 3.8 ± 0.7 years. Mean diagnosis age was 16.6 ± 6.5 days and 14 cases (29.2%) were diagnosed by screening program of Ministry of Health. There were 23 cases (14F, 9M) in permanent primary congenital hypothyroidism group and 12 (52.2%) of them were dysgenesis (8 hypoplasia, 4 ectopia), and 11 (47.8%) dishormonogenesis. In transient primary congenital hypothyroidism group, there were 25 cases (17M, 8F). The mean thyroid-stimulating hormone levels at diagnosis were similar in two groups. The mean thyroxin dose in permanent primary congenital hypothyroidism group was significantly higher than transient group at the time of thyroxin cessation (2.1 ± 0.7 , 1.5 ± 0.5 mg/kg/d, respectively, $p=0.004$). Thyroxin dose ≥ 1.6 mcg/kg/d was 72% sensitive and 69.6% specific for predicting permanent primary congenital hypothyroidism.

Conclusions: Transient primary congenital hypothyroidism is more frequent than expected and found often in males in the primary congenital hypothyroidism cases, started thyroxin therapy in neonatal period. While FT4, thyroid-stimulating hormone, Tg levels at diagnosis do not predict transient/permanent primary congenital hypothyroidism, thyroxin dose before the therapy cessation at the age of 3 may make the distinction between transient/permanent primary congenital hypothyroidism. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 85-91)

Keywords: Primary congenital hypothyroidism, etiology, thyroxin dose

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Diğdem Bezen E-posta / E-mail: demboli4@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 22.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3989

Giriş

Birincil doğuştan hipotiroidi (BDH), önlenebilir zeka gerilikleri içinde en sık nedenlerden biri olup, yenidoğan bebeklerde 1/2 000 ile 1/4 000 doğumda görülen endokrin bir sorundur (1-3). Tiroid hormonları, fetal ve doğum sonrası dönemde nöron oluşumu ve göçü, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve özgül nörotransmitter düzenlenmesinde etkili oldukları için beyin gelişimi ve işlevi açısından gereklidir (4). Bu nedenle eğer BDH geç tanı alır ve tedavi edilmezse kalıcı zihinsel geriliğe yol açar (1, 2).

Birincil doğuştan hipotiroidi altta yatan neden ve hastalığın süresi açısından değerlendirildiğinde; kalıcı ve geçici olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Kalıcı BDH tiroid bezinin gelişimsel kusuru (tiroid disgenezisi) ya da tiroid hormon yapım kusuru (dishormonogenez) nedeniyle oluşur ve tiroid hormonu yerine koyma tedavisi yaşam boyu sürer (3). Kalıcı BDH'nin en sık nedeni tiroid disgenezi (%70-80) olup, bunu dishormonogenez (%20-30) izler (2, 3). Birincil doğumsal hipotiroidinin geçici tipi ise doğumda fark edilen tiroid hormon eksikliğinin birkaç ay ya da yıl içerisinde normale dönmesi durumudur. Geçici BDH nedenleri arasında iyot eksikliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentadan geçen maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) almaçlarını engelleyen antikorlar, annenin radyoiodot ya da antitiroid ilaçlara maruziyeti, geçici organ oluşum kusurları (THOX2 ya da DUOXA2 heterozigot mutasyonları) yer alır (1-3, 5). Çalışmalarda geçici BDH sıklığı farklı olmakla birlikte %30-50 civarında bulunmuştur (5, 6). Geçici tiroid hormon yetersizliği olduğu için tedavinin daha erken sonlandırılabilmesi olgular olsa da, genel görüşe göre geçici BDH olguları da üç yaşa kadar tedavi edilmelidir (2). Birincil doğuştan hipotiroidide tanı koydurucu klinik bulgular genellikle doğumdan sonra altıncı haftadan itibaren görülmeye başlandığı için, klinik bulgulara dayalı tanı alan olgu oranı %5'tir (2, 7, 8). Zihinsel geriliğin önlenmesi için, BDH olgularının ilk iki hafta içinde tanı alması ve tiroksin yerine koyma tedavisi başlanması gerekmektedir (1, 9). Bu nedenle erken tanı amacıyla tüm dünyada tarama programları başlatılmıştır (2, 10-12). Ülkemizde de Aralık 2006 tarihinden itibaren BDH, Sağlık Bakanlığı (SB) tarafından tarama programına alınmıştır (13). Birincil doğumsal hipotiroidi olgularında çoğu zaman etiolojik nedene yönelik inceleme yapılmadan tedavi başlandığı için, merkezi sinir sistemi miyelinizasyonunun büyük kısmının tamamlandığı süre olan üç yaşına kadar altta yatan nedene yönelik inceleme ertelenir (1, 2). Birincil doğuştan hipotiroidi tanılı olguların üç yaşını doldurduktan sonra

almakta oldukları tiroksin tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilir ve etiolojiye yönelik yapılan tetkikler sonucu altta yatan neden belirlenerek kalıcı ya da geçici BDH tanısı konur. Böylece geçici BDH tanısı alan olgularda tedavi güvenle sonlandırılırken, kalıcı BDH tanısı alan olguların kalıtsal özelliği ve seyirleri hakkında ise fikir sahibi olunabilir (5, 6, 14). Yapılan bu ayırıcı tanı sayesinde, geçici BDH olgularının daha uzun süreli gereksiz tedavisi ve izlemi önlenmiş olurken, kalıcı BDH olgularının da tedavilerinin düzenlenmesi ve izlemi için uygun yol belirlenmiş olur.

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen BDH tanılı olgularda, kalıcı ve geçici BDH sıklığının saptanması, kalıcı BDH olgularında etiolojinin belirlenmesi ve kalıcı/geçici BDH olgularını öngörme ölçütü olabilecek laboratuvar bulgularının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2007-Haziran 2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen ve yenidoğan döneminde BDH tanısı alıp tiroksin tedavisi başlanmış olan, üç yaşını doldurmuş 48 olgu alındı. Olguların güncel yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, akraba evliliği, tanı şekli (yenidoğan tarama testi ile periferik kanda ya da rastlantısal olarak), tanı anındaki serbest tiroksin (sT4), TSH düzeyleri ve tedavi başlangıç dozlarına ait bilgiler geriye dönük olarak dosyalarından kayıt edildi. Üç yaşında iken altı hafta süreyle tiroksin tedavisi kesilen olgulara bu süre sonunda sT4, TSH, tiroglobulin (Tg) ve tiroglobulin antikor (anti-Tg) düzeyi bakıldı. Tüm olgulara tiroid ultrasonografisi (USG) incelemesi, TSH düzeyi yüksek (≥ 5 mIU/mL) bulunan olgulara ise tiroid sintigrafisi, sintigrafide iyot tutulumunun normal ya da artmış olması durumunda perklorat kovma testi yapıldı. Tedavisiz altı haftanın sonunda artmış TSH düzeyi (≥ 5 mIU/mL) olan olgular kalıcı BDH grubu, altı ay süreyle sT4 düzeyiyle beraber TSH düzeyi normal (< 5 mIU/mL) olan olgular ise geçici BDH grubu olarak tanımlandı.

Serum sT4, TSH, Tg ve AntiTg düzeyleri Beckman Coulter Unicel Dxi 800 (2004, USA) cihazında radyoimmünoassay kitleri ile çalışıldı. Tiroid USG'si Esaote MyLab60 XVision cihazı ile yapıldı ve Kurtoğlu ve ark. (15) çalışması kaynak alınarak tiroid volümleri hesaplandı. Tiroid sintigrafisi teknesyum 99 perteknetat (Tc^{99}) kullanılarak Medical Imaging Electronics typ: Orbiter Digi 37 ile yapıldı. Perklorat kovma testi Biodex Atolamb 950 spektrometre ile yapıldı ve sodyum perklorat uygulamasından sonraki ikinci saatte I-131 tutulumunda ≥ 20 düşüş olması pozitif kabul edildi (14).

İstatistiksel çözümlenme

Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, yüzdelik değerler, ortanca ve çeyreklikler hesaplandı. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlerin normal dağılmadıkları saptandığından gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Kalıcı ve geçici BDH ayırımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozunun eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi yöntemi kullanıldı ve bu eşik değer için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Çalışmanın gücü post-hoc power analizi ile tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozu baz alınarak eğri altında kalan alan değeri =0,745 ve $\alpha=0,05$ yanılma payı ile %94,2 olarak hesaplandı. Verilerin analizinde IBM SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences; Armonk, NY, ABD) 20.0, Medcalc ve NCSS istatistiksel paket programları kullanıldı. $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Çalışma için TÜTF-TÜBAPK 2012-151 protokol numarası, 28.06.2012 tarihli etik kurul onayı alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 48 olgunun 26'sı (%54,2) erkek, 22'si (%45,8) kız ve kız/erkek oranı 1/1,1 idi. Çalışma anında yaş ortalaması $3,8\pm 0,7$ yıldır. Tanı yaşı ortalaması $16,6\pm 6,5$ gün olup, 22 (%45,8) olgu hayatın ilk 14 gününde, 26 (%54,2) olgu ise 15-30 gün arasında tanı almıştı. On dört olgu (%29,2) SB Tarama Programıyla, 26 (%54,2) olgu uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilirken periferik kan örneklerinden, sekiz olgu da (%16,6) rastlantısal olarak tanı almıştı. Hiçbir olgunun aile öyküsünde akraba evliliği yoktu. Olguların tanı anındaki ortalama TSH düzeyleri $43,1\pm 43,6$ mIU/mL, ortalama sT4 düzeyleri $0,98\pm 0,32$ ng/dL idi. Tedavi kesiminden altı hafta sonra bakılan ortalama TSH düzeyleri $23\pm 56,7$ mIU/mL, ortalama sT4 düzeyleri $0,97\pm 0,27$ ng/dL olup, anti-Tg tüm olgularda negatif ve ortalama Tg düzeyleri $47,6\pm 46,4$ ng/mL idi (Tablo 1). Tedavi başlama anında olguların almakta olduğu ortalama tiroksin dozu $8\pm 2,5$ mcg/kg/gün iken, tedavi kesiminde ortalama tiroksin dozu $1,83\pm 0,72$ mcg/kg/gün saptandı. Altı haftalık tedavisiz dönem sonrası TSH düzeyi > 5 mIU/mL olan 23 üç olgu (%47,9) kalıcı BDH, izlemde altı ay süresince ve TSH < 5 mIU/mL olan 25 olgu (%52,1) ise geçici BDH tanısı aldı.

Kalıcı BDH grubunda 23 olgunun dokuzu erkek (%39,1), 14'ü kız (%60,9), kız/erkek oranı 1,5/ idi. Çalışma anında

yaş ortalaması $3,6\pm 0,5$ yıldır. Olguların tanı yaşı ortalaması $16,5\pm 7,1$ gün olup, 10 (%43,5) olgu hayatın ilk 14 günü içinde tanı alıp tedavi başlanmıştı. Dokuz olgunun (%39,2) SB Tarama Programıyla, 11 (%47,8) olgunun uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilirken periferik kan örneklerinden, üç (%13) olgunun ise rastlantısal olarak tanı aldığı saptandı. Olguların 12'si (%52,2) disgenezi (sekiz hipoplazi, dört ektopi), 11'i (%47,8) dishormonogenez tanısı aldı. Kalıcı BDH olgularının genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Birincil doğuştan hipotiroidi tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri

Klinik ve laboratuvar özellikler	BDH'li olgular (n=48)	
	Ortalama±SS	Ortanca (çeyreklik)
Çalışma anındaki (güncel) yaş (yıl±SS)	3,8±0,7	3,6 (3,3-4,1)
Cinsiyet (n, %)		
Erkek	26 (54,2)	-
Kız	22 (45,8)	-
Tanı yaşı (n, %)		
0-14 gün	22 (45,8)	-
15-30 gün	26 (54,2)	-
Tanı şekli (n, %)		
Tarama testi ile	14 (29,2)	-
Periferik kan (sarılık tetkik amaçlı)	26 (54,2)	-
Rastlantısal	8 (16,6)	-
Tanıda		
TSH (mIU/mL)	43,1±43,6	25,1 (17,1-62,9)
sT4 (ng/dL)	0,98±0,32	1 (0,7-1,1)
Tedavi başlangıç dozu (mcg/kg/gün)	8±2,5	7,6 (6,6-9,3)
Tedavi kesiminde LT4 dozu (mcg/kg/gün)	1,83±0,72	1,5 (1,2-2,2)
Tedavi kesimi sonrası (altıncı hafta)		
TSH (mIU/mL)	23±56,7	5,8 (3,1-15,7)
sT4 (ng/dL)	0,97±0,27	1 (0,8-1,1)
Tg (ng/mL)	47,6±46,4	34 (26,4-52,1)
Kalıcı BDH (n,%)	23 (47,9)	
Disgenezi	12 (52,2)	
Hipoplazi	8 (34,8)	
Ektopi	4 (17,4)	
Dishormonogenez	11 (47,8)	
Geçici BDH (n,%)	25 (52,1)	
Etioloji	Bilinmiyor	

BDH: birincil doğuştan hipotiroidi; sT4: serbest tiroksin; Tg: tiroglobulin; TSH: tiroid uyanıcı hormon

Tablo 2. Geçici ve kalıcı birincil doğuştan hipotiroidi olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik ve laboratuvar özellikler	Kalıcı BDH (n=23; %47,8)		Geçici BDH (n=25; %52,1)		p
	Ortalama±SD	Medyan (çeyreklik)	Ortalama±SD	Medyan (çeyreklik)	
Güncel yaş	3,6±0,5	3,5 3,5 (3,4-3,7)	4±0,7	3,7 (3,3-4,8)	0,192
Cinsiyet					
Erkek	9 (39,1)	-	17 (68) ^a	-	0,045^a
Kız	14 (60,9)	-	8 (32)	-	
Tanı yaşı					
0-14 gün	10 (43,5)	-	12 (48)	-	0,753
15-30 gün	13 (56,5)	-	13 (52)	-	
Tanı şekli					
Tarama testi	9 (39,2)	-	5 (20)	-	
Periferik kan (sarılık tetkik amaçlı)	11 (47,8)	-	15 (60)	-	0,336
Rastlantısal	3 (13)	-	5 (20)	-	
Aile öyküsü					
Akraba evliliği	0 (0)	-	0 (0)	-	
Tanı anında					
TSH (mIU/mL)	47,6±34,1	38,7 (16,3-73)	38,9±51,2	19,6 (17,2-30,3)	0,170
sT4 (ng/dL)	0,8±0,3	0,9 (0,6-1,1)	1±0,2	1,1 (0,9-1,1)	0,057
Tedavi kesimi sonrası					
TSH (mIU/mL)	43,2±76,8	20 (11,4-21,6)	3,7±1,1	3,3 (2,8-4,2)	<0,001
sT4 (ng/dL)	0,8±0,3	1 (0,7-1)	1±0,1	1 (0,9-1,1)	0,190
Tg (ng/mL)	60,4±63,6	39,3 (27,4-86,7)	35,8±14,6	33,6 (23,7-48)	0,415
Kullandığı tiroksin dozu (mcg/kg/gün)					
Tanı anında	8,4±2,7	8,3 (6,6-10)	7,7±2,2	7,4 (6,4-8,4)	0,409
Tedavi kesiminde	2,1±0,7	2,1 (1,5-2,7)	1,5±0,5	1,4 (1,1-1,8)	0,004^b

^aGrup 2'de erkek cinsiyet anlamlı düzeyde daha yüksek (p=0,045)

^bEşik değer 1,6 mcg/kg/gün (duyarlılık %69,6, özgüllük %72)

BDH: birincil doğuştan hipotiroidi; sT4: serbest tiroksin; Tg: tiroglobulin; TSH: tiroid uyanıcı hormon

Geçici BDH grubunda yer alan 25 olgunun 17'si (%68) erkek, sekizi (%32) kız, kız/erkek oranı 1/2,1 olup, erkek cinsiyet anlamlı fazlaydı (p=0,045). Olguların çalışma anında ortalama yaşı 4±0,7 yıl; tanı yaşı ortalaması 16,6±6 gündü. On iki (%48) olgu yaşamın ilk 14 gününde tanı almıştı. Olguların 15'i (%60) uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilirken periferik kan örneklerinden, beşi (%20) SB Tarama programı ile beşi (%20) rastlantısal olarak tanı almıştı (Tablo 2).

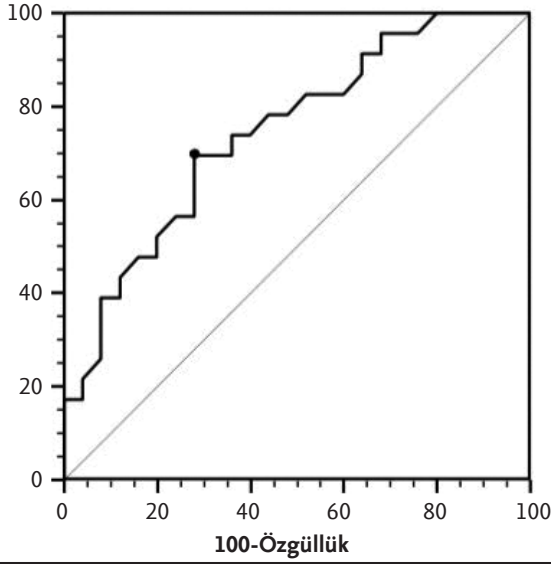
Gruplar arasında çalışma anındaki yaş, tanı yaşı, tanı şeklinin yanı sıra, tanı anındaki TSH ve sT4 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Ayrıca tedavi kesimi sırasında kullanılan tiroksin dozu ise grup 1 olgularında grup 2 olgularına göre anlamlı fazlaydı (p<0,05) (Tablo 2).

Kalıcı ve geçici BDH ayırımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozu-

nun optimal eşik değeri ROC analizi ile >1,6 mcg/kg/gün, eğri altında kalan alan ("area under the ROC curve" – AUC) 0,745 olarak belirlendi ve istatistiksel anlamlı bulundu (p<0,001). Bu eşik değer için tanısal duyarlılık % 69,6, özgüllük ise %72,0 olarak saptandı (Şekil 1).

Tartışma

Zihinsel gerilik ve motor işlevlerde bozukluk (kas güçsüzlüğü, zayıf motor koordinasyonu, spastik dipleji, ataksi vb.) gelişiminin önlenmesi için doğum sonrası ilk iki hafta içinde BDH tanısı konulmalı ve tedavisi başlanmalıdır (1, 2, 4, 9, 16, 17). Birincil doğuştan hipotiroidi de erken tanı dışında, diğer önemli nokta altta yatan nedenin belirlenmesi sonucu geçici BDH olgularının aşırı tedavi almasının ya da kalıcı olgularda tedavi yetersizliği gelişmesinin önlenmesidir. Yenidoğan



Şekil 1. Kalıcı ve geçici birincil doğuştan hipotiroidi ayırımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozunun optimal eşik değeri ROC analizi sonuçları

tarama programlarında BDH görülme sıklığı 1/2 000-4 000'dir (1-3). Cinsiyet açısından kız/erkek oranı 1,1-2/1 dir (3, 8, 9, 17-20). Türkiye'de 2008-2010 yıllarına ait yapılan tarama programının sonucu olarak BDH sıklığı 1/650 ve kız erkek oranı benzer bulunmuştur (17).

Çalışmamızda kız/erkek oranı 1/1,1 ile literatürde bildirilen oranlardan farklı, ancak ülkemizde Ege Bölgesinde Ünüvar ve ark. (16) yaptığı çalışma ile benzerdi. Cinsiyet dağılımı benzerliği çalışmaların olgu sayısının kısıtlı olmasına bağlı ortaya çıkan bir sonuç olabileceği gibi, Türkiye'nin batı bölgesinin özelliğini yansıtan bir bulgu da olabileceği düşünüldü. Dizinde geçici BDH'nin erkek cinsiyette daha sık olduğu bildirilmiştir (16, 18, 21). Çalışmamızda geçici BDH tanısı alan grupta dizine benzer şekilde erkek olgular daha fazla ve kız erkek oranı 1/2,1 idi.

Birincil doğuştan hipotiroidide erken tanı ve tedavinin önemi nedeniyle başlatılan yenidoğan tarama programları ile BDH tanı yaşı, belirgin olarak düşmüştür. Çalışmalarda ortalama tanı yaşı 11-12 gün olup, ülkemizde 2008 yılında 19,2 gün iken, 2010 yılında tanı yaşı 15,7 güne düşmüştür (17, 19, 20). Birincil doğuştan hipotiroidi olgularında en sık rastlanan klinik bulgu uzamış sarılıktır (2, 16). Çalışmamızda olguların ortalama tanı yaşı 16,6 gün ile dizinden en az 4-5 gün, ülkemizdeki ulusal yenidoğan tarama programı 2010 yılı verisinden bir gün daha fazla idi. Olgularımızın tanı yaşının dizinden ve ülkemiz verilerinden daha geç olmasının nedeni tarama programı ile tanı alma oranının düşük olması

olabilir. Zira olguların sadece %29,2'si tarama programı ile tanı alırken, çoğu (%54,2) uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilirken BDH tanısı almıştı.

Çalışmalarda kalıcı ve geçici BDH sıklığı değişmekle beraber tarama programlarının yaygınlaşmasıyla geçici BDH sıklığında artış gözlenmektedir. Dizinde BDH ile ilgili çalışmalarda geçici BDH sıklığı %40,2-%54 arasında bildirilmiştir (5, 6, 16, 18). Ülkemiz 2008-2010 yıllarına ait yenidoğan hipotiroidi tarama sonuçlarını gösteren çalışmada BDH sıklığı 1/650 olarak bildirilmemesine karşın, geçici ve kalıcı BDH sıklığı belirtilmemiştir (17). Ülkemizde Ünüvar ve ark. (16) çalışmalarında geçici BDH sıklığını %54 saptamıştır. Çalışmamızda geçici BDH sıklığı %52,1 ile Ünüvar ve ark. (16) çalışmasına benzer, ancak dizindeki diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan biraz daha fazlaydı. Geçici BDH nedeni annenin iyot eksikliği, annede / bebekte iyot yüklenmesi ya da annede otoimmün tiroidite bağlı TSH blokan antikorların fetüse geçişi olabilir (1-3, 5). Ülkemiz iyot durumunu gösteren çalışmada Trakya bölgesi iyot düzeyinin normal olduğu bir bölgedir (22). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda olgularımızda geçici BDH sıklığının nedeni iyot eksikliğinden çok, iyot yüklenmesi olabilir. Günümüzde hem bebeklerde göbek bakımında, hem de annelerde sezaryen ve normal doğum sonrası bakımda iyotlu solüsyonların kullanımı hala devam etmektedir (23). Ancak çalışmamızda bebek ve annelerde tanı anında idrar iyot düzeyine bakmadığımız için iyot yüklenmesi ya da eksikliği olabileceğini söylemek mümkün değildir. Bunun yanı sıra anne ve bebekte tiroid otoantikörleri bakılmadığı için altta yatan neden olarak annede otoimmün tiroidit varlığı açısından da yorum yapmak olası değildir. Çalışmalarda BDH olgularında kalıcı hipotiroidi sıklığı ise %46-70 oranında bildirilmektedir (5, 6, 16, 18). Kalıcı BDH'nin en sık (%50-85) nedeni tiroid disgenezisidir. Dishormonogenez %20-30 oranında yer almaktadır (5, 16, 18). Dishormonogenez otozomal çekinik geçişli olabileceği için akraba evliliği önemlidir (24). Tamam ve ark. (6) çalışmasında kalıcı BDH olgularının %44'ünde dishormonogenez saptanmıştır. Çalışmamızda kalıcı BDH sıklığı %47,9 ile dizin verileriyle benzer olup, etioloji açısından olguların %52,2'sinde tiroid disgenezisi, %47,8'inde dishormonogenez saptandı. Dishormonogenez olguları beklenen orandan daha yüksek olmasına karşın, Tamam ve ark. (6) çalışmasıyla uyumluydu. Çalışmamızda dishormonogenez tanılı BDH olgularının hiçbirinde akraba evliliği öyküsü bulunmaması etiolojide Mendelian kalıtım dışı bazı etmenlerin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca ülkemizde dishormonogenez tanılı BDH olgularının sıklığında bölgesel farklılık olup olmadığına da belirlenmesine gereksinim vardır.

Birincil doğuştan hipotiroidi olgularında kalıcı ve geçici ayırımının yapılması özellikle geçici olgulara gereksiz tedavi verilmesinin önlenmesi ve kalıcı hipotiroidi olgularının uygun tedavi almasını sağlamak açısından önemlidir. Ancak tanı anında etiolojiye yönelik bazı tetkiklerin (tiroid sintigrafisi gibi) zaman alması ve zihinsel geriliği önlemek amacıyla tedavinin erken başlama zorunluluğu olması nedeniyle çoğu zaman etiolojik inceleme üç yaş sonrasına bırakılmaktadır. Bununla birlikte geçici ya da kalıcı BDH tanısını öngörmeye ölçüt olabilecek belirleyiciler araştırılmıştır (5, 6, 16, 18, 25). Bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada klinik ve laboratuvar öngörü ölçütü olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Bir çalışmada tanı anındaki sT4 düzeyinin geçici ve kalıcı BDH ayırımında ölçüt olabileceği bildirilmiş olmasına karşın, diğer çalışmalarda sT4 düzeyinin belirleyici olamayacağı sonucuna varılmıştır (6, 16, 25). Dizinde tanı anında TSH düzeyinin kalıcı ve geçici BDH tanısını öngörmeye ölçüt olabileceğini bildiren çalışmalar olmasına karşın, ölçüt olamayacağını bildiren çalışmalar da vardır (5, 16, 18). Çalışmamızda tanı anındaki sT4 ve TSH düzeyinin kalıcı ve geçici BDH ayırıcı tanısı için bir öngörü ölçütü olmadığını saptadık. Kalıcı ve geçici BDH ayırıcı tanısında öngörü ölçütü olarak tiroksin dozu değerlendirildiğinde, Hashemipour ve ark. (18) tedavi başlama anında verilen tiroksin dozunun ölçüt olabileceğini bildirmişler, buna karşın Delvecchio ve ark. (25) ise tedavi başlangıcında tiroksin dozunun kalıcı ve geçici BDH grupları arasında farklı olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda dizinle uyumlu olarak tedavi başlangıcında tiroksin dozu kalıcı ve geçici BDH olgularında benzerdi. Ancak tedavi kesimi sırasında kullanılan tiroksin dozunun ayırıcı tanı ölçütü olup olamayacağını değerlendirdiğimizde, kalıcı BDH olgularının geçici BDH olgularına göre anlamlı fazla miktarda tiroksin dozu aldığı saptandı. Ünüvar ve ark. (16) çalışmamızın sonuca benzer şekilde tedavi kesimi sırasında kullanılan tiroksin dozunun bir öngörü ölçütü olabileceğini saptamıştır. Nair ve ark. (5) çalışmasında, kullanılan tiroksin dozunun kalıcı ve geçici BDH olguları arasında anlamlı farklı olduğunu saptamışlar ancak tartı ve boya uyarlanan doz değerlerine göre değerlendirdiklerinde bu farkın ortadan kalktığını bulmuşlardır. Çalışmamızda kalıcı ve geçici BDH ayırıcı tanısı için öngörü ölçütü olarak saptanan tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozu eşik değeri 1,6 mcg/kg/gün bulundu. Bu eşik değeri alındığında, BDH olgusunun kalıcı veya geçici BDH olma durumunu öngörme olasılığının duyarlılığı %69,6, özgüllüğü ise %72 idi. Duyarlılık ve özgüllük düşük olmasına karşın, bu değerlerin daha geniş serili çalışmalarda değerlendirilmesinin uygun olacağı düşüncesindeyiz. Zira geçici ya da kalıcı BDH tanısının öngörülmesi sağlayacak ölçütün

belirlenmesi özellikle geçici BDH olgularında tedavi kesim kararının daha erken alınabilmesini sağlaması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, olgu sayısının sınırlı olduğu bu çalışmada geçici BDH oranının yüksek saptanması, BDH tanısıyla izlenen olguların uygun zamanda etiolojik açıdan değerlendirilmesiyle gereksiz tedavi almalarının önlenmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir. Cinsiyet dağılımında, erkek/kız oranının BDH olgularında ve özellikle geçici BDH olgularında yüksek olmasının ülkemize özgün bir durum olup olmadığını belirlemesi gerekebilir. Ayrıca kalıcı ve geçici BDH tanısını öngörmeye tanı anında tiroid hormon düzeylerinin bir önemi olmamasına karşın, üç yaşında tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozu bir öngörü ölçütü olarak kullanılabilir. Bu sonucu değerlendirmek açısından geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (06.28.2012, TÜTF-TÜBAPK 2012-151) alınmıştır.

Hasta Onamı: Geriye dönük bir çalışma olduğu için alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.T., D.B. Tasarım - F.T., D.B., E.D., N.T.; Denetleme - F.T.; Kaynaklar - F.T., D.B., N.T.; Malzemeler - D.B.; Veri toplanması ve işlenmesi - D.B., E.D., F.T.; Analiz ve/veya yorum - D.B., F.T.; Literatür taraması - D.B., E.D.; Yazıyı yazan - D.B.; Eleştirel inceleme - F.T.

Teşekkür: İstatistiksel değerlendirme için Prof. Dr. Necdet Süt'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Trakya University School of Medicine (06.28.2012, TÜTF-TÜBAPK 2012-151).

Informed Consent: Written informed consent was not obtained from the parents of the patients because the study was retrospective designed.

Peer- review: Externally peer- reviewed.

Author Contributions: Concept - F.T., D.B.; Design - F.T., D.B., E.D., N.T.; Supervision - F.T.; Funding - F.T., D.B.; Materials

- D.B.; Data Collection and /or Processing - D.B., E.D., F.T.; Analysis and /or interpretation - D.B., F.T.; Literature Review - D.B., E.D.; Writer - D.B.; Critical Review - F.T.

Acknowledgements: We thank to Prof. Necdet Süt for statistical analysis.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959-67. [\[CrossRef\]](#)
- Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.syf.449-73.
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17. [\[CrossRef\]](#)
- Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA, editör. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.p.227-53.
- Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* 2010; 47: 757-60. [\[CrossRef\]](#)
- Tamam M, Adalet I, Bakir B, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int* 2009; 51: 464-8. [\[CrossRef\]](#)
- Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84. [\[CrossRef\]](#)
- LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-43. [\[CrossRef\]](#)
- Agrawal P, Philip R, Saran S, et al. Congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 221-7. [\[CrossRef\]](#)
- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-4. [\[CrossRef\]](#)
- Klett M, Schönberg D. Neonatal screening for hypothyroidism in the Federal Republic of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 6-12. [\[CrossRef\]](#)
- Fisher DA, Dussault JH, Folley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: result of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-5. [\[CrossRef\]](#)
- Yordam M, Calikoglu AS, Hatun S, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 614-6. [\[CrossRef\]](#)
- Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, Watanabe T, Sapienza MT, Mauri S. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocr J* 2010; 57: 587-93. [\[CrossRef\]](#)
- Kurtoglu S, Covut IE, Kendirci M, Uzum K, Durak AC, Kırış A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study in Kayseri province. *IDD Newsletter* 1995; 11: 41-2.
- Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Endocrinol* 2013; 5: 170-3. [\[CrossRef\]](#)
- Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, et al. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 73-9. [\[CrossRef\]](#)
- Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009; 16: 11-6. [\[CrossRef\]](#)
- Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006; 91: 972-6. [\[CrossRef\]](#)
- Hanukoğlu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 186-91. [\[CrossRef\]](#)
- Yang R, Zhu Z, Zhou X, Zhao Z. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *JZUS-B* 2005; 6: 1206-9. [\[CrossRef\]](#)
- Erdoğan MF. The Iodine Status of Turkey: Where Were We? Where are We Now? *Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2008; 1: 8-13.
- Keskin M. İyot yüklenmesi ve etkileri. İçinde: Kurtoğlu S, Bayram F, editör. Her yönüyle iyot. Kayseri: M Grup Matbaacılık; 2016.syf.94-7.
- Grasberger H, Retetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 421-8. [\[CrossRef\]](#)
- Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levothyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res* 2007; 68: 105-12. [\[CrossRef\]](#)