

HASTANEYE BAŞVURAN BEBEKLERDE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

THYROID FUNCTION TESTS IN INFANTS WHO ADMITTED TO HOSPITAL

Didem ALİFENDİOĞLU, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Barış ÇAKIR, Meryem ALBAYRAK, Olcay EVLİYAOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD, KIRIKKALE

Yazışma Adresi:
Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD,
KIRIKKALE
E-posta:
didem.aliefendioglu@gmail.com

ÖZET

Amaç: Konjenital hipotiroidi erken tanı ve tedavi ile önlenebilen mental motor geriliklerin en sık rastlanan sebebidir. Erken tanı ancak yenidoğan tarama testleri ile mümkündür. Bu çalışmada, tarama testinin uygulanmadığı dönemde, hastanemize başvuran yenidoğanlarda bakılan tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2003 - Mart 2006 tarihleri arasında hastanemizde doğan veya hastanemize herhangi bir nedenle başvuran yenidoğanlar dahil edildi. Dosyalarından annelere ve bebeğe ait bilgiler, fizik inceleme bulguları, tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları, konjenital hipotiroidili olguların etyolojiye yönelik incelemeleri ve izlemleri sırasında yapılan değerlendirmeleri kaydedildi.

Bulgular: Toplam 139 olgunun (72 kız -77 erkek) tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Başvuru nedenleri 95 olguda (% 68.3) kontrol amaçlı, 44 olguda (% 31.7) ise sarılık idi. Olguların tiroid fonksiyon testlerinin alınma zamanı 4 ile 45 gün arasında değişiyordu. Yedi olguda serum TSH düzeyi 20 IU/L'nin üzerinde, bir olguda ise normal iken, serum Total T4 düzeyi düşük idi. Bu olgulardan üçü konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Nedene yönelik değerlendirmede bir olguda santral hipotiroidi, bir olguda ektoptik tiroid saptanırken, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi normal olan son olguda etyoloji aydınlatılmadı.

Sonuç: Tarama programı öncesinde yapılmış olan bu çalışmada olguların % 2.1'inde konjenital hipotiridizm saptandı. Bu çalışma, tarama programı olmaması nedeniyle konjenital hipotiroidi insidansı hakkında bilgi vermemekle birlikte yenidoğan tarama programının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, konjenital hipotiroidi, tarama testleri.

ABSTRACT

Aim: Congenital hypothyroidism is the most frequent reason of preventable mental-motor retardation if early diagnosed and treated. Early diagnosis can only be insured by neonatal screening programs. In this study we aimed to evaluate thyroid function tests in newborns who admitted to hospital before screening test was done routinely.

Method: The neonates born in or admitted to our hospital with any reason between January 2003-March 2006, were enrolled in this study. Maternal and neonatal data, physical findings of the newborns, the results of the thyroid function tests, etiologic investigation of the patients with congenital hypothyroidism were recorded.

Results: In 139 neonates (72 female - 77 male) thyroid function tests were evaluated. Admission reasons were hyperbilirubinemia in 44 (31.7 %) and routine control in 95 (68.3 %) patients. Thyroid function tests had been measured between 4 to 45 postnatal days. Serum TSH levels were higher than 20 IU/L in 7 neonates, whereas in one, serum TSH level was in normal limits and serum Total T4 was low. Among these, 3 patients were diagnosed as congenital hypothyroidism. Etiological evaluation revealed central hypothyroidism and ectopic thyroid in two patients. In one patient etiology couldn't be clarified since his thyroid ultrasonography and scintigraphy were normal.

Conclusion: In this study that has been performed before screening program congenital hypothyroidism was detected in 2.1 % of the patients. Although it is not a screening program and can not provide information about the incidence of congenital hypothyroidism, this study highlights the importance of neonatal screening.

Key Words: Newborn, congenital hypothyroidism, screening programs.

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid bezi gelişimsel bozukluklarından i, veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinin yapılamamasından kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize bir durumdur. Önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenlerinden biri olması yanısıra, tedavinin etkin, kolay ve ucuz olması nedeniyle önemlidir (1). Konjenital hipotiroidi insidansının yenidoğanlarda 1/3500-1/4000 arasında değiştiği bildirilmekle birlikte Yordam ve arkadaşlarının 2 ayrı pilot çalışmasında daha sık olduğu (1/2736 ve 1/3344 canlı doğum) görülmektedir (1-3).

Plasenta, gelişmekte olan fetusun gebelik haftasına ve tiroidin hormon sentez kapasitesine göre maternal hormonların (T3-T4) fetal dolaşıma geçen

miktarını düzenleme yeteneğini gösterir. Fetus ötiroid olduğunda T3 ve T4'ün geçişi sınırlı iken hipotiroidi varlığında anneden geçen T4 bebeğin ihtiyacının 1/3 1/2' sini sağlayacak düzeydedir (4-6). Bu nedenle, konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda maternal hormon geçişine bağlı olarak doğumda ve izleyen ilk haftalarda genellikle hipotiroidizme özgü semptom ve bulgular gözlenmez. Yenidoğan döneminde tanı konulmasındaki zorluk, tarama programlarını gündeme getirmiştir. Erken tanı için 1974 yılında Quebec ve Pittsburg'da ilk tarama programı başlatılmış ve günümüzde dünyanın birçok ülkesinde sürdürülmektedir (7). Tarama programlarında A.B.D'de TSH ölçümü ile desteklenen T4 ölçümü yapılırken, Avrupa ülkelerinde TSH ölçümüne bakılmaktadır (6). Ülkemizde de

25 Aralık 2006 tarihinden itibaren kapiller kandan TSH ölçümüne dayalı tarama programı başlatılmıştır (8).

Çalışmamızda, tarama programının yapılamadığı dönemde Hastanemiz Yenidoğan Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran ve tiroid fonksiyon testlerine bakılan term bebeklerin üç yıllık dönemde bakılan tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları değerlendirilmiş ve sunulmuştur.

YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2003-Mart 2006 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan veya Yenidoğan Polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testleri bakılmış olan yenidoğanların dosyaları incelendi. Preterm veya 2500 gr'ın altında olan ve/veya herhangi bir sistemik hastalığı olan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi.

Olguların başvuru anındaki yaşları, anne yaşları, annenin kullandığı ilaçlar, annede guatr varlığı, doğum sırası veya sonrasında iyot kullanımı, gebelik haftası, vücut ağırlığı, boyu, doğum yeri, şekli ve fizik inceleme bulguları kaydedildi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında ELİSA metodu ile ölçülmüş olan tiroid hormonlarının sonuçları, ilk değerlendirilmede anormal olduğu için tekrarlananlar da dahil olmak üzere kaydedildi. Hipotiroidi saptanan olguların etiyojilerine yönelik olarak yapılmış olan tiroid ultrasonografileri, sintigrafileri, maternal tiroid fonksiyonları ve otoantikörleri değerlendirildi.

Sonuçlardan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

BULGULAR

Bu dönemde poliklinikte görülen toplam 139 term ve indirekt hiperbilirubinemi dışında sorunu olmayan bebekte tiroid fonksiyon testlerine bakılmıştı. Olguların ortalama yaşları 1 ile 42 ay arasında değişmekte olup 72'si (% 51.8) kız, 67'si (% 48.2) erkek idi. Tiroid

fonksiyon testlerinin alınma zamanları 4 ile 45 gün (ortalanca 8 gün) arasında değişmekte idi; % 45.3'ünde hayatın ilk 7 gününde, % 23.7'sinde 8-14 günler arasında, % 25.9'unda 15-28 günleri arasında, % 5.1'inde ise 29. günden sonra alınmıştı.

Annelerin yaş ortalaması 27.3 ± 4.9 yıl (18-41) idi ve doğum şekillerine bakıldığında 98'i sezaryen (% 70.5), 41'si (% 29.5) ise NSVY ile doğmuştu. Başvuru nedenleri 95 (% 68.3) olguda kontrol amaçlı, 44 (% 31.7) olguda ise sarılık idi. Bir hastanın annesinde guatr ve LT4 kullanımını öyküsü vardı.

Yedi (% 5) olguda serum TSH düzeyi 20 IU/L ve üzerinde idi ve beş tanesine doğum sonrası iyotlu göbek bakımı yapılmıştı. Bir olguda TSH ve TT4 düzeyleri sırasıyla 20IU/L'nin altı ve 6.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında idi. Tablo 1'de 8 olgunun TFT sonuçları görülmektedir. Tabloda görülen ilk 3 olguda L-tiroksin tedavisi hemen başlanırken, kalan 5 olgunun testleri tekrarlandı. Tiroid fonksiyon testlerine tekrar bakılan olguların 5'inde sonuç normal olarak bulundu, böylece toplam 3 olgu (% 2.1) konjenital hipotirodi tanısı almış oldu. Konjenital hipotirodi tanısı ile tedavi başlanan hastaların tedavinin 1. haftasındaki hormon kontrolleri de Tablo 1'de görülmektedir.

Dördüncü olgunun tiroid hormonları normal olmasına karşın kontrol TSH'sında yükselme saptan-

Tablo 1. İlk serum TSH düzeyi 20 IU/L'nin üzerinde ve/veya TT4'ü 6.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında olan olguların ilk ve ikinci tiroid fonksiyon testleri

Olgu	İlk TFT			İkinci TFT			Tedavi Lt4 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
	Postnatal yaş (gün)	TSH (IU/L)	TT4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Postnatal yaş (gün)	TSH (IU/L)	TT4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	
1	30	4.98	3.9	40	0.026	12.6	12.6
2	45	100	0.23	52	2.8	14	14
3	7	100	4.2	15	15.9	13	13
4	14	32.27	9.6	20	41	13.5	13.5
5	6	41	13.5	13	15	13.5	13.5
6	6	20.8	9.9	16	6.57	11.3	11.3
7	7	30	11.3	18	4.83	11.56	11.56
8	11	43	12.5	19	25	11.9	11.9

TFT: Tiroid fonksiyon testleri, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, TT4: Total T4

mişti. Tiroid hormonları normal olması nedeniyle konjenital hipotiroidi düşünülmedi ve L-tiroksin tedavisi başlanmadı. Kompanse hipotiroidi olasılığına karşı kontrolden çıkarılmayan olgunun izleminde ötiroidi durumu devam etti ve serum TSH düzeyleri normale döndü.

Nedene yönelik değerlendirmeleri yapıldığında birinci olguda santral hipotiroidi, ikinci olguda ektopik tiroid saptanırken, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi normal olan son olguda etiyojoloji aydınlatılmadı.

İlk olgu uzamış sarılık ile postnatal 30. günde polikliniğimize başvurmuştu ve TSH: 4.98IU/L, TT4: 3.9 µg/dl, ST4: 16.96 pmol/L ve Serbest T3(sT3): 2.63 pg/ml bulundu ve santral hipotiroidi tanısı aldı. Orta hat defekti ve mikropenisi olmayan olgunun hipoglisemisi ve diabetes insipidus bulguları yoktu. Hipofizer hormon düzeyleri yaşına uyum düzeylerde idi. Yapılan TRH uyarı testine yanıtın yetersiz olması ile olguya izole TSH eksikliği tanısı konuldu.

İkinci olgu yine uzamış sarılık nedeni ile postnatal 45. günde başvurmuştu ve sırasıyla TSH ve TT4 düzeyleri 100 IU/L ve 0.23 µg/dl idi. Sintigrafik incelemesinde ektopik tiroid saptandı.

Üçüncü olgu ise postnatal 7. günde infantil kolik nedeniyle başvurmuştu ve serum TSH düzeyi 100 IU/L ve TT4'ü 4.2 µg/dl idi. Etiyojolojiye yönelik olarak yapılan tetkiklerinde herhangi bir neden bulunamamıştı ve dishormonogenezis olabileceği düşünüldü.

Tiroid hormonunu yerine koyma tedavisi başlanan 3 olgu halen Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenmekte olup, mental-motor gelişimleri, Denver gelişim testleri ve otoakustik emisyon ölçümleri ve TFT'leri normal sınırlar içersindedir.

TARTIŞMA

Tiroid hormonları normal büyüme ve beyin gelişimi için gereklidir. Sistematik olarak yapılan yenidoğan taramaları ile erken tanı ve yaşamın ilk ayından önce başlanan erken tedavi, mental retardasyonu % 85 oranında önleyebilmektedir (9). Ayrıca KH'li olgularda

ek olarak sensörinöral işitme kaybı, dikkat eksikliği ve bilişsel becerilerde bozukluk olduğu ve bunların erken tanı ve tedavi ile derecesinin azaldığı bildirilmiştir (10). Bundan dolayı, erken tanı çok önemli olup tarama programları ile ilk iki haftada tanının konması önerilmektedir (11).

Yenidoğan dönemindeki konjenital hipotiroidi tarama programlarında TSH veya T4 ölçümüne bakılmakta ve yüksek TSH ve/veya düşük T4 saptanmış olguların tiroid fonksiyonları ayrıntılı olarak incelemek için keskinleştirilmektedir. Bunlardan TSH ölçümü daha sık olarak kullanılmaktadır (6). Sadece T4 ölçümü ile kompanse primer hipotiroidi, sadece TSH ölçümü ile ise santral hipotiroidili olgular kaçırılmaktadır (6).

Doğumu izleyen ilk dakikalarda bebeğin dış ortamla karşılaşması TSH'nin akut salınımına neden olur ve hormon düzeyi 60-80 µIU/ml'ye ulaşır. Bu artışın ardından, ilk 24 saat içinde T4 ve sT4 düzeylerinde de yükselme izlenir. Bu artış hipertiroidi sınırına kadar uzanabilir (Fizyolojik hipertiroidizm). Hormonun en yüksek değerine ulaşmasının ardından ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve 48 saat sonunda TSH düzeyi 20µIU/ml'nin altına iner. Bu nedenle konjenital hipotiroidi tanısı için tarama testlerinin doğumdan sonra 3-5. günlerde yapılması ve TSH ölçümü için cut-off değerinin kapiller kanda 20 µIU/ml olarak alınması önerilmektedir (1). İzleyen haftalarda total ve serbest T4 düzeylerinde kademeli bir azalma görülür.

Yenidoğan döneminde KH'nin klinik bulguları belirgin olmadığından tanı konulması zordur Uzamış sarılık en sık rastlanan bulgudur (% 64.5). Çalışmamızda konjenital hipotiroidili üç olgunun ikisinin de bu yakınma nedeni ile başvurmuş olması özellikle uzamış sarılıklı olgularda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Konjenital hipotiroidinin klinik bulguları hipotiroidinin etiyojisi, süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Hipotoni, ödemli ve kaba yüz, dil büyüklüğü, umbilikal herni, cilt kuruluğu, guatr, kabızlık ve livedo retikularis görülebilen diğer bulgulardır (12).

Tiroid fonksiyonları değerlendirilen olgularda T4 ve sT4 düzeylerinin düşük, TSH düzeyinin ise yüksek ($>20\mu\text{IU/L}$) olarak saptanması primer konjenital hipotiroidiyi düşündürmektedir. Tüm dünyada KH'nin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde KH'nin % 90'ından fazlasında neden tiroid disgenezisi'dir ve çoğunluğu sporadiktir (1). Tiroid disgenezilerinin % 30'unu aplazik, % 60'ını ektopik ve % 10'unu ise hipoplazik tiroid olguları oluşturur. Tiroid disgenezileri kızlarda (erkeklerden 2 kat daha sık) ve beyaz ırkta daha fazla görülür (1,11). Tiroid hormon biosentez bozukluğu, konjenital hipotiroidizmin % 10'undan sorumludur. Sıklığı 1/30.000 olarak bildirilmekle birlikte, ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 1/8792 olarak bulunmuştur (2). Bir olgumuzda ektopik tiroid saptanırken tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi normal olan diğer olgumuzda ise dishomogenezis olabileceği düşünülmüştür.

Santral hipotiroidi sıklığı 1/100.000 olup T4 ve sT4 düzeyleri düşük, TSH düzeyi ise normal veya düşük bulunur (13). Bu olgularda orta hat defekti, hipoglisemi, mikropenis, diabetes insipidus varlığında hipopituitarizm araştırılması önerilmektedir. Santral hipotiroidi tanısı alan olgumuzda hipopituitarizmi destekleyecek bulgu olmaması ve diğer pitüiter hormon dü-

zeylerinin normal olması nedeniyle izole TSH eksikliği düşünülmüştür.

Konjenital hipotiroidinin tedavisi acildir. Tedavinin başlangıcı doğum sonrası ilk 2 haftayı geçmemelidir. Tedavide ilk seçenek Na Levotiroksindir. Beyinde T3, T4'ün lokal deiyodinasyonuna bağlı olarak oluştuğundan tedavide T4 kullanılır. Başlangıç dozu 10-15 $\mu\text{g/kg/gün}$ olup yaş ilerledikçe dozu azaltılır (1,11). Tedavi başlanan olgularımızın izlemleri devam etmekte olup, halen tiroid fonksiyonları ve mental-motor gelişimleri normal sınırlar içersindedir.

Sonuç olarak, tarama programının uygulanmadığı dönemde hastanemiz polikliniğine başvuruları sırasında tiroid fonksiyon testlerine bakılan olgularda konjenital hipotiroidi görülme oranı (% 2,1) doğal olarak toplumda görülme sıklığının çok üstündedir. Bu yükseklik, olgularımızın hastaneye başvuran olgular olması ve seçilmiş bir popülasyonu yansıtması ile ilişkilidir. Bu çalışmanın sonuçları, halen ülkemizde de yürütülmekte olan tarama programının önemine ve özellikle uzamış sarılıklı olguların konjenital hipotiroidi yönünden araştırılmasının gerekliliğine dikkati çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cinas P. Konjenital Hipotiroidi. Klinik Pediatri. 2003;2:59-63.
2. Yordam N, Çalikoğlu A, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, Özalp İ. Yenidoğan Dönemi Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı Pilot Çalışması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1994;37: 227-235.
3. Yordam N, Çalikoğlu A, Özön A ve ark. Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi Tarama Sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Kitabı, Kayseri. 2001:302.
4. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternalfetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or Thyroid agenesis. N Eng J Med. 1989;321:13-16.
5. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1384-1388.
6. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics. 1993;91:1203-1209.
7. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Houry K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal Hypothyroidism. J Pediatr. 1975;86:670-674.
8. Atas A, Çakmak A, Karazeybek H. Konjenital Hipotiroidizm. Güncel Pediatri 2007;5:70-76.
9. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital

- hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1998;48:201-207.
10. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr*. 1992;121:581-584.
 11. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117:2290-2303.
 12. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors: *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı, Ankara: Kalkan Mat. 2003; 261-360.
 13. Fisher DA. Disorder of the thyroid in the newborn and infant. In Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. 2 rd ed. Philadelphia: Saunders. 2002:161-209.