

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK ve LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Congenital Hypothyroidism

Sercan Yücel Yanmaz¹ (0000-0002-2930-2817), Edip Ünal² (0000-0002-9809-0977), Funda Feryal Taş³ (0000-0003-2438-0602), Ruken Yıldırım⁴ (0000-0002-9558-3856), Yusuf Kenan Haspolat³ (0000-0003-1930-9721)

ÖZ

GİRİŞ: Konjenital hipotiroidi (KH) günümüzde hala çocuklarda önlenebilir mental retardasyonun en sık sebeplerindendir. Bu çalışmada kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili vakaların etyolojileri, laboratuvar bulguları, tedavi dozları ve süreleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Konjenital hipotiroidi tanısı ile en az 3 yıl takip edilen 106 hasta (42 kız, 64 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tanı anında, tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yılında ve tedavi kesildikten 4-6 hafta sonra bakılan TSH, FT4, FT3, boy SDS, kilo SDS ve tedavi dozları not edildi.

BULGULAR: Hastaların %41.5'inde kalıcı KH, %58.5'inde ise geçici KH saptandı. Kalıcı hipotiroidilerin en sık sebebi tiroid disgenezileri (%34) iken, geçici KH'li hastalarda en sık sebep dishormonogenezis (%38,7) idi. En sık saptanan semptomlar uzamış sarılık ve kabızlıktı. Hastaların büyük çoğunluğunu tarama testi sonucuyla polikliniğe yönlendirilen (%27.4) ve tarama testi sonucunu beklemeden rutin muayene amaçlı polikliniğimize başvuran (%27.4) hastalar oluşturmaktaydı. Gruplar arasında tanı esnasındaki serum TSH, sT4 ve sT3 seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu (sırası ile p=0.955, p=0.532, p=0.23). Geçici KH grubunda tiroglobulin düzeyi anlamlı olarak yüksekti (p=0.026). Takiplerde kalıcı KH'li hastaların FT3 düzeyleri anlamlı ölçüde daha düşük idi. (sırasıyla p=0.003, p=0.017, p=0.032).

SONUÇ: Çalışmamızda geçici KH oranının daha yüksek olduğu ve geçici KH'lilerin büyük çoğunluğunun dishormonogenezise bağlı olduğu görülmüştür. Tanı anındaki tiroid hormonu seviyelerinin kalıcı ve geçici KH ayırımında belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Ancak takiplerde ihtiyaç duyulan ilaç dozunun ve TSH düzeyinin yüksek olması ve FT3 seviyesinin düşük seyretmesi kalıcı KH'yi ayırt etmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

4 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Sercan Yücel YANMAZ. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

E-mail: edip76@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 09.10.2019

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2019;17(3):412-423

ABSTRACT

INTRODUCTION: Congenital hypothyroidism (CH) is still the most common cause of mental retardation. In this study, etiology, laboratory findings, treatment doses, durations of permanent and transient CH cases were compared.

METHODS: 106 patients (42 female, 64 male) who had been treated for CH for at least 3 years were included. Patients' files were retrospectively scanned. TSH, FT4, FT3, height, weight and treatment doses, findings at the first time of diagnosis, first, second, and third year of treatment and 4-6 weeks after the treatment was ended, were noted.

RESULTS: Permanent CH was found in 41.5% of patients and transient CH was found in 58.5% of patients. The most common cause of permanent hypothyroidism was thyroid dysgenesis (34%). dyshormonogenesis (38.7%) was the most frequent cause in patients with transient CH. The most common symptoms were hyperbilirubinemia and constipation. 27 % of the patients were referred to the outcome screening program and 27% of the patients were visited for routine control. Serum TSH, FT4 and FT3 levels at diagnosis were not significantly different between the groups ($p = 0.955$, $p = 0.532$, $p = 0.23$). The level of thyroglobulin was significantly higher in the transient CH group ($p = 0.026$). FT3 levels of patients with permanent CH were significantly lower during follow-up. ($p = 0.003$, $p = 0.017$, $p = 0.032$).

CONCLUSION: In our study, it is found that the ratio of transient CH is higher and most of the transient cases were attributed to dyshormonogenesis. It is shown that the thyroid hormone levels at the time of diagnosis is not significantly different in the differential diagnosis of permanent and transient CH. However, it is concluded that the need for higher dose in the treatment during follow up and the higher TSH levels, and the lower FT3 levels can be used in diagnosis of permanent CH.

Keywords: Congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism, permanent congenital hypothyroidism

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormonu yetersizliği ile karakterize bir klinik tablodur. KH 2000-4000 canlı doğumda bir görülür ve yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir (1,2). Altta yatan neden ve hastalık periyodu açısından değerlendirildiğinde kalıcı ve geçici KH olarak iki ana alt gruba ayrılır. Kalıcı KH, tiroid bezinin gelişimsel bir defekti olan tiroid disgenezisi veya tiroid hormon üretim defekti olan dishormonogenezis sonucu oluşur ve tedavi ömür boyu tiroid hormon replasmanıdır (3). Geçici KH ise doğumda ve doğumu takip eden aylar hatta yıllar sürebilen tiroid hormon eksikliğinin zamanla düzelmesi ve tiroid hormon sentezinin normalleşmesi ile karakterize bir durumdur. Geçici KH'nin başlıca nedenleri iyot yetersizliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentayı geçebilen maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikörleri, annenin radyoaktif iyoda veya antitiroid ilaçlara maruz kalması ve geçici dishormonogenezdir (3,4,5).

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniğinde KH tanısı ile izlenen olgularda kalıcı ve geçici KH prevalansının belirlenmesi, kalıcı KH'li çocuklarda etiyolojilerinin saptanması ve bu hastalarda kalıcı KH'yi öngörmede kullanılabilecek klinik ve laboratuvar bulguların belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METODLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde Ocak 2013- Ağustos 2017 tarihleri arasında KH tanısı ile tedavi başlanan ve en az üç yıl takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Başka merkezlerde tedavi başlanan, tanı anındaki tiroid fonksiyon testleri bilinmeyen, merkezimizde tanı alıp tedavisini başka bir klinikte devam ettiren, takiplerine çeşitli sebeplerle üç yıl devam ettirmeyen ve 3 yaş sınırını doldurmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tanı anında, tedavinin birinci, ikinci, üçüncü yılında ve tedavi kesildikten 4-6 hafta sonra bakılan TSH, serbest tiroksin (sT4), serbest T3 (sT3), boy standart deviasyon skoru (SDS), ağırlık SDS ve tedavi dozları not edildi. Çekilen tiroid ultrasonografi (USG) ve Tc 99m sintigrafi sonuçları not edildi. Tiroid USG ve/veya tiroid sintigrafisi ile kalıcı KH tanısı alan hastalar görüntüleme sonuçlarına göre tiroid agenezisi, ektoptik tiroid bezi ve tiroid hipoplazisi olarak sınıflandırıldı. Görüntüleme yöntemleriyle kalıcı konjenital hipotiroidi olduğu kanıtlanmayıp, 3 yaşında tedavi kesilen hastaların en az 6 ay boyunca tiroid fonksiyon testlerinde TSH > 10 mIU/ml olan hastalar kalıcı, TSH <10 mIU/ml ve yaşa göre sT4 düzeyi normal düzeylerde olan hastalar geçici hipotiroidi olarak sınıflandırıldı (6). Geçici konjenital hipotiroidi tanısı alan hastaların öykülerinde göbeğe iyotlu antiseptik kullanımı olanlar iyatrojenik iyot maruziyeti, annesinde antitiroid ilaç kullanımı öyküsü olanlar maternal ilaç kullanımı, tanı anında TSH değeri normalin üst sınırından yüksek ancak 20 µIU/ml'nin altında ve sT4 düzeyi normal olanlar izole TSH yüksekliği olarak

sınıflandırıldı. Dishormonogenezis hem kalıcı hem geçici hipotiroidi yapabileceğinden grup ayırımı yapılmaksızın tanı anındaki tiroglobulin düzeyi 110 ng/mL üzerinde ve tiroid USG'sinde tiroid bezi mevcut olan hastalar dishormonogenezis olarak sınıflandırıldı. Bu kriterlere uymayan hastalar etiyojisi henüz netleştirilemeyen/bilinmeyen olarak değerlendirildi.

Laboratuvar İncelemeleri: Tiroid uyarıcı hormon, sT4, sT3, ve tiroglobulin düzeylerinin ölçülmesinde Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" yöntemi ile Roche Cobas E601 cihazı kullanılarak analiz edildi. TSH düzeyi normal aralığı 0.27-4.2 µIU/ml, sT4 düzeyi normal aralığı 11-21.5 pmol/L, FT3 düzeyi normal aralığı 2.65-9.68 pmol/L, tiroglobulin düzeyi normal aralığı 1-110 ng/mL olarak kabul edildi.

İstatiksel Değerlendirme: Verilerimizin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 paket programında yapıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin birbirleri ile kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanılıp, sayı ve yüzde ile gösterildi. Çalışmadaki parametrelerin birbirleriyle ilişkilerine bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı, $p \leq 0.01$ ileri düzeyde anlamlı, $p \leq 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı sonuç kabul edildi. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra yapılmıştır (13.10.2017).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 106 vakanın 64'ü (%60.4) erkek, 42'si (%39.6) kız hastalardan oluşmaktaydı ve erkek/kız oranı:1.52 olarak tespit edildi. Hastaların 44'ünde (%41.5) kalıcı KH, 62'sinde (%58.5) ise geçici KH saptandı. Hastaların ortanca tanı alma yaşı kalıcı KH'li vakalarda 42 gün (1-260), geçici KH'li vakalarda ise 28 gün (1-80) idi. Kalıcı KH tanısı alan hastaların 15'i (%34) tiroid disgenezileri grubundaydı. Tiroid disgenezisi olan hastaların 6'sında (%13.6) tiroid agenezisi, 6'sında tiroid hipoplazisi (%13.6) ve 3'ünde (%6.8) ektojik tiroid bezi saptandı. Ektojik tiroid bezi tanısı alan hastalarımızın tamamında sublingual yerleşim mevcuttu. Ayrıca hastaların 2'sinde (%4.5) santral hipotiroidi, 2'sinde (%4.5) prematürite, 7'sinde (%15.9) dishormonogenezis saptanırken, 18'inde (%40.9) etiyojisi aydınlatılamamıştı. Kalıcı KH'li hastaların etiyojilerine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların etyolojilerine göre dağılımı

Kalıcı Hipotiroidi	Erkek (n=23)	Kız (n=21)	Toplam (n=44)
Tiroid Agenezisi	%8.7 (2)	%19 (4)	%13.6 (6)
Ektopik Tiroid	%4.3 (1)	%9.5 (2)	%6.8 (3)
Tiroid Hipoplazisi	%13 (3)	%14.3 (3)	%13.6 (6)
Santral Hipotiroidi	%8.7 (2)	0	%4.5 (2)
Prematürite	0	%9.5 (2)	%4.5 (2)
Dishormonogenezis	%17.4 (4)	%14.3 (3)	%15.9 (7)
Etyolojisi Bilinmeyen	%47.8 (11)	%33.3 (11)	%40.9 (18)
Toplam	%100 (23)	%100 (21)	%100 (44)

Geçici KH tanısı alan hastaların 9'unda (%14.5) iyot maruziyeti, 7'sinde (%11.3) izole TSH yüksekliği, 2'sinde (%3.2) annede antitiroid ilaç kullanımı, 6'sında (%9.7) prematürite, 24'ünde (%38.7) dishormonogenezis mevcut iken, 14'ünün (%22.6) etiyoloji belli değildi. Geçici KH'li hastaların etiyolojik dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Geçici konjenital hipotiroidli hastaların etyolojilerine göre dağılımı

Geçici Hipotiroidi	Erkek (n=41)	Kız (n=21)	Toplam (n=62)
İyot Maruziyeti	%17.1 (7)	%9.5 (2)	%14.5 (9)
İzole TSH Yüksekliği (Hipertiropinemi)	%9.8 (4)	%14.3 (3)	%11.3 (7)
Annede Antitiroid İlaç	0	%9.5 (2)	%3.2 (2)
Prematürite	%4.9 (2)	%19 (4)	%9.7 (6)
Dishormonogenezis	%41.5 (17)	%33.3 (7)	%38.7 (24)
Etyolojisi bilinmeyen	%28.6 (11)	%14.3 (3)	%22.6 (14)
Toplam	%100 (41)	%100 (21)	%100 (62)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tiroid USG yapılmıştı ve geçici KH'li olguların tümünde normal olarak rapor edilmişti. Tc99m sintigrafisi ise toplam 31 (%29.2) hastaya çekilmişti. Sintigrafi çekilen 31 hastanın 6'sında tiroid agenezisi, 3'ünde sublingual tiroid dokusu, 6'sında azalmış iyot alımı ve 16'sında da artmış iyot alımı lehine bulgular mevcut idi.

Çalışmamızdaki hastaların polikliniğe başvuru sebepleri sırasıyla kontrol amaçlı (%27.4), tarama testinde TSH yüksekliği (%27.4), Down sendromu (%10.4), prematürite (%9.4), sarılık (%8.5),

kabızlık (%8.5), büyüme gelişme geriliği (%4.7), fontanelin erken kapanması (%1.8), yarık damak-dudak (%0.9) ve postmatürite (%0.9) idi. Semptomatik olan hastalarda en sık sarılık ve kabızlık şikayetleri bulunmaktaydı. İki grup arasında polikliniğe başvuru sebepleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.287$).

Hastalarımızda tanı anında yapılan tetkiklerde tiroglobulin düzeyi geçici KH'li hastalarda kalıcı KH tanısı alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.026$). Tanı anındaki TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0.955$, $p=0.532$, $p=0.23$). Kalıcı ve geçici KH'li hastaların tanı esnasındaki hormonal değerleri

Tablo 3'de özetlenmiştir. TSH düzeyleri tanı anında iki grup arasında anlamlı fark göstermedi. Ancak takip esnasındaki birinci, ikinci, üçüncü yıllarda ve tedavi kesildikten 1 ay sonraki kontrollerde kalıcı hipotiroidili hastalarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu ve geçici KH hastaları ile kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırası ile $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$).

Tablo 3. Kalıcı ve geçici KH'li hastaların tanı esnasındaki antropometrik, hormonal ve ilaç dozunun karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P Değeri
Tiroglobulin düzeyi (N: 1-110 ng/mL)	104,67±25,63	310,4±86,87	0,026
Tanı esnasındaki TSH düzeyi (N: 0.27-4.2 µIU/ml)	51±6,36	51,43±4,52	0,955
Tanı esnasındaki fT4 düzeyi (N: 11-21.5 pmol/l)	11,45±6,15	10,74±5,53	0,532
Tanı esnasındaki fT3 düzeyi (N:2.65-9.68 pmol/l)	5,28±3,94	6,03±2,39	0,230
Tanı esnasında başlanan İlaç dozu (mcg/kg)	7,48±2,66	Tiroglobulin düzeyi (ng/mL)	0,128
Tanı esnasındaki Boy SDS	-0,877±1,288	-0,35±1,24	0,037
Tanı esnasındaki Kilo SDS	-0,73±1,3	-0,35±1,78	0,238

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, N: normal, FT4: Serbest tiroksin, FT3: Serbest triiyodotironin, SDS: Standart deviasyon skoru

Çalışmadaki kalıcı ve geçici KH'li hastaların serum sT4 düzeyleri arasında tanı ve takip sürecinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kalıcı ve geçici KH'li hastaların tedavinin birinci yılı ve üçüncü yılı antropometrik ölçümler, hormonal değerler ve ilaç dozları sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Kalıcı ve geçici KH'li hastaların tedavinin birinci yılındaki antropometrik, hormonal ve ilaç dozunun karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P Değeri
1. Yıldaki TSH düzeyi (N:0.27-4.2 µIU/ml)	10,46±3,35	2,26±0,335	0,005
1. Yıldaki sT4 düzeyi (N: 11-21.5 pmol/l)	18,53±3,81	19,73±6,5	0,275
1. Yıldaki sT3 düzeyi (N: 2.65-9.58 pmol/l)	5,8±1,2	6,43±0,9	0,003
1. Yıldaki ilaç Dozu(mcg/kg)	2,99±1,19	1,976±0,89	<0,001
1. Yıldaki Boy SDS	-0,66±1,24	-0,35±1,1	0,177
1. Yıldaki Kilo SDS	-0,685±1,1	-0,6±1,07	0,695

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, N: normal sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, SDS: Standart deviasyon skoru

Tablo 5. Kalıcı ve geçici KH'li hastaların tedavinin üçüncü yılındaki antropometrik, hormonal ve ilaç dozunun karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P değeri
3. Yıldaki TSH düzeyi (N: 0.27-4.2 µIU/ml)	16,17±4,48	3,07±1,9	0,001
3. Yıldaki sT4 düzeyi (N: 11-21.5 pmol/l)	18,8±2,85	18,99±2,002	0,698
3. Yıldaki sT3 düzeyi (N: 2.65-9.68 pmol/l)	6,21±1,13	6,74±1,06	0,017
3. Yıldaki ilaç Dozu (mcg/kg)	2,07±1,21	0,69±0,295	<0,001
3. Yıldaki Boy SDS	-0,81±0,95	-0,708±1,01	0,589
3. Yıldaki Kilo SDS	-0,46±1,16	-0,55±1,055	0,652

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, N: normal, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, SDS: Standart deviasyon skoru

Çalışmamızdaki hastalarda tanı esnasında iki grup arasında sT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.23$). Takipteki birinci, üçüncü yılda ve tedavi kesildikten bir ay sonraki kontrolde kalıcı KH'li hastalarda geçici KH'li hastalara kıyasla serum sT3 düzeyi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.017$, $p=0.032$). İkinci yılda yapılan ölçümlerde kalıcı gruptaki ortalama sT3 düzeyi düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.130$).

Kalıcı ve geçici KH'li gruplar arasında tedavi başlangıcında ihtiyaç duyulan ilaç dozunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0.23$). Ancak tedavinin birinci ve üçüncü yılında kalıcı KH'li olgularda ilaç dozunun daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Çalışmamızdaki hastalarda tanı anında ve sonrasında kilo SDS açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.238$, $p=0.695$, $p=0.457$, $p=0.652$). Hastaların tanı anındaki boy SDS'leri karşılaştırıldığında kalıcı KH'li hastaların boy SDS'leri geçici KH'li hastalara kıyasla daha geriydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$). Tedavi başladıktan sonra birinci ve üçüncü yıllarda ise bu fark ortadan kalkmıştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0.177$, $p=0.589$).

TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık rastlanan endokrinolojik problem olup aynı zamanda önlenebilir zeka geriliklerinin en sık nedenini oluşturmaktadır. KH'nin tedavisi kolay, ucuz ve oldukça etkilidir. Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde beyin gelişimi ve fonksiyonları için son derece önemli bir hormondur (7). Bu yüzden doğumdan sonraki ilk iki haftada tanı konulup tedavinin başlanması, mental retardasyon ve motor disfonksiyonu önlemesi açısından son derece önem arz etmektedir (4,8,9). Ayrıca KH'li olgularda kalıcı ve geçici durumun ayırt edilmesi; geçici hastalarda gereksiz tedavinin önlenmesine, kalıcı hastalarda ise yetersiz tedavinin önüne geçilmesine olanak sağlayacaktır (8).

Literatürde kalıcı ve geçici KH prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda genel olarak kalıcı KH oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Kalıcı KH oranı Gaudino ve arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada % 62, Hashemipour ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada ise % 59.8 olduğu rapor edilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda kalıcı KH oranı ise; Tamam ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında % 53.2, Ünüvar ve arkadaşlarının çalışmasında %54, bir başka çalışmada ise % 47.8 olduğu tespit edilmiştir (8). Literatürde genel olarak kalıcı hipotiroidi oranları yüksek olmakla beraber, geçici hipotiroidi oranlarının mevcut oranlardan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların % 41.5'inde kalıcı KH, %58.5'inde ise geçici KH saptanmıştır. Geçici KH olgularımız arasında en sık saptanan patoloji ise % 38.7 ile dishormonogenezis idi. Çalışmamızda geçici KH oranının yüksek olması literatürde bulunan oranlarla

uyumlu değildi. Fakat birçok çalışmada belirtildiği gibi geçici KH oranlarının özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde tahmin edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (13,14,15,16). Biz çalışmamızda geçici KH ve dishormonogenezis oranının yüksek olması bölgemizde akraba evliliğinin sık olması ile ilişkilendirilmiştir.

Primer KH'li hastalarda yapılan çalışmalarda kalıcı KH oranının % 46-70 olduğu rapor edilmiştir (5,11,12,17). Kalıcı KH'li olgularda en sık saptanan patolojinin tiroid disgenezileri olduğu (%50-85) gösterilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada kalıcı KH'li olguların % 55.6'sında tiroid disgenezileri saptanırken, başka bir çalışmada ise bu oranın % 52.2 olduğu tespit edilmiştir (8,12). Çalışmamızda ise kalıcı KH'li olguların % 34'ünde tiroid disgenezileri mevcut idi. Çalışmamızda kalıcı KH'li olgularda tiroid dizgenezi sıklığının literatürde bildirilenden daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni net olarak açıklanamamıştır. Ancak daha önce Türkiye genelinde yapılan ve iyot durumunu araştıran çalışmada Diyarbakır'da iyot eksikliğinin hala belirgin olduğu gösterilmiştir (18). Çalışmamızda idrarda iyot düzeyi bakılmadığından iyot eksikliği tanısı koymamız mümkün olmamıştır. Çalışmamızdaki kalıcı KH'li olguların % 40.9'unda etiyojoloji açıklanamamıştı. Etiyojolojisi açıklanamayan olguların çoğunda iyot eksikliği olduğunu düşünmekteyiz.

Ordookhani ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada geçici KH'de en sık rastlanan bulgunun artmış idrar iyot düzeyi olduğunu belirtmişlerdir. Bunu normal vajinal yolla doğum esnasında veya sezaryen esnasında anneye kullanılan iyotlu antiseptik kullanımına veya yenidoğana uygulanan iyotlu antiseptik kullanımına bağlamışlardır. Geçici KH'li olguların %55.6'sında idrarda iyot atılımının arttığı rapor edilmiştir (19). Çalışmamızda idrarda iyot düzeyi bakılmadığından iyot eksikliğinin veya fazlalığının sıklığı tam olarak belirtilememiştir. Ancak olgularımızın %14.5'inde yenidoğan döneminde göbeğe iyotlu antiseptik kullanım öyküsü mevcut idi ve bu hastalar iyatrojenik iyot maruziyeti olarak kabul edildi. Çalışmamızda geçici KH'li hastalarda en sık saptanan neden dishormonogenezis idi. Bu durum dishormonogenezisin otozomal resesif olarak kalıtılması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık olması ile açıklanabilir.

Konjenital hipotiroidili hastalar yenidoğan döneminde genellikle asemptomatiktir ve hastaların sadece %5 gibi düşük bir kısmında semptom görülmektedir (13). En sık görülen bulgular beslenme güçlüğü, hipotoni, kuru cilt, uzamış sarılık, kabızlık, kaba sesli ağlama, umbilikal herni ve geniş arka fontaneldir (20,21). Çalışmamızda da en sık başvuru semptomu sarılık ve kabızlık olup literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu tarama testi sonucuyla polikliniğe yönlendirilen (%27.4) ve tarama testi sonucunu beklemeden rutin muayene amaçlı polikliniğimize başvuran hastalardan (%27.4) oluşmaktaydı. Bu da tarama testinin önemini ve tarama testinin başladığı Aralık 2006'dan bu yana halkımızın hipotiroidi konusunda daha bilinçli davrandığını göstermektedir.

Literatürde tanı esnasındaki TSH, T4 ve T3 düzeylerine bakarak KH'nin kalıcı veya geçici olduğunu öngörme ile ilgili farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada (12) tanı esnasında kalıcı hipotiroidi grubunda geçici hipotiroidi grubuna kıyasla TSH düzeylerinin anlamlı derecede

yüksek, sT4 düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada (22) T4 düzeyleri hastaların etiyojileri ile uyumlu olarak kalıcı KH'li hastalarda daha düşük saptanmıştır. Silva ve arkadaşlarının (23) çalışmalarında ise başlangıç TSH düzeylerinin hastalığın geçici ve kalıcı ayırımı yapmada belirleyici olamayacağını göstermiştir. Yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada (8) tanı esnasındaki TSH ve sT4 düzeylerinin farklılık göstermediği ve kalıcı geçici ayırımı yapmada kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tanı esnasındaki serum TSH, sT4 ve sT3 seviyelerinin kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Literatürdeki birçok çalışmada takip esnasında serum TSH ve sT4 düzeyi bakıldığı, sT3 düzeyi takipte kullanılmadığı görülmüştür (11,12,15). Bizim çalışmamızda ise takip esnasında tüm hastalara sT3 düzeyinin de bakıldığı fark edilmiştir. Çalışmamızda tanı esnasındaki sT3 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Ancak takip esnasında kalıcı KH'li hastaların geçici KH'li hastalara kıyasla sT3 düzeyleri daha düşük seyretmekteydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum net olarak açıklanamamakla birlikte kalıcı KH'li hastalarda periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümündeki problemlere bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda hasta takibinde serbest T3 seviyesinin bakılmasının rutinde yeri olmamakla birlikte, takip esnasındaki düşük sT3 düzeylerinin kalıcı konjenital hipotiroidi lehine değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan birçok çalışmada tedavide kullanılan L-tiroksin dozunun kalıcı KH'li olgularda geçici KH olgularına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (8,12,22,24). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak takipte kalıcı KH'li hastaların kullandıkları L-tiroksin dozunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Kalıcı KH grubundaki hastalar daha yüksek dozda ilaç kullanmalarına rağmen birinci yıl TSH düzeyleri (10.4 µIU/ml) geçici KH'li gruba göre anlamlı derecede yüksek seyretmekteydi. Bu bulgu beklenen bir durum değildir. Ancak çalışmamızın sosyokültürel düzeyi düşük olan bir bölgede yapılmış olması nedeniyle tedavi uyumsuzluğunun bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir. Yang ve arkadaşları (24) geçici hipotiroidili hastalarda düşük doz tedavinin normal büyüme ve gelişmede yeterli olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda tanı anındaki ve takip süresince hastaların kilo SDS'leri açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Tanı anındaki boy SDS'leri ise kalıcı KH grubunda geçici KH grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. İntrauterin dönemde maternal tiroid hormon geçişi sayesinde zamanında tanı konulup tedavi başlanan KH'li olguların büyüme ve mental gelişimin genellikle normal seyrettiği bilinen bir gerçektir. Çalışmamızda tanı esnasında kalıcı KH'li olgulardaki boy SDS'lerinin daha düşük olması intrauterin etkilenmeye bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Hastalarımızın takip esnasındaki boy SDS'lerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Kalıcı KH'li hastaların tanı esnasında düşük olan boy SDS'lerinin uygun tedaviyle normale gelmesi tedavinin mental gelişime ek olarak fiziksel gelişim için de ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada olgu sayısının sınırlı olmasına rağmen geçici KH oranının daha yüksek olduğu ve geçici KH'lilerin büyük çoğunluğunun dishormonogenezise bağlı olduğu görülmüştür. KH

tanısıyla izlenen olgularda geçici KH tanısının konulması gereksiz ve uzun süreli tedavileri önlemesi açısından önemlidir. Çalışmamızda tanı anındaki tiroid hormonu seviyelerinin kalıcı ve geçici KH ayırımında belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Ancak takiplerde ihtiyaç duyulan ilaç dozunun ve TSH düzeyinin yüksek olması kalıcı KH'yi öngörmeye bir kriter olarak kullanılabilceği, ayrıca takip esnasındaki sT3 düzeyinin düşük seyretmesinin de kalıcı KH'yi ayırt etmede kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2010;**24**(1):1-11.
2. Koloğlu S, Koloğlu B. Türkiye'de endemik guatr. Ankara: Elif Matbaacılık; 1984: 1-64.
3. Rastogvi M, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:17.
4. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; **96**(10): 2959-2967.
5. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. Indian Pediatr. 2010; 47:757-60.
6. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. Pediatrics and Neonatology (2017) 58, 442-448
7. Andıran N. Hipotiroidi. Editörler Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul,: Nobel tıp kitabevleri ;2013:315-333
8. Bezen D, Dilek E, Torun N et al. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2017; **52**(2): 85-91
9. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011;449-73.
10. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clinical endocrinology, 2005; **62**(4):444-448.
11. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. Journal of Medical Screening, 2009;**16**(1):11-16.
12. Tamam M, Adalet I, Bakir B, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. Pediatrics International, 2009; **51**(4): 464-68.
13. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. New England Journal of Medicine, 1981;**304**(12):702-712.

14. Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2006;**117**(6): 2290-2303.
15. Lombard F, la-Vale F, Veyrac C, et al. Severe hypothyroidism after contrast enema in premature infants. *European journal of pediatrics* 2009;**168**(4): 499-500.
16. Weber G, Vigone MC, Rapa A, et al. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Ed* 1998; **79**(1): 70-72.
17. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, et al. 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.
18. Erdoğan MF. The Iodine Status of Turkey: Where Were We? Where are We Now? *Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2008; 1: 8-13.
19. Ordoorkhani A, Pearce EN, Mirmiran P. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *Journal of endocrinological investigation* 2008; **31**(1):29-34.
20. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Blackwell Publishing;2005:218-53.
21. Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Endokrinoloji Özel Sayısı* 2006;10:63-82.
22. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 May;18(5):453-61.
23. Silva LO, Dias VM, Silva IN, et al. Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2005. 49(4): 521-528.
24. Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, Zhao ZY. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005 Dec;6(12):1206-9.