

İZMİR'DE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMASI

Atilla BÜYÜKGEBİZ*, Hale ÖREN*, Yasemin EROĞLU*, Alp ŞEN*, Feridun ÖZDAMAR*,
Orhan YENİCİ**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı**

ÖZET

Konjenital hipotiroidi 1/3500-1/4000'de bir görülen, mental retardasyonun en sık önlenebilir nedenlerinden birisidir. DEÜ Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi İzmir'de konjenital hipotiroidi için yenidoğan taramalarını başlatmıştır. Mart 1991 ve Haziran 1993 tarihleri arasında primer TSH taraması ile 11400 yenidoğan taranmıştır. Anormal sonuçların değerlendirilmesinde yaşa uygun TSH kriterleri kullanılmıştır. Anormal sonucu olanlar %3.1'lik bir geri çağırma oranı ile tekrar hastaneye çağırılmış ve T3, T4, ve TSH değerleri ölçülmüştür. 3 yenidoğan konjenital hipotiroidi tanısı almıştır ve hastalığın rastlanma oranı 1/3800 olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Konjenital hipotiroidi, yaşa bağlı TSH kriterleri, neonatal TSH taraması

SUMMARY

Congenital hypothyroidism is one of the most common preventable causes of mental retardation with an estimated incidence rate of 1/3500-1/4000. Our Pediatric Endocrinology Department has started the newborn screening for congenital hypothyroidism in İzmir. 11400 neonates were screened. The neonatal TSH assay was performed and the age adjusted criteria was used. Neonates with abnormal results were recalled to the hospital and serum T3, T4, and TSH were measured, with a recall rate of 3.1%. Three infants were diagnosed as congenital hypothyroidism, with a frequency of 1/3800.

Key words: Congenital hypothyroidism, age adjusted TSH criteria, neonatal TSH screening

Konjenital hipotiroidi(KH) 1/3500-4000'de bir görülen ve en sık önlenebilir mental retardasyon nedenlerinden birisidir (1-3). Yenidoğan tarama programlarından önce bulgu ve semptomlar kesin tanı koydurucu olmadığı için, yenidoğan döneminde nadiren tanılabiliyordu. KH için yenidoğan tarama programlarının gelişmesi ile etkilenen infantların prognozunda dramatik düzelme sağlanmıştır

(4,5). DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi, bir çok gelişmiş ülkede rutin olarak her yenidoğana uygulanan konjenital hipotiroidi taramasını İzmir'de başlatmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 1991 ve Haziran 1993 tarihleri arasında İzmir'de doğan, 11400 yenidoğan primer hipotiroidi yönünden tiroid stimulan hormon

(TSH) taraması ile araştırıldı. Olguların hepsi zamanında doğmuşlardı ve vücut ağırlıkları 3 persentilin üzerindeydi. Doğumdan sonraki ilk yedi gün içinde kapiller topuk kan örnekleri filtre kağıtlarına alındı. Yenidoğan TSH radyoimmunoassay (RIA) (DPC) kiti kullanılarak TSH düzeyleri saptandı. Şüpheli olguların tesbiti için yaşa uygun TSH kriterleri kullanıldı (ilk doğdukları gün alınanlarda TSH>30mic.u/ml, 2. veya 3. günde ise TSH>25 mic.u/ml, ve 4. gün ya da daha sonra alınmışsa TSH>20 mic.u/ml) (6). Şüpheli yenidoğanlar hastaneye çağrılarak fizik muayeneleri yapıldı, serum TSH, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) düzeyleri radyoimmünolojik testlerle ölçüldü. KH tanısı konulan yenidoğanlarda, aile hikayesi, hastalığın klinik bulgu ve semptomları ve tedavinin başlangıç günleri kaydedildi. Tedaviye başlamadan önce diz grafisi tetkiki ve tiroid sintigrafisi tetkikleri yapıldı.

BULGULAR

KH taraması yapılan 11400 yenidoğandan 3 tanesinde KH saptandı ve sıklık 1/3800 olarak bulundu. Anormal kapiller TSH değeri olan 353 yenidoğan, serum T3, T4 ve TSH değerleri saptanmak üzere hastaneye çağrıldı, ve geri çağırılma oranı %3.1 idi. Tüm KH saptanan hastalar erkekti ve ailede hipotiroidi hastalığı öyküsü bulunmuyordu. Teşhis doğrulanmadan önce hiçbir yenidoğanda klinik olarak KH'den şüphelenilmedi, ancak sadece birinde uzamış sarılık öyküsü vardı. Tablo I'de KH tanısı alan hastaların filtre kağıdı ve

serum örneklerinde yenidoğan tarama test sonuçları görülmektedir. Bu hastalarda radyolojik incelemede gecikmiş kemik yaşı ve tiroid bezi Tc-99m scan tetkikinde dishormonogenezisi destekleyen normal tiroid dokusu bulundu. L-tiroksin ile tedaviye sırası ile, hastalar 10,20, ve 21 günlük iken başlandı. Uygun dozda tedavi edilen bu yenidoğanlar bu güne dek normal gelişimlerini gösterdiler.

Tablo I. Konjenital hipotiroidi tanısı alan infantlarda serum örnekleri ve filtre kağıdındaki yenidoğan tarama testlerinin sonuçları

Hasta No	Filtre Kağıdı		Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Yaş (gün)	TSH	T4	T3	TSH	T4	T3	TSH
1	4	23.0	3.2	94	10	10.1	178	1.2
2	3	48.2	1.2	120	15	11.6	180	2.3
3	3	48.0	3.5	90	8	3.5	98	4.0

(Normal değerler: T4: 4.5-12.5 mic. g/dl, T3: 86-187ng/dl, TSH: 0.25-4.3 mic. u/ml)

TARTIŞMA

KH'e bağlı mental retardasyon yeterli replasman tedavisi çok erken, ideal olarak doğumdan sonra ilk haftalarda başlatılırsa önlenilebilir (7,8). Doğumda klinik bulgulara bakılarak KH'den çok nadiren şüphelenilebilir, bu yüzden mutlaka hormon tetkikleri istenmelidir (8,9). İlk defa Dussault ve Laberge (10) 1973 yılında Kanada'da T4'ün radyoimmunoassay (RIA) tetkikine dayanan bir teknik geliştirdiler, ve bu teknik diğer bazı gruplarca daha sonra modifiye edildi. Rutin KH tarama testleri şu an dünyada pek çok ülkede yapılmaktadır (2,3). İlk tarama testlerinde hastalığın rastlanma oranı 5-10 bin doğumda 1 iken, daha sonraki çalışmalarda KH'ye 1/3500-

1/4000'de bir rastlanıldığı saptanmıştır (1,3, 7,8,11). Benzer olarak bizim çalışmamızda da 3 yenidoğan KH tanısı aldı ve sıklık 1/3800 olarak bulundu. Çoğu çalışmada KH'nin kızlarda daha sık olduğu bildirilmesine rağmen, bizim tüm hastalarımız erkekti (7). Bu durum sınırlı sayıda örnek olduğu için bir tesadüf olabilir, fakat literatürde erkeklerde daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11). KH'de klinik bulgular haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkabilir, fakat sarılık, konstipasyon, letarji ve dilde büyüme gibi semptomlar doğumdan hemen sonra görülebilir (11,12). Hastalarımızdan sadece bir tanesinde uzamış sarılık vardı, diğerlerinde hiç bir semptom bulunamadı. Uzamış sarılık gittikçe daha önemli bir bulgu olarak saptanmaktadır ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi olguların üçte biri bu bulguyu göstermektedir (7,11).

Temel olarak yenidoğan KH taramasında 3 değişik yaklaşım mevcuttur; biri serum T4 düzeyini, diğeri serum TSH düzeyini, üçüncüsü de hem TSH hem de T4'ü ölçmektir (7,8, 11,13,14). Biz bir çok Avrupa ülkesinin programlarında olduğu gibi, TSH düzeyini başlangıç taraması olarak kullandık (1). T4 düzeyini primer test olarak kullanmanın dezavantajı kompanse KH'li yenidoğanların saptanmasındaki yetersizliktir, çünkü bunlarda T4 normal düzeylerde ve TSH artmıştır. Ancak TSH düzeyi ölçümü de pitüiter hipotalamik hipotiroidizmi olanlarda yetersiz kalmaktadır, çünkü bunlarda TSH düzeyleri

çok düşük olmaktadır. Ancak bu durum çok nadirdir (1: 100.000) ve ek klinik semptomlar tanıyı koymada yardımcıdır (1,15). Bundan daha önemli olarak çoğu doğum kliniklerinde TSH'nin fizyolojik olarak yüksek olabildiği ilk üç gün içerisinde yenidoğanlar hastaneden taburcu edilmektedir. Tarama örneklerinin erken toplanması bu normal TSH yüksekliğinin saptanmasına neden olur ve sonuçta yanlış pozitif sonuçlar daha fazla mali yüke ve ebeveynde gereksiz telaşlara yol açabilir (1,8,16). Testin 3. günden sonra yapılması önerisi pratik olmadığı ve sağlıklı yenidoğanların 3 günden önce hastaneden taburcu edilmeleri daha sık olduğundan biz anormal sonuçları saptamak için literatürde belirtildiği gibi yaşa uygun TSH kriterlerini kullandık (6). KH taramasında TSH ve T4'ün birlikte kullanılması çok mali yük getirmektedir ve genellikle tercih edilen bir yöntem değildir.

Bizim çalışmamızda olguların geri çağırılma oranı %3.1 olarak bulundu. Literatürde tarama programlarında geri çağırılma oranı %0.3 ile %3 arasındadır (2). Teknik olarak uygunsuz veya yetersiz oranda kan içeren örnekleri geri çağırılma oranında artışa neden olan faktörler arasındadır ve yine ilk 24-48 saat içerisinde alınan örnekler geri çağırılma oranını önemli derecede artırır (1,7,15). Geri çağırılma oranımıza bakıldığında, neonatal tarama testinde kullanılan yaşa uygun TSH kriterleri, yanlış pozitif sonuçları azaltmada etkili ve güvenilir bir metot olarak görülmektedir.

Bizim olgularımızda tedavi bir ayıktan önce başlatılmıştır ve olgular bugüne kadar normal gelişimlerini, tedavi programı içerisinde sürdürmüşlerdir. Tüm yöntemler göstermektedir ki, bir ayıktan önce tedavi verilen bütün yenidoğanlar normal gelişmekte ve KH'nin

erken tanı ve tedavisi geç komplikasyonların ve özellikle mental retardasyonun sıklık ve şiddetini azaltmaktadır (4,6,8). Bu yüzden erken tanı ve tedavi için her ülkede tarama programlarına özel önem verilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-50.
2. Fisher DA, Foley TP, La Franchi S, et al. Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-5.
3. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102: 653-4.
4. Klein AH, Agustin AV, Foley TP. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1974; 2: 77-9.
5. Dussault JH, Coulombe P, Lamberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-4.
6. Allen DB, Sieger JE, Litschman T, Duck SC. Age adjusted thyrotropin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 309-12.
7. Annotation. Early detection of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977; 52: 87-8.
8. Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotropin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977; 52: 89-96.
9. Raiti S, Newns GH. Cretenism: Early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child* 1971; 46: 692-4.
10. Dussault JH, Laberge C. Dosage de la thyroxine (T4) par methods radioimmunologique dans l'eluat de sang seche: nouvelle methode de depistage de l'hypothyroidie neonatale. *L'Union Medicale du Canada* 1973; 102: 2062-4.
11. La Franchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyanira RS, Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1985; 76: 734-40.
12. Alm JA, Hagenfelt L, Larsson A, et al. 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.
13. Mitchell ML, Larsen PR. Screening for congenital hypothyroidism: The T4 TSH approach. In: Dussault JH, Walker P (eds). *Congenital hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker, 1983; 169-77.

14. Dussault JH, Parlow A, Laterte J et al. TSH: Measurements of blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1976; 89: 550-2.
15. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten year experience in the Northwest regional screening program. J Pediatr 1986; 109: 959-64.
16. Sorenson JR, Levy HL, Mangione TW, Sepe SJ. Parenteral response to repeat testing of infants with false positive results in a newborn screening program. Pediatrics 1984; 73: 183-7.