

# Doğumsal hipotiroidinin nedenini belirlemede güvenilir bir parametre: Serum tiroglobulin düzeyi

Serum thyroglobulin levels: a reliable parameter in determining the etiology of congenital hypothyroidism

Nihal Hatipoğlu<sup>1</sup>, Selim Kurtoğlu<sup>2</sup>, M. Mümtaz Mazıcıoğlu<sup>3</sup>, Mehmet Keskin<sup>4</sup>, Mustafa Kendirci<sup>2</sup>

## Özet

**Amaç:** Doğumsal hipotiroidi, zeka geriliğinin en yaygın önlenemeyen nedenlerinden biridir. Hastalığın etiolojisinin belirlenmesi, tedavinin planlanıp sürdürülmesine yol gösterir. Bu çalışmada serum tiroglobulin (Tg) düzeyinin nedeni belirlemedeki yeri ve önemi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Endokrinoloji polikliniğinde nedeni belirlenmiş 265 hipotiroidi olgusunun (123 kız, 142 erkek) kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Serum Tg değerleri bezin yokluğu, az gelişmesi, farklı yerde olması ve hormon yapımı bozukluğunda sırasıyla 3.07 ng/ml, 40.92 ng/ml, 33.1 ng/ml ve 499 ng/ml, nedeni belirlenemeyen diğer tanılarda ise 52.25 ng/ml idi.

**Sonuç:** Doğumsal hipotiroidide tedavi süresini ve seyri öngörebilmek için neden belirlenmelidir. Serum tiroglobulin düzeyi nedeni belirlemede güvenilir bir parametredir.

**Anahtar sözcükler:** Hipotiroidi, etioloji, serum tiroglobulin düzeyi.

## Summary

**Objective:** Hypothyroidism is one of the most widespread preventable causes of mental retardation. Thyroglobulin level gives important clues to determine the etiology of and fix the therapy plan for hypothyroidism. This study aims to determine the role of and significance of serum thyroglobulin levels in the etiology of hypothyroidism.

**Methods:** The medical records of 265 cases of hypothyroidism (123 female, 142 male) in the endocrinology department, were evaluated retrospectively.

**Results:** Serum thyroglobulin levels were measured in agenesis, hypoplasia, ectopia and dysmorphogenesis as 3.07 ng/ml, 40.92 ng/ml, 33.1 ng/ml, 499 ng/ml and 52.25 ng/ml for disorders in which the etiology could not be determined, respectively.

**Conclusions:** In congenital hypothyroidism the etiology aids to determine the duration of the therapy and to estimate prognosis. The serum thyroglobulin level is a reliable parameter to determine the etiology.

**Key words:** Hypothyroidism, etiology, serum thyroglobulin level.

**D**oğumsal hipotiroidi 4.000 doğumda 1 görülür; en yaygın endokrin sorun ve önlenemeyen zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> Tanının gecikmesi; zeka geriliği, motor gelişim yetersizliği, hipotoni, ataksi, spastik displeji, strabismus, öğrenme zorluğu ve dikkat dağınıklığına neden olur. Kalıcı doğumsal hipotiroidi, olguların %85-90'ında bezdeki oluşum kusurlarına (disgenenezis) bağlıdır; tiroid bezinin yok-

luğu (agenezi), az gelişmiş olması (hipoplazi) ve normalden farklı yerde olması (ektopi). Olguların %15'inde gen mutasyonları sonucu tiroid hormonunun yapımı bozulmuştur (dishormogenezis).<sup>2</sup>

Hastalık, yenidoğan döneminde uzamış sarılık, geniş fontanel ve göbek fıtığı gibi özgül olmayan belirtiler gösterir. Bulguların özgül olmaması, olguların ancak %5'inin klinik ipuçları vermesi tanıyı geciktirebilir. Ye-

<sup>1</sup> Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı, Uz. Dr., Kayseri

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı, Prof. Dr., Kayseri

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr., Kayseri

<sup>4</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı, Doç. Dr., Gaziantep

nidoğan tarama programları hastalığın erken tanınarak geri dönüşsüz komplikasyonların önlenmesi için geliştirilmiştir. TSH düzeyi yüksek bulunanlar incelenerek neden aranır.

İlk değerlendirme ve ailenin bilgilendirmesi genellikle birinci basamakta yapılır. Aileler, ileriye yönelik ayrıntılı bilgilendirme talep etmektedirler. Laboratuvar olanakları kısıtlı olan birinci basamakta, klinisyenin nedeni, tedavi süresini, hastalığın ağırlığını belirleme olanağı sınırlıdır. Bu durumda tiroid bezinin durumu hakkında dolaylı bilgi veren tiroglobulin (Tg) düzeyinin, T3, T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile birlikte ölçülmesi yararlı olabilir.

Bu çalışmanın amacı tiroglobulin düzeyi - etiyolojik tanı ilişkisinin belirlenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bölümünde doğumsal hipotiroidi tanısı konan 265 süt çocuğu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru yaşı, ağırlığı, boyu, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3, serbest T4), Tg düzeyi, kemik yaşı kaydedildi. Olguların 165'ine tiroid ultrasonografisi (USG), 87'sinde tiroid sintigrafisi yapılmış, serum örnekleri radyoimmünassay ile değerlendirilmişti. Olgular nedene göre sınıflandı; agenezi, ektopi, hipoplazi, normal, dishomonogenez ve diğer (kesin tanı konamayanlar).

## İstatistik Analiz

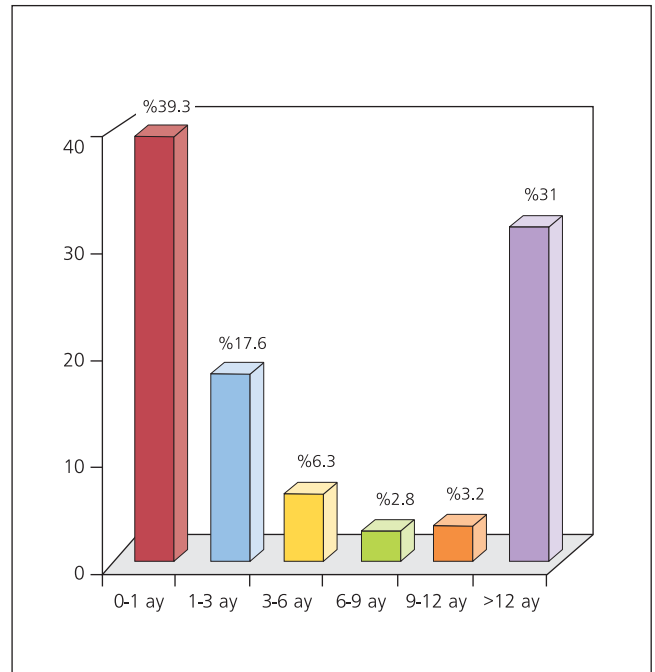
Tanı grupları; tüm değişkenler açısından, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), cinsiyetler; iki ortalama arasındaki farkın önemliliği (student-t testi), değişkenler arası ilişkiler; Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı, sayı ve yüzde ile gösterildi. Tüm istatistik analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar istatistik paket programı ile yapıldı (SPSS 12.0 demo, SPSS inc. Chicago, Illinois).

## Bulgular

Olguların 123'ü kız (% 46.4), 142'si erkekti (%53.6). Kız/erkek oranı: 0.87 idi. 84 hipoplazi (%31.7), 34 ekto-

pi (%12.8), 54 agenezi (%20.4), 57 dishomonogenez (%21.5) olgusu ve kesin tanı konamayan 36 hasta vardı (%13.6).

Hastaların %39.3'ü 0-1 ay, %17.6'sı 1-3 ay, %6.3'ü 3-6 ay, %2.8'i 6-9 ay, %3.2'si 9-12 ay arasında, %31'i 12 ayın üzerinde idi (Şekil 1). Serum Tg değerleri agenezi, hipoplazi, ektopi ve dishomonogenezde sırasıyla 3.07 ng/ml, 40.92 ng/ml, 33.1 ng/ml ve 499 ng/ml ve diğer tanılarda 52.25 ng/ml idi. TSH düzeyleri agenezide 161.11 mIU/ml, hipoplazide 24.0 mIU/ml, ektopide 196.50 mIU/ml, dishomonogenezde 62.14 mIU/ml, diğer tanılarda ise 1.70 mIU/ml idi (Tablo 1). Hastaların, Tablo 2'de verilen, tanılara göre serbest T3 ve T4 değerlerinde gruplar arasında fark yoktu. Tg düzeyleri tüm tanı gruplarında farklı iken, TSH düzeyleri ektopi ve agenezide benzer, diğer tanılarda ise farklıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3). Tanı yaşı ile Tg arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon vardı ( $r = -0.4$ ,  $p < 0.001$ ). TSH düzeyi ve yaş arasında korelasyon saptanmadı. Dishomonogenezde TSH ve Tg arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.009$ ) ancak diğer tanı gruplarında korelasyon yoktu.



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımları.

## Tartışma

Tanı konamayan, gecikilen, erken dönemde uygun dozda levotiroksin verilmeyen, düzenli kontrollere gelmeyen doğumsal hipotiroidide geri dönüşsüz zeka geriliği ve belirgin nörolojik sekeller gelişir. Yenidoğan tarama programları doğumsal hipotiroidinin klinik bulgular ortaya çıkmadan tanı koyarak bu olumsuz sonuçları önlemek için geliştirilmiştir.<sup>3</sup>

Doğumsal hipotiroidinin en sık nedeni disgenezi iken, normal yerinde olan tiroid bezindeki neden ise genellikle dishormonogenezdir; bu durumda hipotiroidi kalıcı veya geçici olabilir.<sup>4</sup> Klasik verilerle uyumlu olarak çalışma grubumuzda da hipotiroidinin en önemli nedeni disgenezi (ektopi: %12.8, agenezi: %20.4 ve hipoplazi: %31.7) idi.

Doğumsal hipotiroidi cinsiyet farkı gösterir; genellikle kız/erkek oranı 2/1'dir.<sup>5,6</sup> Ancak çalışmamızda erkeklerde daha fazla görülmüştür (K/E: 0.8). Bu durum, olgu sayısının yetersizliği ve olguların taramadan değil, poliklinikte hipotiroidi nedeniyle izlenenlerden oluşmasından kaynaklanabilir.

Ülkemizde doğumsal hipotiroidi taramasında, 2. ve 4. günler arasında topuktan alınan kanda TSH düzeyi ölçülür. TSH'ı 20-50 mIU/ml üzerinde olanlar yeniden kontrole çağrılır. TSH düzeyi 50 mIU/ml'nin üzerinde ise hipotiroidi olarak kabul edilir. TSH değeri 20-50 ml arasıdaysa ikinci kez kan örneği alınır. TSH yine 20 mIU/ml gelirse, bebek hipotiroidi açısından araştırılmak üzere yeniden birinci basamağa çağrılır; TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyi ölçülerek sorunun belirlenmesine çalışılır. Doğumsal hipotiroidinin nedeninin belirlenmesinde tiroglobulin düzeyi yararlı olabilir: Bu konuda önerdiğimiz, bulgularımıza ait değerler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tiroid USG ve sintigrafisi, hipotiroidide, hastalığın nedeni ve şiddeti ile kemik olgunlaşması hakkında bilgi verir. Klinik bulgular, kemik olgunlaşması, serum T4 düzeyi, tanı anında sintigrafi ile belirlenen tiroid bezinin boyut ve konumu doğumsal hipotiroidili süt çocuklarının izleyeceği psikonörolojik ve entelektüel seyir hakkında bilgi verir.<sup>7</sup>

**Tablo 1.** Tanılara göre Tg ve TSH değerleri

	Tiroglobulin (ng/ml)				TSH (mIU/ml)			
	Ort.	SD	Ortanca	Min-max	Ort.	SD	Ortanca	Min-max
Agenezi	13.9	28.0	3.1	0.08-129.6	233.2	238.5	161.1	0.05-999
Hipoplazi	100.2	172.1	40.9	0.01-832	86.3	162.2	24.0	0.4-868
Ektopi	45.4	47.6	33.1	0.01-219	214.5	190.4	196.5	0.66-991
Normal/dishormonogenez	582.1	418.3	499	1.02-2080	107.9	133.8	62.1	1.04-626
Diğer (kesin tanı konulamayan)	159.2	216.4	52.3	3.95-694	28.5	78.6	1.7	0.17-400

Ort.: Ortalama, Min-max: Minimum-maksimum

**Tablo 2.** Tanılara göre serbest T3 ve T4 değerleri

	Serbest T3 (pg/ml)				Serbest T4 (pg/ml)			
	Ort.	SD	Ortanca	Min-max	Ort.	SD	Ortanca	Min-max
Agenezi	0.95	1.16	0.5	0.03-3.88	2.7	2.9	1.04	0.16-9.99
Hipoplazi	1.61	1.43	1.15	0.01-5.79	5.50	3.29	5.50	0.01-14.05
Ektopi	1.62	1.27	1.57	0.05-3.50	3.46	3.7	2.08	0.70-17.30
Normal/dishormonogenez	1.54	0.86	1.5	3.01-1.54	4.53	2.98	3.75	0.10-11.6
Diğer (kesin tanı konulamayan)	2.13	1.28	2.32	0.01-4.93	4.39	2.57	5.57	0.08-8.10

Ort.: Ortalama, Min-max: Minimum-maksimum

Nedenin belirlenmesi, seyri göstermenin yanısıra, çocuğun ömür boyu tedavi görüp-görmeyeceğini gösterir. Tiroid bezi normal konumdaysa hipotiroidi geçici olabilir, ömür boyu tedavi gerekemeyebilir. Nedenin değerlendirilmesinde en kesin bilgi USG ve sintigrafi ile sağlanır.<sup>8</sup> Ancak sintigrafi pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Birinci basamakta uygulanmaz. Bazı klinisyenler L-tiroksin tedavisinin gecikmesi ve radyasyon maruziyeti nedeniyle doğumsal hipotiroidili yenidoğana sintigrafi yapıp yapılmaması konusunda tereddütlüdürler. Bu tetkikin yapılamadığı birinci basamakta Tg ölçümü daha kolay bir yöntemdir.

Tiroglobulin tiroid hücrelerinde sentez edilerek folikül boşluğuna salınan bir glikoproteindir.<sup>9</sup> Yenidoğandaki düzeyi erişkinin 2-4 katıdır. Tiroid dokusunun aşırı çalışması, inflamasyon, travma, endemik guatr Tg düzeyini yükseltir. Tiroid bezi dokusu ve aktivitesi azaldığında ve sentez bozukluğunda Tg düzeyi düşer.<sup>10</sup> Tg'in klinik kullanımı sınırlıdır; özellikle tiroid dokusu hakkında fikir edinmek için kullanılır.

Czernichow ve arkadaşları doğumsal hipotirodide plazma TSH ve Tg düzeylerini etiyolojiye göre değerlendirmişlerdir. TSH, ektopi ve hipoplazide  $377 \pm 291$ , guatrdaki  $402 \pm 202$ , tiroid bezi olmayanlarda  $757 \pm 421$  mikroIU/ml olarak saptanmış ve gruplar arasında fark bulunmamıştır. Plazma Tg düzeyi tiroid bezi olmayan 6 hastada ölçülemedi, ektopi ve hipoplazisi olanlarda ortalama  $125 \pm 171$  ng/ml ve 15-600 ng/ml aralığında bulunmuştur.<sup>11</sup> Yazarlar, Tg düzeyinin hipotiroidinin etiyolojisinde belirleyici olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Benzer bir başka çalışmada serum Tg düzeyinin konjenital hipotiroidi etiyoloji ve patogenezi tiroid USG ve sintigrafisi kadar açıklayabildiği gösterilmiştir.<sup>12</sup>

Mitchell ve arkadaşları ise yenidoğan taramasında filtre kâğıdına alınan kan örneğinden Tg düzeyi bakılarak; tiroid bezinin olup olmadığı hakkında bilgi edinmenin sintigrafiden daha güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>13</sup>

Vulsma ve arkadaşları Tg ölçümü ile daha ayrıntılı etiyolojik değerlendirme yapılabileceğini ileri sürmüşler; iyot taşıma bozukluklarının USG ile normal ya da artmış tiroid görüntüsü ve özellikle çok yüksek serum Tg dü-

**Tablo 3.** Tanıya göre Tg ve TSH farklarının istatistiksel değerlendirilmesi

Muhtemel tanı	Tg	TSH
	p*	
Agenezi-dishormonogenez	<0.001	<0.001
Agenezi-hipoplazi	<0.001	<0.001
Hipoplazi-dishormonogenez	<0.001	0.028
Ektopi-dishormonogenez	<0.001	0.001
Ektopi-agenezi	0.001	0.692

\*Tg ve TSH için önemlilik düzeyi

zeylerinin ölçülmesiyle (1000 pmol/l) tiroid disgenезisinden ayırt edilebileceğini göstermişlerdir.<sup>14</sup>

Çalışmamızda hipotiroidi etiyolojisinin belirlenmesinde Tg düzeylerinin önemini değerlendirdik. Etiyolojilere göre tanı grupları Tg düzeylerine göre değerlendirildiğinde; en düşük düzey agenezi (3.09 ng/ml) ve ekto-pide (33.1 ng/ml) ölçüldü, hipoplazide 40.92 ng/ml iken, en yüksek değere dishormonogenezde ulaştı; (499 ng/ml), gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Çalışmamızda idrar iyot değerleri hastaların tamamında bakılmadığı için iyot eksikliği ve fazlalığı durumu değerlendirilemedi. Dolayısıyla dishormonogenez tanısı almış ve guatrlı geçici TSH yüksekliğine sahip vakaların alındığı gruplarda iyotla ilgili sorunlar değerlendirilemedi. İyot eksikliğinin hala yaygın olduğu ülkemizde iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi olgularında yüksek Tg düzeyinin saptanacağı akılda tutulmalıdır. Ağır yenidoğan olgularda tiroidin hacmi 1.5 ml'yi geçmektedir.

Sonuç olarak doğumsal hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenезisidir. Erken tanının esas olduğu bu hastalıkta, nedeni belirlemek ve aileleri bilgilendirmek birinci basamak sağlık merkezlerindeki hekimlere düşmektedir. Sınırlı tetkik imkânı olan bu merkezlerde Tg ölçümünün tiroid anomalisinin nedenini belirlemede ucuz, kolay, çabuk sonuç veren ve güvenilir bir tanı parametresi olarak kullanılabilceğini öne sürüyoruz. Doğumsal hipotiroidi taramasında geri çağrılan bebeklerde Tg düzeyinin ölçülmesini etiyolojiyi belirlemede yararlı bir tetkik olarak öneriyoruz.

## Kaynaklar

- Mac Gillivray M. Congenital Hypothyroidism. *Pediatric Endocrinology*'de. Ed. Pescovitz OE. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 490-507.
- Refetoff S, Dumont JE, Vassart G. Thyroid disorders. Vol 3. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases'de. Ed. Scriver CR. New York, McGraw-Hill, 2001; 4029-76.
- LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
- Ng SM, Wong SC, Isherwood DM, Smith CS, Didi M. Multivariate analysis on factors affecting suppression of thyroid-stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2004; 62: 245-51.
- Skordis N, Toumba M, Savva SC ve ark. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 453-61.
- Churesigaew S, Ratisawasdi V, Thaeramanophab S. Thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thailand (during year 1995-2000). *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 782-8.
- Delange F. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 637-52.
- Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004; 114: 683-8.
- Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 1993; 14: 165-83.
- Mariotti S, Martino E, Cupini C ve ark. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factita. *N Eng J Med* 1982; 307: 410-2.
- Czernichow P, Schlumberger M, Pomarede R, Fragu P. Plasma thyroglobulin measurements help determine the type of thyroid defect in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 242-5.
- Yoshimura R, Kodama S, Nakamura H. Classification of congenital hypothyroidism based on scintigraphy, ultrasonography and the serum thyroglobulin level. *Kobe J Med Sci* 1995; 41: 71-82.
- Mitchell ML, Hermos RJ. Measurement of thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 523-7.
- Vulsma T, Rammeloo JA, Gons MH, de Vijlder JJ. The role of serum thyroglobulin concentration and thyroid ultrasound imaging in the detection of iodide transport defects in infants. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 405-10.

Geliş tarihi: 17.02.2009

Kabul tarihi: 17.03.2009

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Doç. Dr. M. Mümtaz Mazıcıoğlu  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
38039 Kayseri  
e-posta: mazici@erciyes.edu.tr