

# KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

## Congenital Hypothyroidism

Öznur Küçük

### ÖZET

Konjenital hipotiroidizm taramalar ile doğumda kolaylıkla tanı koyulabilen, erken dönemde tedaviye başlanılmaz ise mental retardasyon ve nörolojik sekellere sebep olan çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalığıdır. Tanı ve tedavi açısından yenidoğan taramaları önemlidir. Tedavide L-tiroksin kullanılmakta olup, tedaviye uyum ve erken başlanması prognoz açısından önemlidir.

### ABSTRACT

Congenital hypothyroidism is the most common endocrine disorder of childhood. The diagnosis is possible with screening of hypothyroidism at post-natal period. If the therapy does not start early enough, hypothyroidism may cause neurologic sequela and mental retardation, therefore, neonatal screening is important for diagnosis. L-thyroxin has been used for treatment of congenital hypothyroidism. Early initiation and compliance of treatment is important for prognosis of congenital hypothyroidism

### GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi insidansı yenidoğanda 1/3500 – 1/4000 arasında değişmektedir (1). Ülkemizde ilk kez geniş olgu grubunda konjenital hipotiroidizm insidansı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1989- 1992 yılları arasında 10159 yenidoğanda belirlenmiş olup 1:3386 olarak bulunmuştur. Olgu sayısının 1996'da 25851'e ulaşması ile insidansın 1:1847'ye yükseldiği gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizde konjenital hipotiroidizmin rölatif olarak sık görüldüğünü düşündürmektedir (2). Konjenital hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise %85'ini tiroid disgenezisi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis vakaları oluşturur (3,4). Erkek kız oranı 1/2'dir ve Down Sendromunda insidansı artmıştır (5).

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Öznur Küçük, Yrd. Doç. Dr.

#### İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Öznur Küçük  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.  
Devlet Yolu Ankara Cad.  
102/104 Kozyatağı / İstanbul

Tel: : 0 216 578 40 00

e-mail: kilicoznur78@gmail.com

### Konjenital hipotiroidi nedenleri:

#### 1. Kalıcı hipotiroidizm

a) Tiroid disgenezisi (1/4500)

- Agenezi
- Hipoplazi
- Ektopi

b) Embriyogeneziste genetik defektler

c) TSH reseptör mutasyonu

d) Dishormonogenezis (1/30000) (iyot transport defektleri, iyot oksidasyon defektleri, tiroglobulin sentez defektleri, iyodotirozin deiyodinaz defektleri)

e) Konjenital toksoplazmozis

f) Hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm (1/50000-1/100000)

Multiple hipotalamik hormon eksiklikleri (idyopatik, ailesel)

Orta hat defektleri ile birlikte

İzole TRH eksikliği

İzole TSH eksikliği

TSH b- subunit mutasyonu

g) Tiroid hormon direnci (1/100000)

#### 2. Geçici hipotiroidizm

a) İyod eksikliği

b) İyatrojenik (maternal veya neonatal iyot alımı, maternal anti-tiroid ilaç kullanımı)

c) Geçici dishormonogenezis (oksidasyon defektleri)

d) Konjenital nefrozis

e) İdiyopatik yüksek TSH (hipertiropinemi)

(İzole ve Down sendromu ile birlikte)

İdiyopatik primer hipotiroidizm

### KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan döneminde klinik bulgular nadir olduğundan tanı zordur ve çoğu vakada tanıda gecikilmektedir. Vakaların sadece %10'unda ilk ayda, %35'ine 3.ayda, %70'ine 1.yıl içinde ve %100 üne ancak 3.yıl içinde tanı konmaktadır. Bulguların derecesi yaş ve hipotiroidizimin derecesi ile artmaktadır. Başlıca klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir (6,7).

Erken neonatal dönemde

a) Uzamış sarılık (>3gün). Primer hipotiroidide konjuge olmayan hiperbilirubinemi, hipotalamohipofizer

hipotiroidide ise konjuge olmayan ve konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir.

b) Ödem

c) Gestasyon yaşı > 40 hafta

d) Doğum ağırlığı > 3500 gram

e) Zayıf emme

f) Hipotermi

g) Abdominal distansiyon

h) Büyük arka fontanel (>5 mm)

İlk ayda görülen bulgular

a) Periferik siyanoz ve kutis marmoratus

b) Solunum güçlüğü

c) Zayıf emme, ağırlık kazanamama

d) Gaita sıklığında azalma

e) Aktivitesinde azalma ve letarji

İlk 3 ayda görülen bulgular

a) Göbek fıtığı

b) Kabızlık

c) Kuru, kaba cilt

d) Büyük dil

e) Yaygın miksödem

f) Seste kalınlaşma

### Yenidoğan Taramaları

Tarama ilk olarak 1974 yılında Quebec, Kanada ve Pittsburgh, Pennsylvania'da başlamıştır. Ülkemizde ise 25 Aralık 2006 tarihinden itibaren, topuktan filtre kâğıdına alınan kandan, TSH ölçüm esasına dayalı olarak Türkiye genelinde uygulanmaya başlanmıştır(8).

• Konjenital hipotiroidizm taraması fenilketonüri ve diğer metabolik hastalıkların taraması ile birlikte yürütülür.

• Her canlı doğan bebekten hastaneden taburcu olmadan önce tarama için kan örneği alınmalıdır. İdeal olan doğumu izleyen 3- 5 günlerdir. Doğum yapan annelerin 48 saatten önce hastaneden taburcu edilmesi yönündeki yaklaşım ve postnatal TSH yüksekliğinin bu dönemde olması sorun oluşturmaktadır. Prematüre ve hasta bebeklerde kan örneğinin 7- 14. günlerde ikinci kez tekrarlanması gereklidir.

• Kan örneğinin toplanmasında fenilketonüri taramasında kullanılan filtre kâğıtları kullanılır. Kan örnekleri 24 saat içinde posta veya örnek toplama yükümlü kurye aracılığı ile tarama laboratuvarlarına gönderilir.

Kapiller TSH kullanılarak yapılan tarama programlarında 20 mU/ml cut-off değeri olarak kabul edilmektedir. Kapiller TSH'si bu değer üzerinde olan bebekler geri çağırılmaktadır. 20- 40 mU/ml arasında değer bulunan olgularda serum T4 düzeyi ölçülür. Bu olgular geçici hipotiroidi olabilir. TSH değeri 40 mU/ml üzerindeki olgular kalıcı hipotiroidi yönünden araştırılmalıdır. T4 ile birlikte tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi gibi ileri incelemeler yapılmalıdır. Geçici hipotiroidizm çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düşük doğum ağırlıklı bebeklere göre 10 kat, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde term bebeklere göre 4 kat fazladır. Annede iyot eksikliği geçici hipotiroidi sıklığını artırır, bu nedenle idrar iyotu anne ve çocukta değerlendirilmelidir.

Tanı anında TSH düzeyi atrezik grupta, disgenetik ve dishormonogenetik gruptan daha yüksek; T4 düzeyi ise daha düşük düzeyde bulunmuştur. Tedavi ile erken TSH düzeyi normalleşen ve en düşük miktarda T4 alan grup ise dishormonogesisli grup olarak tespit edilmiştir (9).

#### Tarama Sonuçları

- a) **Düşük T4, Yüksek TSH Değerleri:** Herhangi bir bebekte düşük T4 değeri ve 40 mU/L'nin üzerinde TSH değeri elde edildiğinde, serumda tekrar tiroid fonksiyon testleri çalışılarak mümkün olan en yakın zamanda tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Yalnızca hafif yüksek ancak 40 mU/L'nin altında olan TSH yükseklikleri ikinci kez tarama materyali alınarak değerlendirilmelidir.
- b) **Normal T4, Yüksek TSH Değerleri:** Etiyoloji heterojen olup, geçici veya kalıcı tiroid anormalliklerinden veya hipotalamik-hipofizer aksın maturasyonundaki gecikmelerden kaynaklanabilir.
- c) **Düşük T4, Normal TSH:** Yenidoğanların %3-5'inde gözlenir. Bu durum hipotalamik-hipofizer immatüriteden kaynaklanabilir. Prematüre yenidoğanlarda daha sık gözlenir.
- d) **Düşük T4, Gecikmiş TSH artışı:** Düşük T4 ve normal TSH düzeyi, yenidoğanlarda 1/100 000 oranında görülür. Sonraki değerlendirmede ise TSH düzeyi yüksek bulunur. Bu tablo özellikle düşük doğum ağırlıklı ve

çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ciddi derecede hasta olan preterm ve term yenidoğanlarda görülür.

e) **Geçici TSH yüksekliği:** Kuzey Amerika'da insidansı 1/50 000'dir. İyot eksikliği olan bölgelerde ve pretermelerde daha sık görülmekle birlikte sağlıklı term yenidoğanlarda da görülebilir. İntrauterin dönemde annenin kullandığı antitiroid ilaçlara maruz kalma, maternal tiroid reseptör antikorları (TRAB) varlığı, heterozigot tiroid oksidaz 2 eksikliği, TSH-R germline mutasyonu, endemik iyot eksikliği ve prenatal veya postnatal aşırı miktarda iyoda maruz kalma sonucu görülebilir. Annenin otoimmün tiroid hastalığı varlığında veya önceki çocukların geçici hipotiroidi öyküsü varlığında bu olasılık hatıra gelmelidir.

#### TANI

Belirtilen klinik bulguları olsun ya da olmasın konjenital hipotiroidi şüphesinde mutlaka tiroid fonksiyon testleri ve tiroid görüntüleme testleri en hızlı şekilde yapılmalıdır. Tarama testinde TSH değeri yüksek olanlar çağırılarak serum T4 (total ve serbest), TSH ve tiroglobulin düzeyleri ölçülmelidir. İdrarda iyot düzeyi annede ve bebekte ölçülerek iyot eksikliği araştırılmalıdır. T4 düşük ve TSH yüksek ise primer hipotiroidi düşünülmelidir. Tiroglobulin düzeyi normal ise tiroid agenezisi ekarte edilir. Annede hipotiroidi öyküsü varsa TSH reseptör blokaj antikorları araştırılmalıdır. Eğer T4 düşük TSH normal ise serbest T4 ve tiroksin bağlayan globulin ölçülmeli ve hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm araştırılmalıdır.

Yenidoğanda konjenital hipotiroidi'nin anatomik tanısı için sintigrafi altın standarttır. Sintigrafi tedavinin ilk birkaç gününde yapılabilir. Bu nedenle görüntüleme yaptırmak gerekçesi ile tedavi geciktirilmemelidir. Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu belirlenemezse vakaların %95'inden çoğu tiroid agenezisidir. Ektopik tiroid bezi sintigrafi ile tespit edilebilir. Tiroid dokusu ultrasonografide normal lokalizasyonda görülürken sintigrafide görülmez ise TSH blokaj antikorlarının varlığı ya da iyot yakalama defekti düşünülmelidir. Kemik yaşı geriliği tanıda destekleyici bulgudur.

## TEDAVİ

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlamak önemlidir. Doğumdan sonra ilk üç ay içinde tiroid hormon tedavisine başlamak zekâ geriliği olasılığını önemli ölçüde azaltır. Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan bebeklerde konjenital hipotiroidiye ait şüphe varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi oral tiroksin ile yapılır. İlaç sabah aç karna tek doz olarak verilir. Yaş ilerledikçe günlük doz miktarı azaltılarak düzenlenmelidir, kalıcı hipotiroidide tedavi ömür boyu verilir (Tablo 1). Tabletler kırılabilir, anne sütü veya birkaç mililitre su ile süspansiyon yapılarak kullanılabilir.

**Tablo 1:** Yaşa Göre Na-L-Tiroksin Dozları

Yaş	µg/kg/gün	µg/gün
0- 6 ay	8- 10	25- 50
6- 12 ay	6- 8	50- 75
1- 5 yaş	5- 6	75- 100
6- 12 yaş	4- 5	100- 150
>12 yaş	2- 31	50- 200

Başlangıç tedavisinde amaç, T4 düzeyinin 2 hafta içinde, TSH düzeyinin 1 ay içinde normalleştirilmesidir. Tedavi dozu 10- 15 µg/kg/gün T4'dür. Bu doz, genellikle T4 düzeyini 3 gün içinde, TSH düzeyini ise 2 hafta içinde normal aralığa getirir (10). T4 ve FT4 ortalamasının üst yarısında (özellikle ilk 1 yıl), TSH ise düşük düzeyde (özellikle ilk 3 yıl 0.5- 2 mU/L) tutulması önerilmektedir. Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından izlenmelidir. Tedavinin başlanmasından 2- 4. hafta sonra kontrole çağrılır.

### İzlem Sıklığı.

TSH ve FT4 tedaviye başlandıktan 2 ve 4 hafta sonra, ilk 12 ay 1- 2 ay ara ile 1- 3 yaş arası 2- 3 ay ara ile büyüme tamamlanıncaya kadar da 3- 6 ay ara ile izlenmelidir (11). Genellikle serum tiroksin düzeyinin 10.1- 16.0 µg/dl'de tutulması önerilmektedir. İzlem-

lerde büyüme ve kemik matürasyonu, psikomotor entellektüel gelişme değerlendirilmelidir. Tedavide uyumsuzluk olmadığı halde TSH düzeyi yüksek ise hipotalamik TSH direnci olabileceği hatırlanmalıdır. Uyumda sorun var veya kan değerleri anormal ya da doz değişikliği yapılmış ise bu değişikliklerden 4 hafta sonra FT4 ve TSH ölçümleri tekrarlanmalıdır. Kemik yaşı geriliği 1- 2 yaşında düzelir.

İzlemde tedavinin komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz tiroid hormon düzeyinin kranial sütürlerin erken kapanmasına bağlı kraniosinestoz, zayıf konsantrasyon, davranış problemleri, büyüme ve iskelet maturasyonunun hızlanmasına neden olabileceği hatırlanmalıdır (12,13). Tiroksin dozunun fazla gelmesi durumunda taşikardi, sinirlilik, uyku düzeninde bozulma, aşırı terleme gibi hipertiroidi bulguları ortaya çıkabilir.

## KAYNAKLAR

1. MacGillivray M. Congenital Hypothyroidism. In: Pescovitz OE, EA, editor. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2004: p. 490- 507.
2. Ercan O. Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Dizi No:35, Ekim 2003; 59- 64.
3. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. Curr.Opin.Pediatr. 2001;8;13: 364- 72.
4. LaFranchi S. Hypothyroidism. Nelson Textbook of Pediatrics, 2011 (19th edition): 1894- 1901.
5. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979- 1992. Am J Med Genet 1997;71: 29- 32.

6. Arsan S. Preterm Bebekte Tiroid Disfonksiyonları: Perinatoloji Dergisi 1997; 5(3): 0.

7. Saka N, Baş F. Yenidoğanın Tiroid Hastalıkları; Neonatoloji Kitabı. Sayfa 627- 31.

8. <http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=4>. Siteye erişim tarihi 10.02.2012.

9. Hanukoglu 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.

10. Bakker B, Kempers MJ, de Vijlder JJ, van Tijn DA, Wiedijk BM, Van BM, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57: 529-37.

11. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117:2290- 303.

12. Dallas JS. Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003: 359- 69.

13. Fisher DA. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Mark A. Sperling M, editor. Pediatric Endocrinology. Second Edition ed. Pennsylvania: Saunders, 2002.