

Konjenital Hipotiroidizm

Congenital Hypothyroidism

Ali Ataş*, Alpay Çakmak*, Hikmet Karazeybek**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, *Yrd.Doç.Dr., **Prof.Dr.

ÖZET

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik problem olup, tanı ve tedavide gecikmeyle orantılı olarak geri dönüşümsüz mental retardasyona neden olur. Tanı ve tedavi açısından yenidoğan taramaları önemli olup, ülkemizde Aralık 2006 tarihinde TSH ölçümüne dayalı, konjenital hipotiroidi yenidoğan taraması başlatılmıştır. Tarama sonuçlarının yorumlanması önemlidir. Tedavide L-tiroksin kullanılmakta olup, başlangıçta 10-15 µg/kg dozunda önerilmektedir. Etiyoloji, hastalığın sonuçları kadar tanı anındaki hastalığın ciddiyeti ile de önemli oranda ilişkili gözükmektedir. Tedavi ile, olabildiği kadar kısa sürede TSH'nin normal düzeye inmesi amaçlanmaktadır. Tedaviye uyum prognoz açısından önemlidir. Tiroid dokusunun ektopik veya atrezik olması gibi kalıcı nedenler dışındaki vakalar, 3 yaşında tedavileri 4 hafta kesilerek tekrar değerlendirilmelidir. (Güncel Pediatri 2007; 5: 70-6)

Anahtar kelimeler: Konjenital, hipotiroidizm

SUMMARY

Congenital hypothyroidism is the most common endocrine problem which leads to irreversible mental retardation. Newborn screening is important for early diagnosis and treatment. TSH measurement based Newborn Screening Program was initiated in December 2006 in our country. Evaluation of the newborn screening test result is important for diagnosis. Administration of thyroxin is the treatment of choice. An initial dosage of 10 to 15 µg/kg has been recommended. The etiology of congenital hypothyroidism has been seen to play an important role in determining both the disease severity at diagnosis as well as its outcome. With the therapy, TSH normalization is aimed as quickly as possible. Compliance is important for its outcome. Congenital hypothyroidism is permanent if the thyroid scan reveals an ectopic gland or absent thyroid tissue. Otherwise, at the age of 3, thyroxin administration may be discontinued for four weeks to reevaluate the thyroid function tests. (Güncel Pediatri 2007; 5: 70-6)

Key words: Congenital, hypothyroidism

Giriş

Konjenital hipotiroidizm (KH) yüzyıllar önce tanımlanmış bir hastalıktır. Tiroid dokusunun olmaması ile mental retardasyonun birlikteliği ilk olarak 1527 yılında Paracelsus tarafından tanımlanmıştır (1).

Kalıcı hipotiroidinin en sık karşılaşılan nedeni konjenital nedenlerdir. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. KH mental retardasyonun önlenilebilen en sık nedenidir.

Tiroid Bezi ve Hormonları

Tiroid dokusu iki farklı embriyolojik yapıdan gelişir. Tiroid hormonu üreten hücreler endodermal kö-

kenli farinks tabanının invajinasyonu ile oluşurken, tiroid dokusunun %1'lik bölümünü oluşturan ve kalsitonin üretimini sağlayan parafoliküler C hücreleri ise nöroektodermal orijindir (2).

Fetus tiroid bezi fonksiyonları gebeliğin 10-11. haftasında başlar. Fakat gebeliğin 18-20. haftalarına kadar tiroid hormon sentezi sınırlıdır. Dolayısı ile bu dönemde fetus tiroid hormonu açısından, annenin tiroid fonksiyonları ve plasentaya bağımlıdır. Tiroid bezinin fonksiyonel maturasyonu ise gebelik süresince devam eder (3).

Kord kanı tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi (10 µIU/ml), anne kanından daha yüksek düzeyde bulunur. Doğumu takiben 30 dk içinde özellikle soğuk hava ile temas sonrasında 70 µIU/ml düzeyine ulaşır.

Doğumdan sonra (1-6 saat) TSH düzeylerindeki bu artış 100 U/L düzeylerine varır. TSH yüksekliği 3-5 gün devam eder. Bunu takiben triiyodotronin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyleri 2-6 kat artar (4).

Fizyolojik tiroid hormon etkisi için, özgün nükleer plazma membranı ve mitokondri reseptörlerine bağlanır. T3'ün etkisi T4'den 3-8 kat daha fazladır ve reseptörlere 10 kat daha fazla afinite ile bağlanır (5). Tiroid hormonunun 2 adet alfa, 2 adet beta olmak üzere 4 adet reseptörü bulunur (6).

Tiroid hormonları enerji metabolizması, termogenezis, büyüme, gelişme, kemik ve santral sinir sistemi gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir. Tiroid hormonlarının santral sinir sisteminde, nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonda rolleri vardır. Hipotiroidizmde neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (7,8).

Konjenital Hipotiroidi Sıklığı

Prevalans ırk ve etnik yapıya göre değişmekle birlikte dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda birdir (4). Fakat ülkemizdeki insidansı daha yüksektir. Yenidoğan döneminde 1991-1992 yıllarında alınan 30097 kan örneğinde yapılan bir çalışmada, KH insidansı 1/2736 olarak bulunmuştur (9). Kız erkek oranı 2/1 gibidir ve Down Sendromunda insidansı artmıştır (10).

Konjenital Hipotiroidinin Nedenleri

KH'nin %85'ini tiroid disgenezisi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis vakaları oluşturur (11).

Tanı anında TSH düzeyi atrezik grupta, disgenetik ve dishormonogenetik gruptan daha yüksek; T4 düzeyi ise daha düşük düzeyde bulunmuştur. Tedavi ile en erken TSH düzeyi normalleşen ve en düşük miktarda T4 alan grup ise dishormonogenezisli grup olarak tespit edilmiştir (12).

a) Tiroid disgenezisi

Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadik olup, %2-5 oranında ailevidir (13). Ailevi olanlarda TTF1, TTF2, PAX-8 genleri ile ilgili mutasyonlar mevcuttur. Özellikle agenezi vakalarının tespitinde tiroglobulin düzeyinin düşük bulunmasının yararlı bir test olduğu vurgulanmaktadır (14).

b) Dishormonogenezis

KH vakalarının %10'unu oluşturur. Tiroglobulin düzeyi genellikle artmış bulunur. Genellikle otozomal resesif geçiş gösterirler. İyodun yakalanmasında, hormon sentezi ve sekresyon aşamalarında defekt oluşur. Çocuklarda guatra neden olur. Guatr doğumda olabirirse de, bazı hastalarda daha sonra da ortaya çıkabilir.

Sodium iodyd transporter gen defekti (NIS), defektif peroksidaz aktivitesi (AR), defektif iyodotirozil "coupling" (TPO, THOX1, THOX2, NADPH Oksidaz), Pendrin gen defekti (AR), tiroglobulin gen defekti (Anormal tiroglobulin veya tiroglobulin yokluğu), İyodotirozin deiyodinasyon defekti (Pendrin gen SCL26A4) gibi birçok genetik defekt tanımlanmıştır (11-13).

Diğer özellikleri bakımından disgenezisle benzerlik gösterir.

Tablo 1. Konjenital hipotiroidinin nedenleri

Kalıcı konjenital hipotiroidi nedenleri	Geçici konjenital hipotiroidi nedenleri
Disgenetik	İatrojenik
Atrezi	İyoda maruziyet
Hipoplastik	Antitiroid ilaçlar
Ektopik	Metimazol
Nondescent (Lingual)	Propiltiourasil
Maldescent	Otoimmün
Tiroglossal kanal boyunca veya	Blokant antikorlar
Trakea	İyot eksikliği
Larinks	İdiopatik
Posterior farinks	
Superior mediasten	
Substernal	
Preaortik	
Perikardiak tiroid	
Dishormonogenezis	

c) İyot eksikliği

Dünya genelinde iyot eksikliği en sık görülen hipotiroidizm ve tedavisi mümkün olabilen en yaygın mental retardasyon nedenidir. Annenin iyot eksikliğinin olması ve annede hipotiroidizm gelişmesi, KH nedeni olması açısından önemlidir. Bu nedenle tüm hamile kadınların iyot eksikliği açısından taranması önerilmektedir (15).

Çocuklarda günlük alınması gereken iyot miktarı 90–120 µg/gün, erişkinlerde ise 150µg/gündür. İyot eksikliği durumunda idrarda iyot ölçümü, TSH ölçümü ve tiroidin USG ile değerlendirilmesi önem taşır (16). Ülkemizde iyot eksikliğinin önlenmesi amacıyla İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması programı 1994 yılında başlatılmıştır. Tüm sofraya tuzlarının iyotlu üretilmesi 1998 yılında çıkartılan yasa ile sağlanmıştır (17).

d) Tiroid hormon direnci ve diğer nedenler

Tiroid hormon direnci, çoğunlukla dominant kalıtılan ve hedef dokularda tiroid hormonlarına değişen derecelerde duyarlılığın azalmasının söz konusu olduğu bir durumdur. İnsidansı 1/40442 olarak saptanmıştır. Serbest T4 düzeyi yüksekken, TSH düzeyinin baskılanmış olmaması dikkat çekicidir (18).

Santral hipotiroidi, PIT-1 ve PROP-1 mutasyonları sonucu görülebilir.

Annenin otoimmün tiroid hastalığının olması, antitiroid ilaç kullanması ve iyot eksikliği geçici hipotiroidiye neden olabilir (2,4,19).

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 (20).

Yenidoğan taramalarının nasıl yapılacağı ve optimizasyonu tartışma konusudur. Temel olarak taramada iki metod kullanılmaktadır.

i) TSH ile tarama, gerektiğinde T4 ölçümü (Genellikle Avrupa ülkelerinde)

ii) T4 ile tarama, gerektiğinde TSH ölçümü (Kuzey Amerika)

TSH ile yapılan tarama, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) eksikliği, TSH yükselmesinin gecikmesi durumunda, santral hipotiroidi ve hipotiroksinemi durumlarını değerlendirmede hatalı sonuç verecektir (21,22).

Doğum yapan annelerin 48 saatten önce hastaneden taburcu edilmesi yönündeki yaklaşım ve postnatal TSH yüksekliğinin bu dönemde olması sorun oluşturmaktadır.

T4 ile primer taramada T4 düşük bulununca TSH bakılması, primer hipotiroidi ve aynı zamanda TSH

bakılacağı için santral hipotiroidi tespiti de yapılabilecektir. Ayrıca TBG eksikliği de tespit edilebilecek ve potansiyel olarak hipertiroidi saptanabilecektir. Ancak bu ölçümle T4 değeri normal olan, ancak sonradan TSH yüksekliği gelişen vakalar gözden kaçacaktır.

Tabii ki ideal tarama programı TSH ile T4 ölçümünün kombine olarak yapılmasıdır. Bu durumda yukarıda bahsi edilen olumsuzluklar engellenmiş olacaktır.

Tarama 48 saat ile 4 gün arasında yapılmalıdır. 48 saatten önce yapılan taramalarda yanlış pozitif sonuçlar çıkacaktır. Transfüzyon sonrasında ve hasta olan bebeklerde ise yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Evde doğum ile dünyaya gelen, ciddi derecede hasta veya preterm olan bebeklerde tarama için 7. güne kadar beklenebileceği belirtilmektedir (21,22).

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. Çoğu bebeğin değerlendirildiği dönem olan postnatal 2-6 haftalar arasındaki TSH referans değeri 1.7-9.1 mU/L dir (22,23).

b. Normal T4, Yüksek TSH Değerleri

Etiyoloji heterojen olup, geçici veya kalıcı tiroid anormalliklerinden veya hipotalamik-hipofizer aksın maturasyonundaki gecikmelerden kaynaklanabilir. Reseptörünün (TSH-R) inaktive edici mutasyonları yenidoğan döneminde kompanse, subklinik primer hipotiroidiye neden olur (22).

Böyle durumlarda tedavinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak hipotalamo-hipofizer aks, T4 düşüklüğüne vücudun diğer bölgelerinden daha hassastır. Bu nedenle birçok hekim 2 haftadan sonra serum TSH düzeyinin 10 mU/L'den fazla olmasını anormal olarak değerlendirmektedir. Eğer tedavi başlanmamış ise 2 ve 4 haftalarda yapılan ölçümlerde bu yüksekliğin devam etmesi durumunda tedavi başlanmalıdır. Postnatal bir aydan sonra TSH konsantrasyonunu 6-10 mU/L arasında olan hastaların durumu ise yine tartışmalıdır. Eğer tedavi başlanacak olursa, 3 yaşında ilaç kesilerek tekrar değerlendirme yapılmalıdır (22).

c. Düşük T4, Normal TSH

Yenidoğanların %3-5'inde gözlenir. Bu durum hipotalamik-hipofizer immatüriteden kaynaklanabilir. Prematüre yenidoğanlarda daha sık gözlenir. Hastalıklar esnasında, TBG eksikliklerinde (1/5000), santral

hipotiroidi durumlarında (1/25 000-50 000), primer hipotiroidi olup da TSH yükselmesinin geciktiği durumlarda (1/100 000) görülebilir. Yine dopamin infüzyonu ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı da bu duruma yol açabilir (24).

Multiple hipofizer hormon eksikliği düşünülen vakalarda ise PROP1, LHX3, POU1F1 genetik defektlerin olabileceği hatırlanmalıdır. Aynı zamanda zor doğum ve anoksinin de TSH ve büyüme hormonu eksikliğine neden olabileceği hatırlanmalıdır (25).

Bu hastaların nasıl yönetileceği konusunda uzlaşma mevcut değildir. Bu tür bebeklerin çoğunda serbest T4 (FT4) düzeyleri normal olup, sonraki takiplerinde de normal değerler elde edilir. Santral hipotiroidi ve gecikmiş TSH artışı olan vakalar dışında bu tür hastaların T4 ile tedavilerinin yararlı olduğu henüz gösterilmemiştir (26,27).

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. Bu tabloya yol açan nedenin hipofiz-tiroid ekseninde geri bildirim mekanizmasının bozulması veya geçici hipotiroidi yapan aşırı iyoda maruziyet olabileceği düşünülmektedir. Eğer TSH yüksekliği 6. haftada hala yüksek seyrediyorsa tiroid hormon replasmanı başlanmalı ve 3 yaşından sonra tekrar değerlendirilmelidir (22).

e. Geçici TSH yüksekliği

Kuzey Amerika'da insidansı 1/50 000'dir. İyot eksikliği olan bölgelerde ve pretermelerde daha sık görülmele birlikte sağlıklı term yenidoğanlarda da görülebilir. İntrauterin dönemde annenin kullandığı anti-tiroid ilaçlara maruz kalma, maternal tiroid reseptör antikoru (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. Plasentadan geçen antikörlerin IgG yapısında olmasından dolayı, bu antikörlerin yarılma süresi 3-4 hafta olup, serumdan temizlenmeleri 3-6 aylık bir süre alır. Annenin antitiroid ilaç alması sonucu oluşan hipotiroidide, T4 ve TSH düzeyleri doğumdan 1-3 hafta sonra normale döner (18,22).

f. Düşük T4 ve Yüksek TSH

Aksi kanıtlarıncaya kadar konjenital hipotiroidi olarak kabul edilir. Tiroglobülin düzeyinin yüksek olması dishormonogenez olasılığını düşündürür. Ektopi varlığında kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konur ve tedavi başlanır. Sintigrafide "uptake" yok ancak ultrason-

da bez mevcut ise, TSH-R kusuru, iyot transport kusuru, maternal TRAB varlığı olasılıkları düşünülmelidir.

Normal bir sintigrafi bulgusu iyot "uptake"inin normal olduğunu gösterir fakat T4 sentezi kusurlu olabilir. Yine tiroglobulin düzeyinin ölçülmesi tiroglobulin sentez kusurunu ortaya koyabilir. Antitiroid ilaçlar da benzer tabloya neden olabilir. Kardeş öyküsünün olması enzim kusurunu düşündürür. Bu ailelere genetik danışma verilmelidir (4,12,21,22).

Konjenital Hipotiroidide Tanı

Tiroid hormonları birçok organ sistemi, özellikle de beyin gelişimi açısından kritik öneme sahip olmasına rağmen, çoğu konjenital hipotiroidili bebek, doğumda normal gözükür. Bunun nedeni, hipotiroidili bebeğin plasentadan geçen tiroid hormonları etkisiyle hipotiroidizmden korunması gibi görünmektedir. Nitekim tiroid hormon sentezi olmayan yenidoğanların kord tiroid hormon düzeyi bunu iyi yansıtır. Çalışmalar bu çocukların kord tiroid hormon düzeylerinin normal çocukların kord tiroid hormon düzeylerinin 1/3-1/2'si düzeyinde olduğunu göstermiştir (28). Ayrıca konjenital hipotiroidide intraserebral T4'den T3 dönüşümünün arttığı gösterilmiştir (29).

KH vakalarının çoğu henüz semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce biyokimyasal olarak tanımlanır. Ancak %20 kadarı distal femoral epifizin hipoplazisi/yokluğu, arka fontanel açıklığının 1 cm'den daha büyük olması, indirekt hiperbilirubinemi gibi hafif birtakım semptom ve bulgular ile tespit edilebilir. Makroglossi, kaba sesle ağlama, nazal konjesyon, üfürüm, konstipasyon, letarji, somnolans gibi belirtiler neredeyse hiçbir bebekte görülmez .

Yenidoğan döneminde klinik tanı ancak %3.1 vakada olasıdır (30). En sık başvuru nedeni gelişme geriliği (%26.7), konuşma sorunu (%21.4) ve yürüme sorunu (%18.1) olarak tespit edilmiştir. En sık rastlanan bulgular ise hipotoni (%72), kabızlık (%66.8), kreten yüz görünümü (%64.6) ve makroglossi (%64.6) olarak tespit edilmiştir (30).

TSH ölçümünün doğru olması için serum hemolizsiz ve nonlipemik olmalıdır (31).

Konjenital Hipotiroidi Tanısında Sintigrafi ve Ultrason

Yenidoğanda KH'nin anatomik tanısı için sintigrafi altın standarttır. Sintigrafide tedavinin ilk birkaç gününde yapılabilir. Bu nedenle görüntüleme yaptırarak gereksizi ile tedavi geciktirilmemelidir (3).

Sintigrafide ¹²³I veya Na technetium 99m pertechnate ile yapılır. Sintigrafide alınan radyasyon dozu genellikle 0.925 mBq (25 µCi) dir. Bu doz çok düşük doz

olup, toplam alınan radyasyon 2-3 akciğer grafisi çekilmesi ile alınan radyasyona denktir (22).

Ektopik tiroidi saptamada ultrason (USG), sintigrafiden daha az duyarlıdır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar renkli Doppler USG'nin duyarlılığının yüksek olduğu yönündedir (32).

Sintigrafide uptake yoksa, tiroid bezi atrezisi, TSH rezistansı, iyot yakalama kusuru ve TSH-R blokajı yapan immunoglobulin varlığı düşünülebilir.

Tedavi

Tedavinin optimizasyonu için hastanın bir pediatrik endokrinolog tarafından takip edilmesi tavsiye edilir. Tedavinin amacı, uygun olan tiroid hormon replasmanı mümkün olan en erken zamanda başlanarak entelektüel gelişimin optimize edilmesi, normal büyümenin ve gelişmenin sağlanması, normal veya normale yakın zeka ve zihinsel gelişim elde edilmesidir.

Tedavide ilk kez 1949 yılında sentezlenmiş olan T4 tercih edilir (33). Tabletler kırılabilir, anne sütü veya birkaç mililitre su ile süspansiyon yapılarak kullanılabilir. 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 (34). 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. Santral hipotiroidide kullanılacak T4 dozu normalde kullanılacak dozdan ortalama %25 oranında daha azdır. İrritabilite, uykusuzluk, huzursuzluk durumunda T4 düzeyi yüksek olabileceği yönünden kontrol edilmelidir (35).

Tedavide uyumsuzluk olmadığı halde TSH düzeyi yüksek ise hipotalamik TSH direnci olabileceği hatırlanmalıdır. Tedavi T4 düzeyine göre ayarlanır. Bu durum genellikle birkaç ay sonra düzelir; %10 vakada ise uygunsuz TSH yüksekliği devam edebilir. Kanıta dayalı bilgilerimiz prematürelde TSH yüksekliği olmaksızın T4 düşüklüğünde tedavinin zeka gelişimi üzerine olumlu etki yapmadığı yönündedir (24,27,36).

T4'e ilave T3 tedavisinin, yalnız T4 tedavisine göre herhangi bir avantajı olduğu saptanmamıştır (37).

Tiroksin Emilimini Etkileyen Maddeler

Soya proteini, lifli gıdalar, demir, kalsiyum, kullanılan preparatın değiştirilmesi tiroksin emilimini etkiler. Açlık, total paranteral nutrisyon ve heparin kullanılması durumunda FT4 düzeylerinin yüksek çıkabileceği hatırlanmalıdır. Opiat, steroid, dopamin ve somatostatın analogları kullanıldığı durumlarda ise TSH'in düşük çıkabileceği hatırlanmalıdır (22,38,39).

Konjenital Hipotiroidili Hastanın Takibi

American Clinical Laboratory Association gibi bazı kurumlar T4 yerine FT4 ile hastanın takibini tavsiye etmektedirler. Büyüme ve gelişme birkaç ayda bir izlenmelidir. İzlemede konjenital anomaliler açısından dikkatli olunmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Konjenital anomaliler normal populasyonda %3 oranında görülürken KH'li çocuklarda %10 oranında görülür. Kardiyovasküler anomaliler en sık görülür (40).

Konjenital hipotiroidili çocuklar işitme problemleri açısından 10 kat daha yüksek risk taşırlar. Bu nedenle izlemede işitme fonksiyonları açısından izlenmelidirler (22).

Bazı bebeklerde T4 değeri üst değere yakın tutulmasına rağmen TSH değeri 10-20 mU/L düzeylerinde olabilir. Bunun nedeninin intrauterin dönemde hipofiz-tiroid aksındaki geri bildirim eşik değerinin yüksek düzeyde ayarlanmış olduğu düşünülmektedir.

İzlem Sıklığı

TSH ve FT4 tedavi başladıktan 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 (22).

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.

Tedavinin Komplikasyonları

İzlemede tedavinin komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz tiroid hormon düzeyinin kranial sütürlerin erken kapanmasına bağlı kraniyosinestoz, zayıf konsantrasyon, davranış problemleri, büyüme ve iskelet maturasyonunun hızlanmasına neden olabileceği hatırlanmalıdır (4,19,38).

Prognoz

Tedavinin erken başlanması prognozu iyi yönde etkilemektedir. İlk 3 ayda tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %89, 3-6 ay arasında tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %71, 6 aydan sonra tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi ise %54 olarak bulunmuştur (41). Bir çalışmada 13 günden önce, 9.5 µg/kg/gün'den daha yüksek T4 tedavisi başlanan ve 3 hafta içinde ötiroid olan konjenital hipotiroidik çocukların psikomotor gelişimlerinin normal olduğu görülmüştür (42).

Prognozu belirleyen bir diğer faktör T4 dozudur. Yüksek doz ve erken tedavi başlananlarda kontrol grubu ve kardeşlerine göre IQ, okul başarısı ve nörofizyolojik testler açısından yalnızca minör farklılıklar gözlenmiştir (43). Yüksek doz T4 başlanan çocukların zeka, sözel yetenek ve hafıza yönünden, düşük doz başlanan gruptan daha iyi olmasına rağmen, daha fazla anksiyete, sosyal yönden geri olma ve daha düşük konsantrasyon gibi problemlerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (44).

Prognoz konusunda bir diğer etken konjenital hipotiroidinin etiyojisidir. Erken tanı konup tedavi başlanan KH'li çocukların verbal IQ ve performans ve total IQ düzeyi, agenezisli grupta ektopi ve dishormonogenezisli gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada IQ düzeyi >80 olan KH'li çocukların, IQ düzeyi <80 olan gruba göre tanı anındaki serum T4 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45).

Annenin ve çocuğun hipotiroidik olduğu durumlarda, tedaviye erken başlansa ve uygun tedavi uygulanırsa bile zeka gelişimi önemli oranda bozulmaktadır. Dolayısı ile annenin tiroid fonksiyonları çocuk zeka gelişimi açısından son derece önemlidir (15,46,47). Annenin hamilelik dönemi boyunca tiroid fonksiyonları açısından takibi çocuğun nörolojik gelişimi açısından son derece önemlidir.

Tedaviye uyum prognoz açısından son derece önemlidir. TSH yükseklikleri genellikle tedaviye uyumun kötü olduğunu veya T4 biyoyararlanımının iyi olmadığını gösterir. Altı aydan sonraki tiroid hormon tedavisi esnasında TSH'nin dört veya daha fazla kez 5 mU/L'nin üzerinde saptanmasının okul başarısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (35).

Uygun tedavi bu çocukların büyüme hızları ve yetişkin boyları normaldir (48,49).

Generalize tiroid hormon direnci durumunda prognoz kötüdür.

Hipotiroidizmin Tekrar Değerlendirilmesi

Ektopik tiroid veya aplazik tiroid tespit edilmesi durumunda bu hastalar kalıcı KH kabul edilir. Bu durumda hipotiroidizmin tekrar değerlendirilmesi gereksizdir.

Tedavi esnasında, tedaviye uyumun kötü olması veya tedavinin yetersiz olması sonucu TSH'nin 10 mU/L'nin üzerine çıktığı durumda kalıcı KH kabul edilir.

Hastanın aldığı tiroid hormonu 30 gün kesilerek TSH ve T4 düzeyleri değerlendirilir. Eğer T4 ve TSH düzeyleri normal düzeylerde ise KH'nin geçici olduğuna karar verilir. Ancak bu hastalar izlemiden çıkarılmazlar (50).

Alternatif olarak tiroid hormon replasmanı %50

azaltılır. TSH 20 mU/L'nin üzerine çıkarsa kalıcı KH olduğuna karar verilerek replasman tedavisine devam edilir. Fakat tiroid hormon replasmanı %50 azaltılmasına rağmen TSH referans değerler arasında ise tedavi 30 gün süresince durdurulur ve TSH ve FT4 değerlerine bakılır. Sonuçlar referans değerleri arasında ise geçici KH kabul edilerek izlenir (22).

Kaynaklar

1. Cranefield PF. The discovery of cretinism. Bull Hist Med 1962;36:489-511.
2. Vliet G. Molecular mechanisms of normal and abnormal thyroid gland development. In: Pescovitz OE, EA, editor. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p.479-89.
3. Vliet GV. Thyroid Disorders in Infancy. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. New York Basel: Marcel Dekker; 2003. p. 347-58.
4. MacGillivray M. Congenital Hypothyroidism. In: Pescovitz OE, EA, editor. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p. 490-507.
5. Goglia F, Moreno M, Lanni A. Action of thyroid hormones at the cellular level: the mitochondrial target. FEBS Lett 1999; 452:115-20.
6. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 1993;14:184-93.
7. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. Thyroid 2003;13:1005-12.
8. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. Endocr Rev 1997; 18:462-75.
9. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr 1995;154:614-6.
10. 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.
11. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. Curr Opin Pediatr. 2001;8;13:364-72.
12. 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.
13. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab 2001;5;86:2009-14.
14. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. J Med Genet 2005;42:379-89.
15. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;8/19;341:549-55.
16. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? Thyroid 2001;11:437-47.
17. <http://www.saglik.gov.tr/ACSAB/BelgeGoster.aspx?>
18. Ercan O. Tiroid Hormon Direnci (Tiroid Hormon Rezistansı). In: Akinci A, editor. Hormon Direnci. Istanbul: Beyaz Sayfa; 2005. p.97-110.
19. Fisher DA. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Mark A. Sperling M, editor. Pediatric Endocrinology. Second Edition ed. Pennsylvania: Saunders; 2002.

20. <http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=4>.
21. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006;1291-8.
22. 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.
23. Mark A, Sperling M. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Fisher DA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Second Edition ed. Pennsylvania: Saunders; 2002.
24. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004;14:435-42.
25. Pereira DN, Procianny RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr* 2003;92:339-45.
26. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD001070-.
27. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001;139:182-8.
28. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N.Engl.J.Med.* 1989;7/6;321:13-6.
29. Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 1988;24:588-94.
30. Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992;34:197-202.
31. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996;42:135-9.
32. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5145-9.
33. Chalmers JD, GT, et al. The synthesis of thyroxine and related substances. *J Chem Soc* 1949(Part V):3424-33.
34. 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.
35. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
36. Kok JH, Briet JM, van Wassenae AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2001; 25:417-25.
37. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003;111:1055-60.
38. Dallas JS. Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York, Basel: Marcel Dekker; 2003. p.359-69.
39. de Zegher F, Van den Bershe G, Dumoulin M, Gewillig M, Dänen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995;84:213-4.
40. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997;47:33-7.
41. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972;81:912-5.
42. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, SM dMK-S. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
43. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:376-84.
44. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics* 2005;115:52-7.
45. Salerno M, Militerni R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105-10.
46. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001;55:109-14.
47. Morreale de EG, Obregon MJ, Escobar del RF. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.
48. Morin A, Guimarey L, Apezteguia M, Ansaldi M, Santucci Z. Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:973-7.
49. Salerno M, Micillo M, Di MS, Capalbo D, Ferri P, Lettieri T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-83.
50. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643-7.