

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE HIPOTİROİDİ

Dr. Nurdan ÇİFTÇİ

Sunum Planı

- 1- Tiroid Hormonlarının Etkileri
- 2- Tiroid Bezinin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi
- 3- Tiroid Hormon Sentezi
- 4- Tiroid Fonksiyon Testleri
- 5- Hipotiroidi:
 - 5.1.Konjenital hipotiroidi
 - 5.2.Santral (Sekonder) hipotiroidi
 - 5.3.Subklinik hipotiroidi
 - 5.4.Edinsel hipotiroidi

1-Tiroid Hormonlarının Etkileri

- Tiroid hormonları başta iskelet ve santral sinir sistemi olmak üzere organların gelişmesinde rol alır.
- Ayrıca termogenez, lipid, karbonhidrat metabolizmasında önemli rolleri vardır.

- T3 tüm hücrelerin mitokondri sayılarını ve oksijen kullanımını artırarak **bazal metabolizmayı hızlandırır.**
- Beyin ve testis dokusu hariç Na/K ATPaz pompasını aktive ederek **enerji tüketimine** yol açar.
- Santral **sinir sisteminin gelişmesinde** ve fonksiyon kazanmasında tiroid hormonlarının çok önemli etkisi vardır.

- Kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir ve **taşikardiye** neden olur.
- Periferik vasküler direnci azaltıp, kısmen intravasküler hacmi artırarak **kardiyak debiyi artırır**.

Eksikliğinde;

- Gonadotropin releasing hormon (GnRH) sentezi etkilenir, **gecikmiş ergenlik** görülür.
- Büyüme hormonunun salınımını etkileyerek **boy kısalığına** yol açar.

Fazlalığında ;

- Tiroid hormonlarının seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini ve aromataz aktivitesini artırmasında dolayı erkeklerde artmış total testosteron düzeyine rağmen **jinekomasti** görülmesine yol açar.
- Kadınlarda menstrüasyon ile ovulasyon düzensizliğine yol açarak **infertiliteye** neden olur.

- Fazlalığında barsak sisteminde motilite artışı ve ishal atakları görülürken, **eksikliğinde kabızlık** olur. Safra kesesi hareketlerini de hızlandırır.
- Kemik yıkımını, daha az olarak da kemik yapımını hızlandırır. Hipertiroidide uzun süreli etkiye bağlı **osteoporoz**a yol açar.
- İskelet ve kalp kasında, yağ dokusunda ve lenfositlerde β adrenerjik reseptör sayısını ve katekolaminlerin reseptör sonrası aktivitesini artırır.
- Hipertiroidi tedavisinde β adrenerjik blokaj gerekebilir.

- Yağ mobilizasyonu ve yağ asitlerinin oksidasyonu üzerine etkileri vardır.
- Glukozun hücre içine girmesi, glukoneogenez ve glikojenolizin uyarılmasında etkilidir.
- Çocukluk çağında büyüme ve gelişme üzerinde etkilidir.
- Fetal ve neonatal beyin gelişiminde rol oynar.

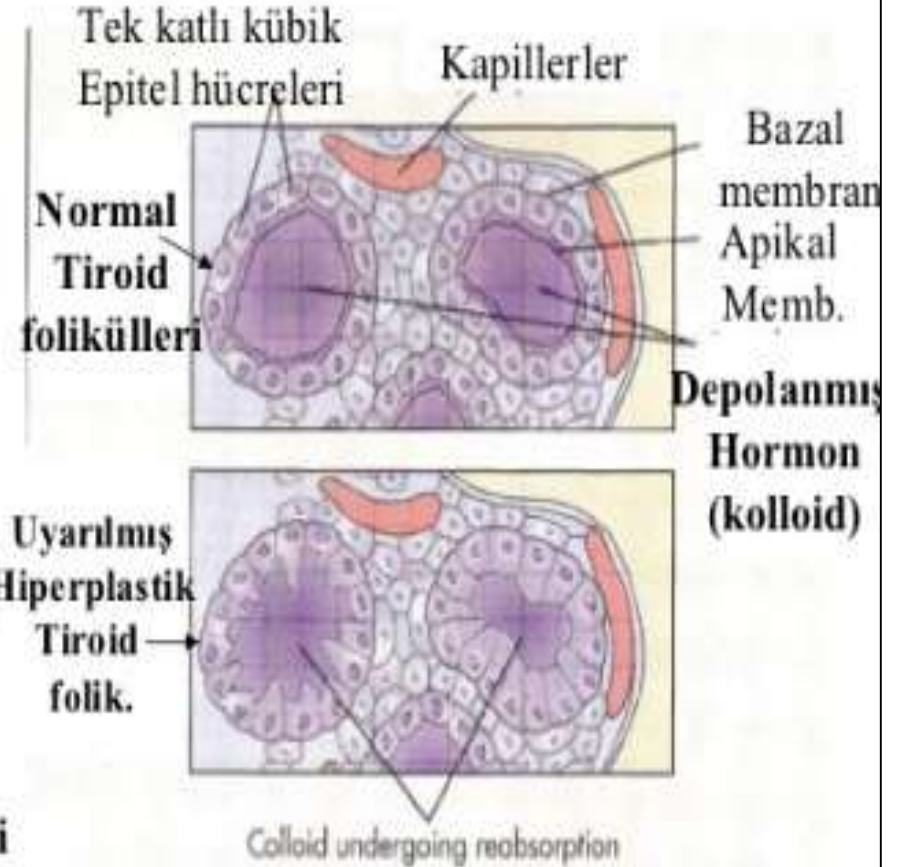
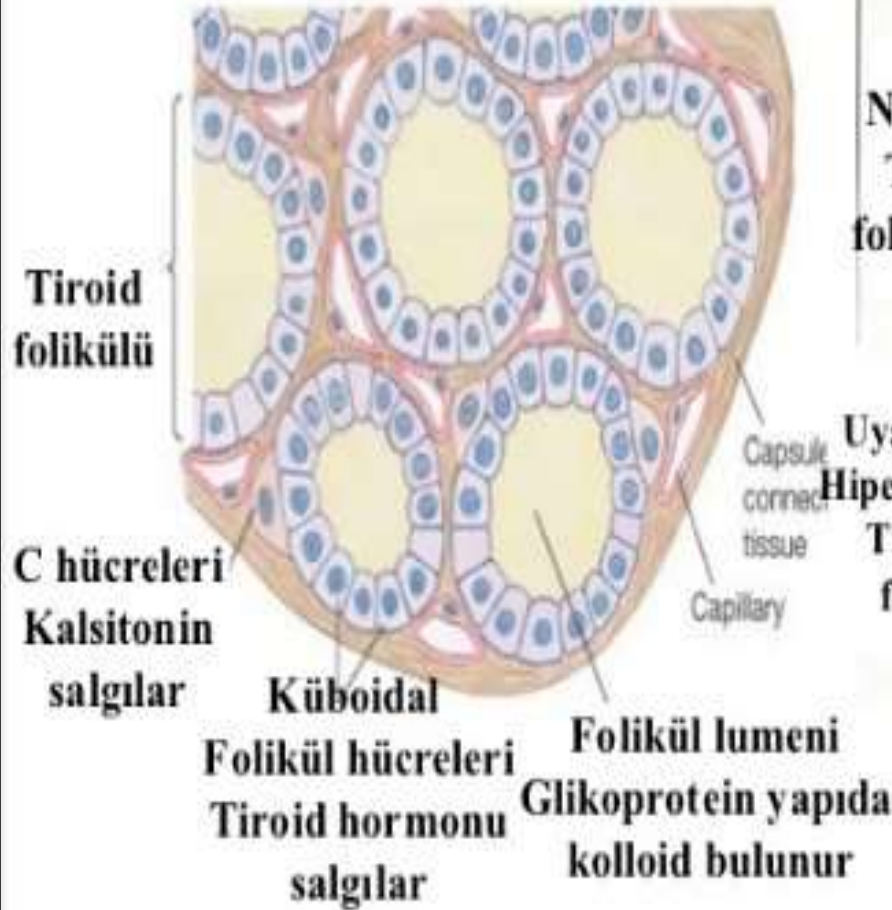
2-Tiroid Bezinin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi

- Tiroid bezi embriyoda **ilk oluşan** endokrin organdır.
- **Dördüncü haftada** ilkel farinksin foramen çekum bölgesinde endodermal bir kabartı şeklinde belirir.
- Yedinci haftanın sonunda trakeanın önüne, krikoid kıkırdağın hemen altına yerleşirken normal şeklini alır.

- İntrauterin 8. haftada hücreler tubuler yapılarını kazanır ve 10. haftada foliküller oluşur.
- Bundan sonra foliküllerde kolloid birikimi olur ve **11-12. haftada** iyot bağlama ve **tiroid hormon sentezi** başlar.
- **Yirminci hafta** civarında tiroid stimulan hormon (**TSH**) ve tiroksin düzeyleri yükselmeye başlar ve 35. haftada erişkin düzeyine erişir.

- Tiroid bezi ağırlıklı olarak follikül hücrelerini ve ultimobrankiyal cisimden köken alan parafoliküler (C) hücrelerini içerir.
- **Tiroidin fonksiyonel ünitesi foliküldür.**
- Folikül, kolloid içeren lumeni tek tabaka küboid epitelle çevrili küresel bir yapıdır.
- Tiroid bezi tek bir arter ile beslenen 20-40 folikül içeren lobüllerden oluşur.

(b) Section of thyroid gland



Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar

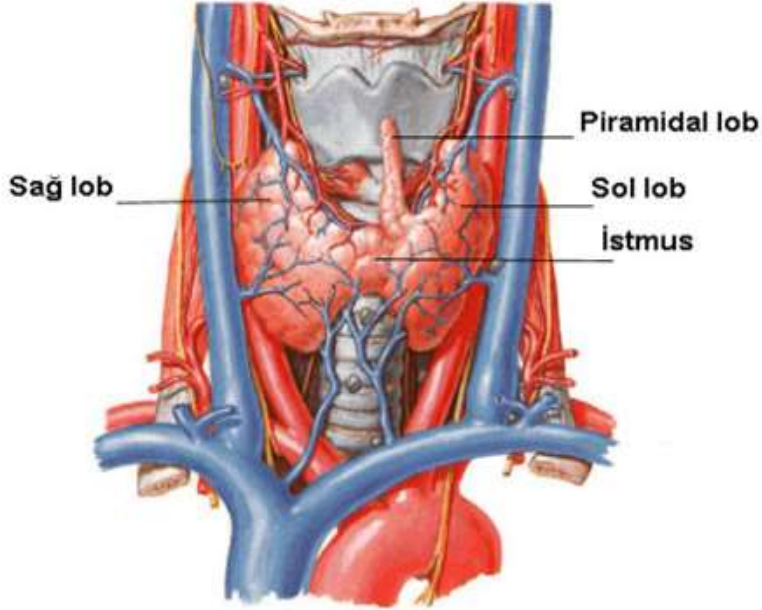
- Tiroid bezinin gelişimi ve normal işlev görebilmesi için bir dizi transkripsiyon faktörü görev alır.
- Transkripsiyon faktörleri (Nkx2-1, Pax8, Foxe1 ve Hhex)'nin ekspresyonu tiroid bezi gelişimi için spesifiktir.

İnsanlarda Klasik Olarak Tiroid Disgenezisi veya Sendromik Konjenital Primer Hipotiroidizm İle İlişkili Genler

Gene (OMIM)	Protein role	Typical thyroid phenotype	Associated conditions and mode of inheritance
<i>NKX2-1</i> (*600635) ⁶⁹	Homeodomain transcription factor	Variable	Respiratory distress, choreoathetosis, dominant inheritance, variable expressivity
<i>FOXE1</i> (*602617) ¹³⁸	Forkhead transcription factor	Athyreosis	Cleft palate, choanal atresia, and spiky hair, recessive inheritance
<i>PAX8</i> (1674145) ¹⁰¹	Paired-box transcription factor	Variable	Urinary tract defects, dominant inheritance, variable expressivity
<i>NKX2-5</i> (*600584) ¹⁵³	Homeodomain transcription factor	Thyroid <i>in situ</i> , variable hypothyroidism	Congenital heart malformations
<i>GLIS3</i> (*610192) ¹⁷²	Zinc finger transcription factor	Variable	Neonatal diabetes, polycystic kidneys, and cholestasis, recessive inheritance
<i>JAG1</i> (+601920) ¹⁷⁸	Jagged 1: Notch receptor ligand	Variable orthotopic hypoplasia	Heart malformations, dominant inheritance, variable expressivity
<i>TBX1</i> (*602054) ¹⁸⁴	T-box transcription factor	Thyroid <i>in situ</i>	Di George syndrome with congenital heart malformations, dominant inheritance, variable expressivity
<i>NTN1</i> (*601614) ¹⁸¹	Laminin-related secreted protein	Thyroid ectopy	Arthrogryposis, unknown inheritance
<i>CDCA8</i> (*609977) ¹⁷⁹	Cell Division Cycle Associated protein 8 or Borealin: component of the chromosomal passenger complex	Thyroid ectopy	None in sporadic cases, recessive inheritance

Anatomi

- Tiroid bezi larinksin altında,trakeanın önünde bulunan yaklaşık 20 gr ağırlığında bir endokrin bezdir.



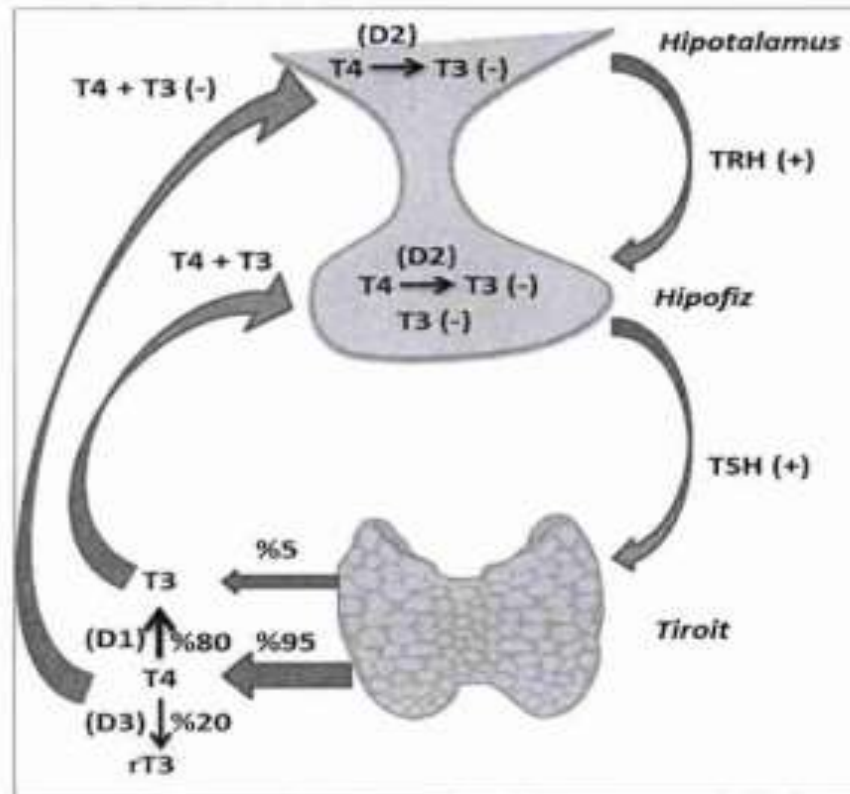
- Tiroid lobları erişkinde yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 1 cm kalınlığındadır.

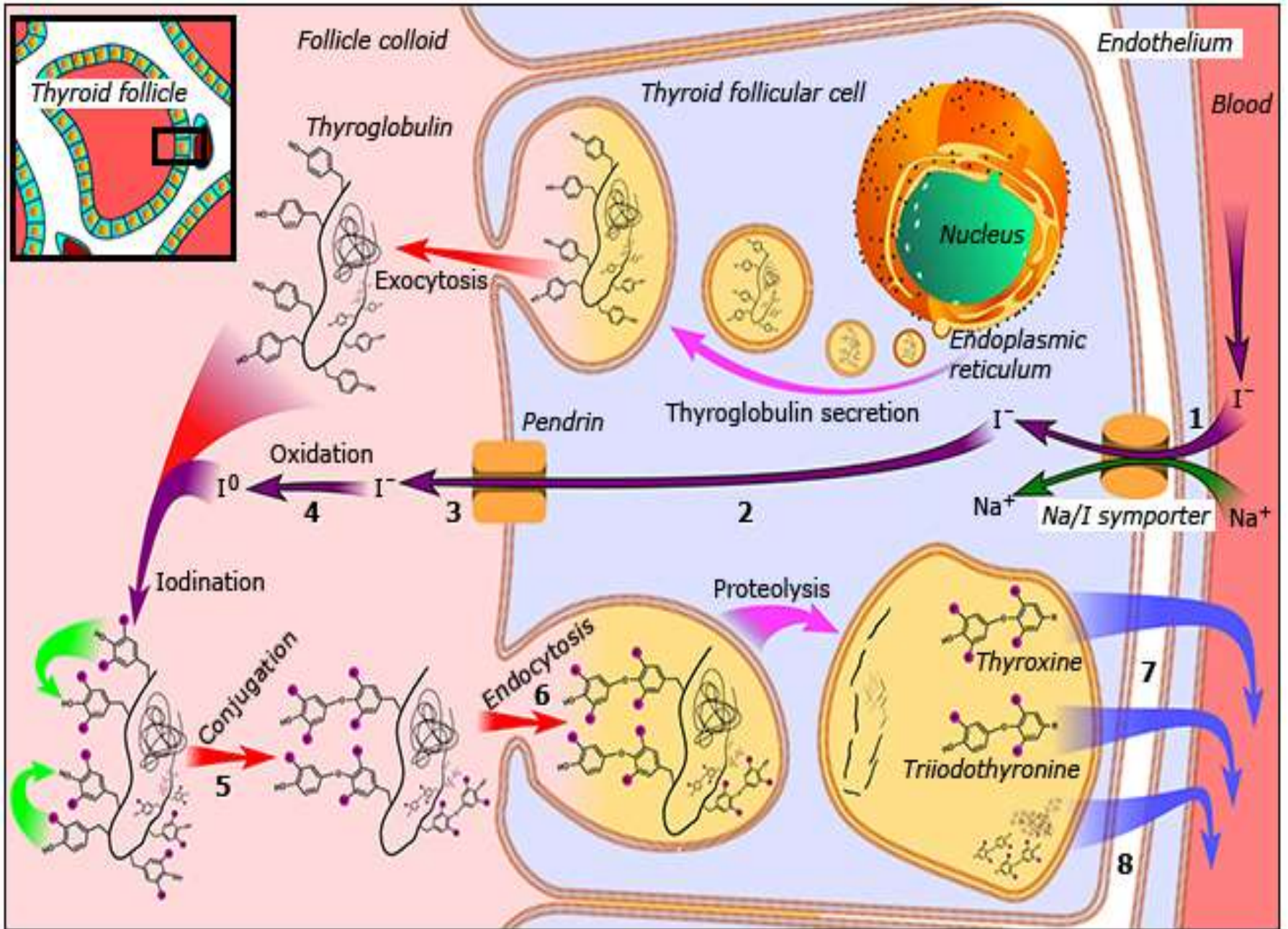
- Hemen arkalarında rekürrent sinir uzanır, cerrahi sırasında özellikle korunması gerekir.

- Her iki lobun arkasında üst ve orta kesimlerine denk gelecek şekilde yerleşmiş birer çift, toplam 4 adet paratiroid bezi yer alır.

3-TİROİD HORMON SENTEZİ

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) Ekseni





- 1-** Tiroid folikül hücrelerinin bazal membranında yer alan 'sodyum/iyot symporter' (NIS) adı verilen bir protein ile, iyotu 2 Na iyonu ile birlikte aktif olarak hücre içine alır.
- 2-** İyot apikal membrandaki pendrin taşıyıcısı ile folikül içine alınır.
- 3-** İyot , tiroid peroksidaz (TPO)enzimi ile okside olur.
- 4-** Okside iyot tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerine bağlanır, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT)'ler oluşur.
- 5-** MIT ve DIT'ler birleşerek iyodotironinleri (triiyodotironin-T3, tetraiyodotironin-T4) oluşturur.

- 6-** Tiroid hormonlarının dolaşıma girerek hedef dokulara ulaşabilmesi için Tg'den ayrılması gerekir.
- 7-** Bu amaçla foliküler hücrelerin apikal membranından az miktarda kolloid endositoz ile hücre içine alınır.
- 8-** Hücre içinde lizozomlar kolloid ile birleşerek fagolizozomları oluşturur. Fagolizozomlar içinde Tg'ler proteolizise uğrar ve MIT, DIT, T3 ve T4 serbest hale geçer.

9- T3 ve T4, MCT8 taşıyıcısı aracılığı ile bazal membrandan dolaşıma verilirler, dolaşımda % 99'dan fazla oranda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunurlar. Serbest formları yine MCT8 aracılığı ile hedef hücre içine alınır.

10- MIT ve DIT'in büyük kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. Bu yol ile elde edilen iyot, tiroid içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır.

- TPO demir (hem) içeren bir enzimdir, aktivitesi için H_2O_2 varlığına gereksinim duyar.
- Artmış iyot alımının H_2O_2 yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısı ile tiroglobulin iyodinasyonunun azalması **Wolff-Chaikoff** etkisi olarak tanımlanır.

- Tiroidten salınan en önemli hormon T4 'dür. Vücuttaki total T3'ün ancak % 20'si tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferel dokularda T4 'ün deiyodinasyonu ile oluşur.
- Deiyodinasyon işleminde görev alan 3 enzim vardır: tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2), tip 3 deiyodinaz (D3). Bu üç enzim de selenoprotein yapısındadır.

- D1; karaciğer, böbrekler ve tiroid dokusunda,
- D2; santral sinir sistemi ve hipofiz dokusunda,
- D3; beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda yer alır.
- **D3** özellikle tiroid hormonlarının **yıkımından** sorumludur. Plazma T3 düzeyini azaltmak üzere T3'ün rT3'e dönüşümünü sağlar.

- Tiroid hormonlarının yeterince sentezi için alınması gereken iyot miktarı yaşlara göre değişir.
- Günlük iyot gereksinimi ;
 - ❖ okul öncesi (0-59 ay) ocuklar için 90 μg ,
 - ❖ okul çocukları (6-12 yaş) için 120 μg ,
 - ❖ ergen ve erişkinler için 150 μg ,
 - ❖ gebe ve emziren kadınlar için 250 μg 'dır.

4-TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

- Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamak TSH ölçümüdür.
- İntrauterin yaşamın ortalarında TSH fetusun serum ve hipofizinde ölçülür hale gelir.
- Doğumdan sonra ilk birkaç saatte erişkin TSH düzeyinin çok üstüne çıkar ve daha sonra azalmaya başlar.

Total T4

- İntrauterin yaşamın ortalarında fetusta total T4 düzeyi çok düşük değerlerde iken son trimesterde erişkin düzeylerine ulaşır.
- Doğumdan sonraki birkaç saat içinde hızlı bir yükselme gözlenir.
- Daha sonra T4 düzeylerinde düşme görülse de yaklaşık 6 yaşa kadar erişkin sınırların üzerinde kalır.

Total T3

- Total T3 düzeyi doğumda düşük olup erişkin düzeyinin yarısı kadardır.
- İlk 24 saat içinde erişkin düzeyinin 2 katına çıkar ve daha sonra hızla düşer.
- **Aşırı yeme** durumlarında T3 düzeylerinde yükselme, açlıkta ise düşme gözlenir

Reverse T3 (rT3)

- rT3, T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur.
- Periferal dokularda T4 'ün dönüşümü ile oluşur .

Serbest Tiroid Hormonları

- Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır.
- Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır.

Tiroglobulin

- Tg düzeyinde artış olan durumlar;
 - ❖ Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda,
 - ❖ Enflamasyonda ve travmada,
 - ❖ Diferansiye tiroid kanserlerinde,
 - ❖ Endemik guatrda

Tg düzeyinde **düşüş** olan durumlar;

- ❖ Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda,
- ❖ Supresif dozda tiroid hormon alımlarında,
- ❖ Tg sentez bozukluklarında.

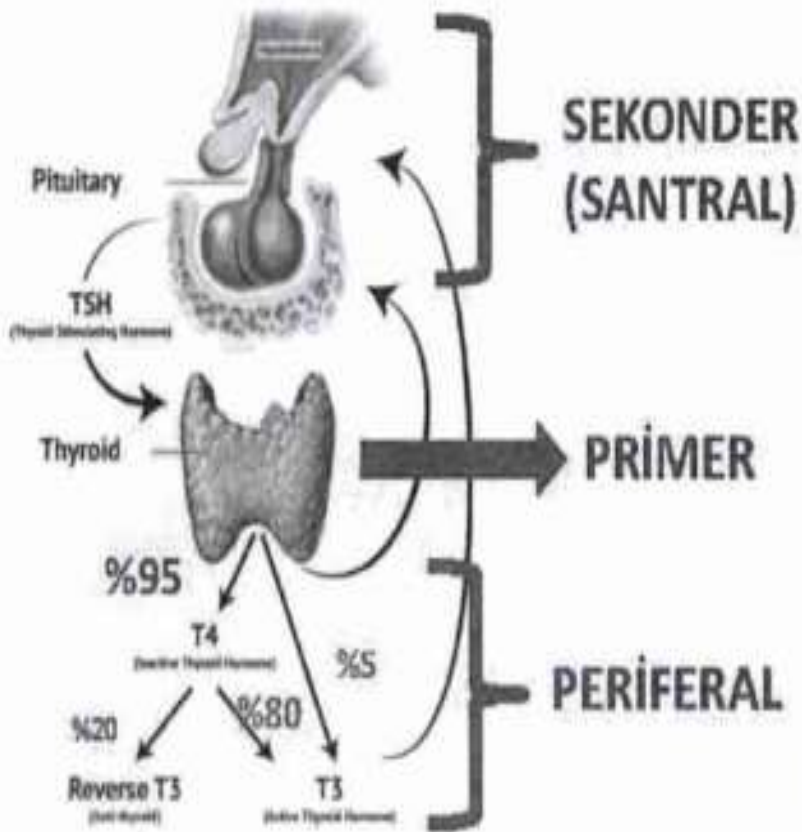
Tg ölçümünün klinikte kullanıldığı alanlar ;

- ❖ Ekzojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidizmin ayırıcı tanısında,
- ❖ Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda, rezidüel doku varlığında veya rekürrens taramasında,
- ❖ Yenidoğan hipotiroidizmde tiroid ageneziyi diğer nedenlerden ayırt etmekte de kullanılan yararlı bir parametredir.

- Antitiroglobulin (anti-Tg) ve antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikörları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır.
- Hashimoto tiroiditinde anti-TPO pozitifliği %90 oranında görülür; anti-Tg pozitifliğine ise özellikle çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkla rastlanır.

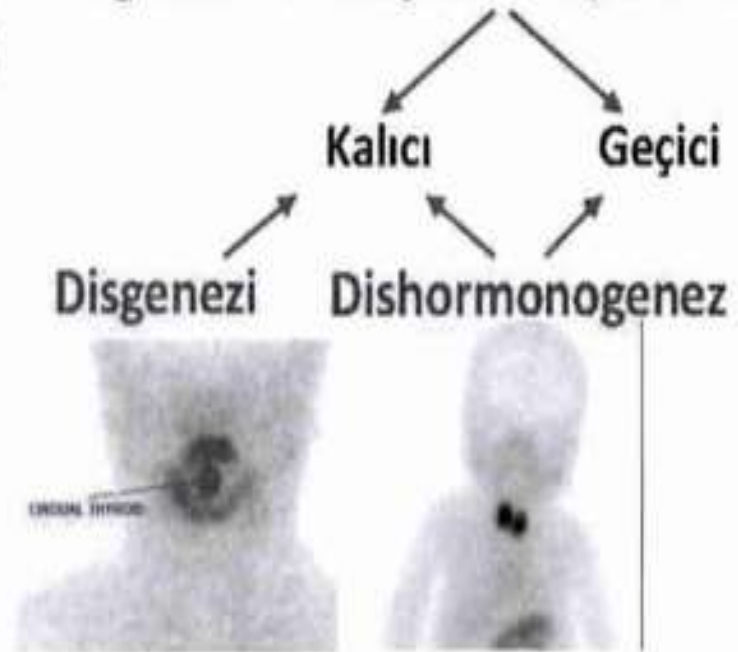
5-HIPOTIROIDI

- Vücutta tiroid hormonlarında **yetersizlik** olması “hipotiroidi” olarak tanımlanır.
- Hipotiroidi hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir düzeyindeki problemlerden kaynaklanabilir.
- Hipotiroidi fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa **“konjenital (doğumsal) hipotiroidi”**, çocukluk ve adolesan dönemde bulgu verirse **“edinsel (juvenil) hipotiroidi”** olarak tanımlanır.



Düşük T4 → Hipotiroidi

Doğumda → Konjenital Hipotiroidi (KH)



5.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

- Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablo “konjenital hipotiroidi (KH)” olarak adlandırılır.
- Son yıllarda dünya genelinde **2000-3000** canlı doğumda bir bildirilmekte olup iyot eksikliği bölgelerinde **geçici KH olguları nedeniyle 700-800** canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır.

- Gelişmiş ülkelerde bile son yıllarda görülme oranı artmaktadır.
- Bu durum “görülme sıklığındaki artış mı yoksa saptanma yöntemlerinin yaygınlaşması mı?” sorusunu akla getirmektedir.
- Ayrıca yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ile çoğul gebeliklerden doğan bebeklerde görülme sıklığı tekiz bebeklere göre 2 kat artmaktadır.
- Taramada kullanılan tiroid stimulan hormon (TSH) eşığının düşürülmesi yanında iyot eksikliği, yüklenmesi ve çevresel kimyasal maddelerin etkisi önem taşımaktadır.

Increasing Incidence, but Lack of Seasonality, of Elevated TSH Levels, on Newborn Screening, in the North of England

Mark S. Pearce,^{1,*} Murthy Korada,² Julie Day,³ Steve Turner,⁴ David Allison,⁵ Mohammed Kibirige,⁶ and Tim D. Cheetham²

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

TABLE 2: Annual number of cases and incidence of elevated TSH levels on newborn screening in the Northern Region of England, 1994–2005.

**TSH cut-off
(mU/l)**

20

10

6

Year	Number of cases	Incidence per 100,000 live births
1994	15	37.12
1995	11	32.26
1996	13	38.61
1997	5	15.21
1998	16	49.99
1999	20	64.65
2000	15	50.63
2001	22	76.11
2002	26	89.02
2003	28	92.84
2004	22	70.93
2005	20	63.64

Insidans

1:3250

1:1650

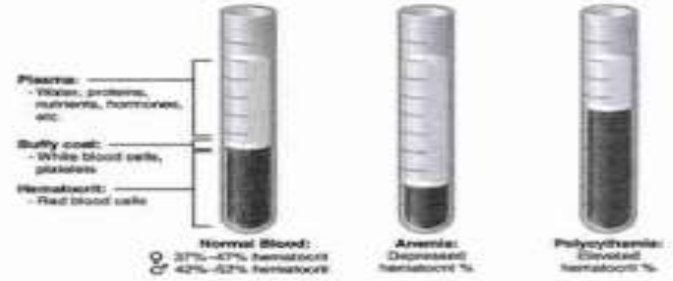
1:1300

Tarama Programları

- Konjenital hipotiroidi tarama programları **lkemizde 1986'da** başlamıştır.
- Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji nitesi'nin yürüttüğü tarama programında kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 olarak saptanmıştır.

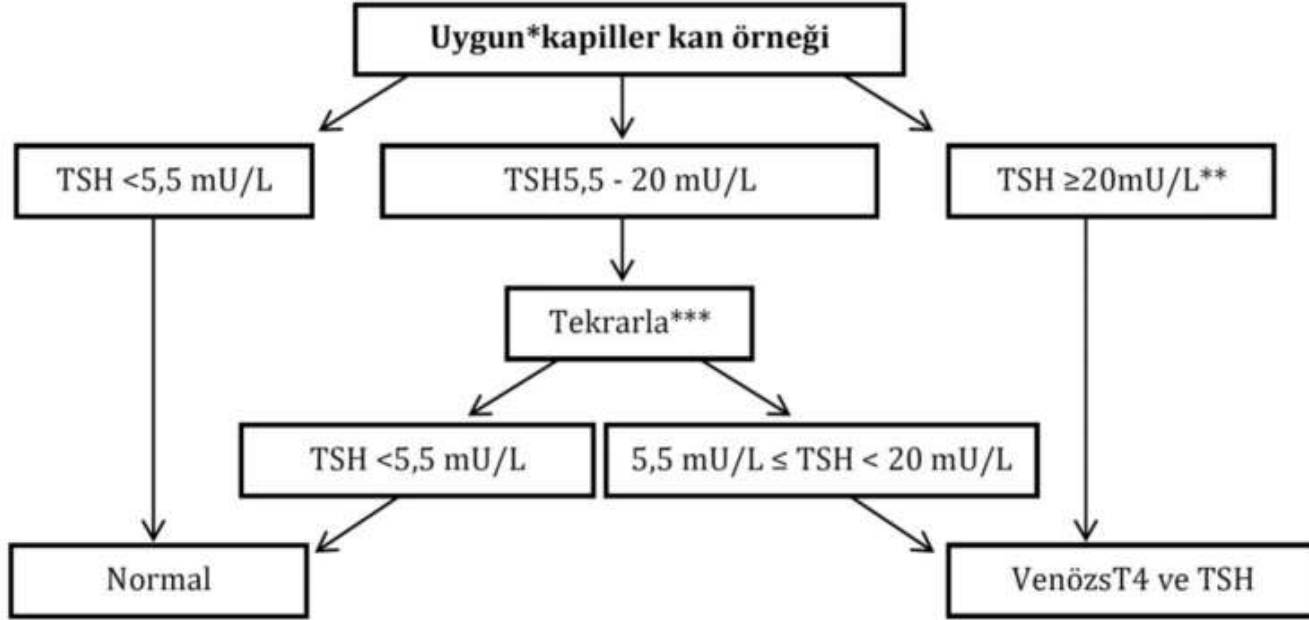
Dikkat!!!

Hatırlatma: Topuk kanı (tam kan) / Venöz kan (serum)



- Yenidoğan bebekte hematokrit: ~ %50
- Tam kan TSH konsantrasyonu x 2 = Serum TSH kons.
- Eşik değer: 5,5 mIU/L tam kan = 11 mIU/L serum
- Eşik değer: 20 mIU/L tam kan = 40 mIU/L serum





T.C. Sağlık Bakanlığı konjenitalhipotiroidi izlem yolağı.

* Kapiller kan örneği yaşamın 48. saatinden sonra alınmalıdır ancak olguya daha sonra ulaşmak zor olacak ise yaşamın 24. saatinden sonra da alınabilir.

**Kapiller kan $TSH \geq 40mU/L$ ise aynı gün venöz kan sonucu alınamayacaksa örneğ alındıktan sonra LT_4 tedavisi başlanılmalıdır.

*** Bebek > 30 gün ise ikinci bir kapiller örneğ yerine venöz sT_4 ve TSH ölçülmelidir.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ ETİYOLOJİSİ

I. KALICI KH

A. Primer hipotiroidi

1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)

- Tiroid agenezi
- Tiroid hipoplazisi
- Ektopik tiroid
- Tiroid hemiagezi

İlişkili mutasyonlar: *TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-9*.

2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)

- Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)
- Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları
 - Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (*DUOX2, DUOX2* gen mutasyonları)
 - Pendrin defekti
 - tiroglobülin sentez defekti
 - iyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (*DEHAL1, SECISBP2* gen mutasyonları)

3. TSH bağlanması veya sinyal direnci

- TSH reseptör defekti
- G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi tip 1a

B. Santral (sekonder) hipotiroidi

İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu)

TRH eksikliği

İzole TRH eksikliği, hipotalamik displazi, hipotalamik lezyon (örn; hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu)

TRH direnci

TRH reseptör gen mutasyonu

Pitüiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi

HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

C. Periferik hipotiroidi

Tiroid hormon direnci

Tiroid hormon β reseptör mutasyonu

Tiroid hormon transport bozuklukları

Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokar-koksilaz transporter 8 (MCT) gen mutasyonu)

D. Sendromik Hipotiroidi

Pendred sendromu-(hipotiroidi, sağırılık, guatr)

Pendrin gen mutasyonu

Bamforth-Lazarus sendromu-(hipotiroidi, yank damak, dikensi saç) **TTF-2 mutasyonu**

Ektodermal displazi-(hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskenezi)

Hipotiroidi-(dismorfizm, postaksial polidaktili, intellektüel defisit)

Kocher-Debre-Semelaigne sendromu-(musküler psödohipertrofi, hipotiroidi)

Benign korea-hipotiroidi

Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatal respiratuar distres) **NKX2.1/TTF-1 gen mutasyonu**

Obezite-kolit-(hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik)

II. GEÇİCİ KH

İyot eksikliği (maternal ve neonatal)

Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi) (maternal ve neonatal)

Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikolar

Maternal antitiroid ilaç kullanımı

Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotel-yoma

THOX2 veya *DUOX2* genlerinin heterozigot mutasyonları

Etiyolojideki Değişim

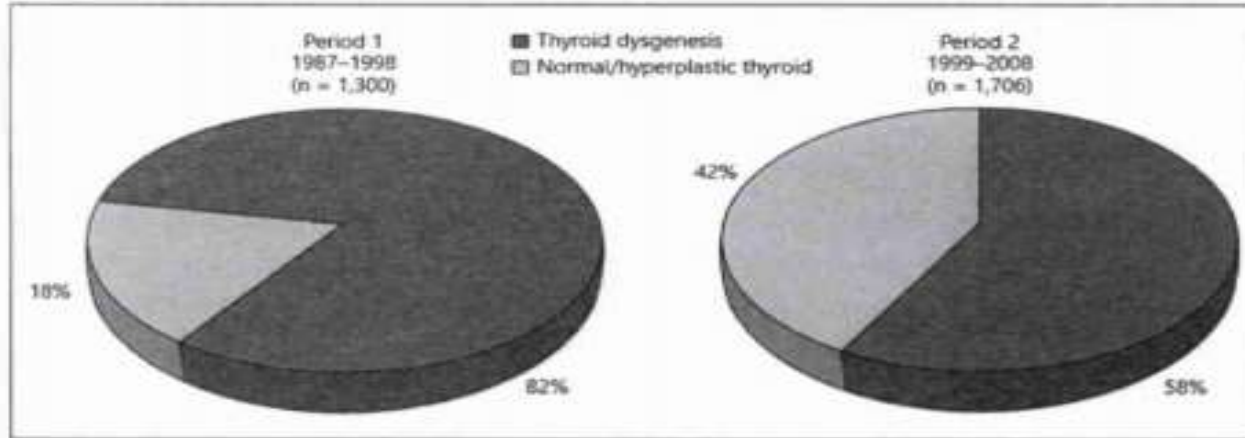


Fig. 2. Etiology of permanent CH in period 1 (1987-1998; n = 1,300) and in period 2 (1999-2008; n = 1,706).

Geleneksel oran
(İnsidans 1/4000)
%85 Disgenezi
%15 Dishormonogenez

Güncel oran
(İnsidans 1/2000)
%60 Disgenezi
%40 Dishormonogenez

1-Tiroid Disgenezisi

- Tiroid disgenezi 3 ana formda oluşur: **ektopik** tiroid, tiroid **agenezi** ve tiroid **hipoplazisi**.
- Ektopik tiroid, tiroid gelişimi sırasında tiroid dokusunun bir kısmı veya tamamının normal inişte duraklama nedeni ile olması gereken yerden başka bir lokalizasyonda bulunmasıdır.
- **Ektopik tiroid** bezi tiroid disgenezisine bağlı KH'lerin 2/3'ünü oluşturur ve kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür.
- Ektopik tiroidlerin büyük çoğunluğu **sublingual** yerleşimlidir.

- Tiroid agenezi tiroid bezinin tam yokluğudur.
- Tiroid **hemiagenezisinde** tiroidin sadece bir lobu gelişmiş, diğeri yoktur (**%80'inde sol lob** yok).
- Tiroid hipoplazisi tiroid bezinin olması gerekenden küçük olmasıdır.

2-Tiroid Dishormonogenezis

- Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır.
- Ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile daha sık görüldüğü düşünülmektedir.
- Dishormonogenezler “**guatrlı hipotiroidiye**” neden olurlar, bununla birlikte yenidoğan taramasından yakalanan bebeklerde guatr nadiren görülür.
- Dishormonogenez **en sık tiroid peroksidaz** aktivitesindeki bozukluklardan kaynaklanır.

Pendred sendromu

- Bu sendrom 7q31 tarafından kodlanan **pendrin** isimli bir **transmembran proteinindeki genetik hatadan** kaynaklanır.
- Bu protein hem tiroid bezinde, hem de iç kulakta bir “klor-iyot transport proteini” olarak görev yapar.
- Pendred sendromu iyi bilinen bir sendromik hipotiroidizmdir, **hipotiroidi, guatr ve sağırılık** triadı ile karakterizedir.
- Pendrindeki bozukluk iyot organifikasyonunu bozar.

3-TSH Direnci

- TSH direnci, TSH'nın hücre yüzeyindeki reseptörüne (TSH reseptörü) bağlanması ve bunu takiben tiroid hücresi içinde gelişen olayların her basamağında oluşabilecek bozukluktan kaynaklanabilir.
- Örneğin;stimülatör guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa subünitindeki ($G\alpha$) mutasyonların neden olduğu psödohipoparatiroidi tip 1a'da TSH sinyal iletim bozukluğuna neden olur.

Geçici Konjenital Hipotiroidi

- **İyot eksikliği:** Avrupa ülkelerinde özellikle prematüre bebeklerde iyot eksikliği daha sıktır.
- Bu durum temel olarak annelerin yetersiz iyot içeren diyetle beslenmelerinden kaynaklanmaktadır.

- **Transplasental geçen maternal TSH reseptör blokan antikorlar (TRB-Ab):** Otoimün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerine transplasental olarak TRB-Ab'lar geçebilir.
- Yenidoğan tarama örneklerini kullanan çalışmalar yenidoğanların yaklaşık 100.000'de birinde TRB-Ab göstermişlerdir.
- Maternal antitiroid antikorlar neonatal tiroid bezindeki TSH reseptörleri bloke ederek hipotiroidiye neden olur.
- Bu etki maternal antikorların elimine edilmesi ile paralel olarak doğumdan sonraki 3-6 aya kadar sürebilir.

- **Antitiroid ilaçlara fetal maruziyet;** Hipertiroidili anneye verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir ve neonatal tiroid hormon sentezinde azalmaya neden olabilir.
- Bu etki doğum sonrası birkaç gün ile iki haftaya kadar sürebilir.
- Bebeklerin büyük kısmı doğum sonrası birkaç hafta içinde ötiroid hale gelir.

- **Aşırı iyota maruz kalma:** Fetus veya yenidoğanların yüksek miktarda iyota maruz kalması hipotiroidiye neden olabilir.
- Kardiyak aritmiler nedeni ile amiodaron ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde geçici hipotiroidi oluşabilir ve bu durum 4-5 ay civarında düzelir, ancak nörolojik yan etkilere de neden olabilir.
- Anne veya bebekte iyot içeren antiseptiklerin kullanımı sonrasında da geçici hipotiroidi oluşabilir.

- **Geniş karaciğer hemanjiyomları:** Doğumsal karaciğer hemanjiyomları fazla miktarda tip 3 iyodotironin deiyodinaz enzimi üretebilirler.
- Bunun sonucunda tüketim tipi bir hipotiroidi oluşur.
- Serum T4 düzeyi düşük, TSH yükselmiş ve revers T3 düzeyleri de artmıştır.
- Hemanjiyom gerileyince veya tedavi edilince hipotiroidi düzelir.

- **“Dual oksidaz (DUOX1 ve DUOX2)” gen mutasyonları:** Bu genler tiroid hormon sentezindeki tiroid peroksidaz için gereken hidrojen peroksit üretimi ile ilişkilidirler.
- DUOX2 (THOX2)’de homozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ve DUOXA1’in heterozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar geçici KH’nin nadir nedenleridir.

Konjenital Hipotiroidi Klinik Bulguları

- Konjenital hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir.
- Genellikle 6. haftadan sonra bulgu verir.
- Aşık klinik semptomların yavaş gelişimi, erken tanı ve tedavinin gerekliliği ile birleştirildiğinde, KH için geniş çaplı yenidoğan taramasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Fizik Muayene ve Hikayede İpuçları

- Postmatürite
- Geç mekonyum çıkarma
- Kalın ses, anormal ağlama
- Uykuya meyil
- Kuru cilt
- Kaba yüz görünümü
- Geniş fontanel/makrosefalik görünüm
- Umbilikal herni
- Periorbital ödem
- Relatif seyrek/kaba saçlar
- Açık ve büyük ağız

Klinik Bulgular

- Uzamış sarılık
- Emme güçlüğü
- Letarji
- Kabızlık
- Soğuk ekstremiteler
- Periferik siyanoz, cutis marmoratus
- Hipotermi
- Kas hipotonisi

- Tanısı geç konan veya tedavisi düzgün yapılmayan çocuklarda oturma, diş çıkarma, yürüme, konuşma, fontanel kapanmasında gecikme görülebilir.

LABORATUVAR BULGULARI

- Serum sT4 ve TSH düzeyleri ölçülerek tanı konulur.
- Düşük sT4, yüksek TSH düzeyi primer konjenital hipotiroidi tanısını doğrular.
- Serum değerlerini yaşa göre yapılmış referanslarla kıyaslamak önemlidir.

5.2.SANTRAL (SEKONDER) HIPOTİROİDİ

- Santral hipotiroidi hipofizer (sekonder) veya hipotalamik (tersiyer) nedenlere bağlı tiroid fonksiyon yetersizliğidir.
- Konjenital santral hipotiroidi genellikle TSH üretim bozukluklarından kaynaklanır ve sıklığı **1/25.000-100.000** civarındadır.
- Santral hipotiroidi çoğunlukla **konjenital hipopitüitarizmin** bir bileşeni şeklindedir.

- Santral hipotiroidide serum sT4 düzeyi düşük, TSH ise normal/hafif yüksek veya düşüktür.
- Santral hipotiroidi diğer pitüiter hormon eksiklikleri ile birlikte olabilir.
- Bu bebekler, özellikle büyüme hormonu ve/veya ACTH eksikliğini düşündüren hipoglisemi veya erkek bir bebekte gonadotropin (LH, FSH) eksikliğini düşündüren mikropenis ve inmemiş testis varsa diğer hipofizer hormon eksiklikleri açısından mutlaka tetkik edilmelidir.

Nedeni Belirlemeye Yönelik Tetkikler

1-Tiroid USG

- Tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için tiroid USG gereklidir
- Ektopik tiroid dokusunu saptayamayabilir.
- Renkli akım doppler ultrasonografi ile ektopik tiroid dokusunun % 90 oranında saptanabildiği gösterilmiştir.
- Klinik pratikte KH'li bebeklerde öncelikle tiroid USG yapılmaktadır.

2-Tiroid Sintigrafisi

(Tiroid radyonüklid tutulum ve görüntüleme)

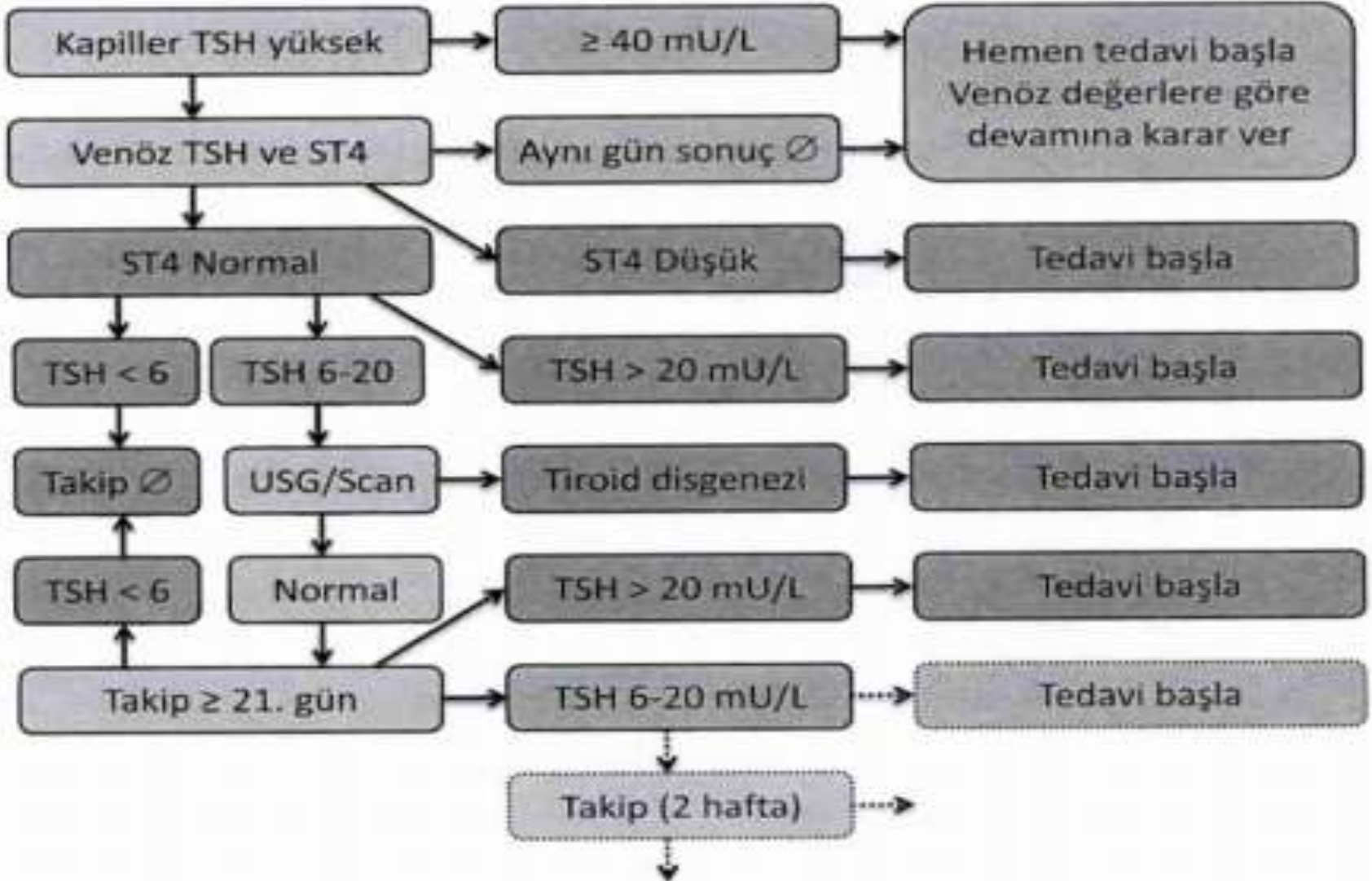
- Tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir.
- Tiroid disgenezileri belirlemede en geçerli testlerdir.
- Radyonüklid tutulumunun olmadığı durumda ultrasonografi ile tiroid bezinin olup olmadığı teyit edilmelidir.

3-Serum Tiroglobulin Konsantrasyonu

- Serum tiroglobulin (Tg) düzeyleri tiroid dokusunun miktarını yansıtır ve genellikle TSH yükseldiğinde oluşan artmış tiroid aktivitesi ile yükselir.
- Radyonüklid tutulumun olmadığı hastalarda serum Tg düzeyinin ölçümü faydalı olabilir. Eğer Tg düzeyi artmışsa, tiroid bezinin olduğunu düşündürür ve etiyoloji tiroid agenezisinden ziyade bir TSH reseptör inaktive edici mutasyon, bir tutulum defekti veya maternal TRB-Ab olabilir.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TEDAVİ VE İZLEMİ

ESPE Kılavuzu: Yüksek neonatal TSH'ye yaklaşım



- ESPE kılavuzunda başlangıç dozu olarak **10-15 mcg/kg/g** önerilmekle birlikte hipotiroidi ağır ise yüksek doz, hafif olgularda daha düşük dozların kullanılabilceği belirtilmiştir .

- Ülkemizde hafif, hatta yalnız uzun süreli TSH yüksekliği ile tedavi başlanan olguların sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastalık şiddeti sT4 düzeyine göre biyokimyasal olarak değerlendirilip başlangıç dozu;
 - ❖ Hafif hastalıkta 5-8 mcg/kg/gün
 - ❖ Orta derecede 8-10 mcg/kg/gün
 - ❖ Ağır hastalıkta 10-15 mcg/kg/gün olarak kullanılması önerilir.

- Başlangıç dozu yüksek uygulanan olgularda bir hafta içinde sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülerek yeniden doz düzenlemesi yapılmalı, **T4 düzeyi normal aralığın üst yarısında** tutulmalıdır.

- L-T4 sabah ya da akşam, beslenmeden önce ya da beslenme sırasında uygulanabilir; ancak her gün aynı şekilde uygulanmalı, doz sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilerek değiştirilmelidir.
- Soya, demir, kalsiyumla birlikte uygulanmamalıdır.

- Tiroid hormon ölçümü için kan örneği son L-T4 dozundan **en az 4 saat sonra** alınmalıdır.
- Erken süt çocukluğu döneminde etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik inceleme yapılamamış, prematürite/hastalık zemininde tedavi başlanmış, görüntülemede tiroid bezi yerinde saptanan bebeklerde 3 yaştan sonra etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla değerlendirme yapılmalıdır.

Prematüre Hipotiroksinemi

- Prematüre bebeklerde **normal TSH** düzeyine karşın **sT4 düzeyinin referans değerlerin altında** olmasıdır.
- Doğumdan sonra 2-4. haftalarda sT4 düzeyinin 0,8 ng/dL ve TSH düzeyinin 10 mU/L altında olması tanısal kriterdir.

- Öte yandan prematürel hipotiroksinemisine tiroid hormon tedavisinin olumlu etki gösterdiğine ilişkin yeterli delil yoktur.
- Randomize kontrollü bir çalışmada tiroid hormon tedavisinin prognozu iyileştirdiğine ilişkin bulgu elde edilememiştir.
- Prematüre hipotiroksinemisi olan çok küçük prematürelere tiroid hormon tedavisi önerilmesi konusu hala tartışmaya açıktır.

Tiroid Dışı Hastalık/Ötiroid Hasta Sendromu

- Primer tiroid ile ilgili bir hastalık olmadığı halde tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikleri ifade eden bir durumdur.
- Özellikle malnutrisyon, anoreksiya nervoza, açlık, cerrahi işlemler, akut ve kronik hastalıklar sırasında ortaya çıkar.

- Tiroid dışı hastalıklarda vücut, savunma mekanizması olarak, bazal metabolizma hızını düşürmek, oksijen kullanımı ve enerji harcanımını azaltmak için **T4'ün T3'e dönüşümünü ve TSH üretimini azaltır.**
- Karaciğerde tip 1 deiyodinaz enziminin inhibisyonu T4'ün T3'e dönüşümünü baskılar ve rT3 üretimini artırır.
- Hastalığın şiddeti ve ciddiyeti arttıkça T4 düzeyinde de düşme gözlenir.

- Tiroid dışı hastalıkta tiroid hormon tedavisinin sonuçlarını inceleyen iki çalışmada da **tiroid hormonlarının hastalığın prognuzu açısından yararlı bir etkisi saptanmamıştır.**

5.3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

- Subklinik hipotiroidizm terimi, normal serum serbest tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarının varlığında yüksek bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonunun olduğu birincil hipotiroidizmin derecesini tanımlamak için kullanılır.

- TSH>10 mIU/L ile subklinik hipotiroidizmi olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- Gebe kadınlarda ve gebe kalmayı düşünen kadınlarda herhangi bir büyüklükte subklinik hipotiroidizmi tedavi etme ihtiyacı konusunda fikir birliği vardır.

- Bununla birlikte, hamile olmayan erişkin hastaların subklinik hipotiroidizm tedavisi ve serum TSH değerleri ≤ 10 mIU/L ile ilgili tartişmalar devam etmektedir.
- TSH deęerleri ≤ 10 mIU/L olan, semptomatik hastalarda, infertiliteli hastalarda ,guatr veya pozitif anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikorları olan hastalarda tedavi dūřünülmelidir.

Overt and Subclinical Hypothyroidism

Who to Treat and How

Deepak Khandelwal and Nikhil Tandon

Department of Endocrinology and Metabolism, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

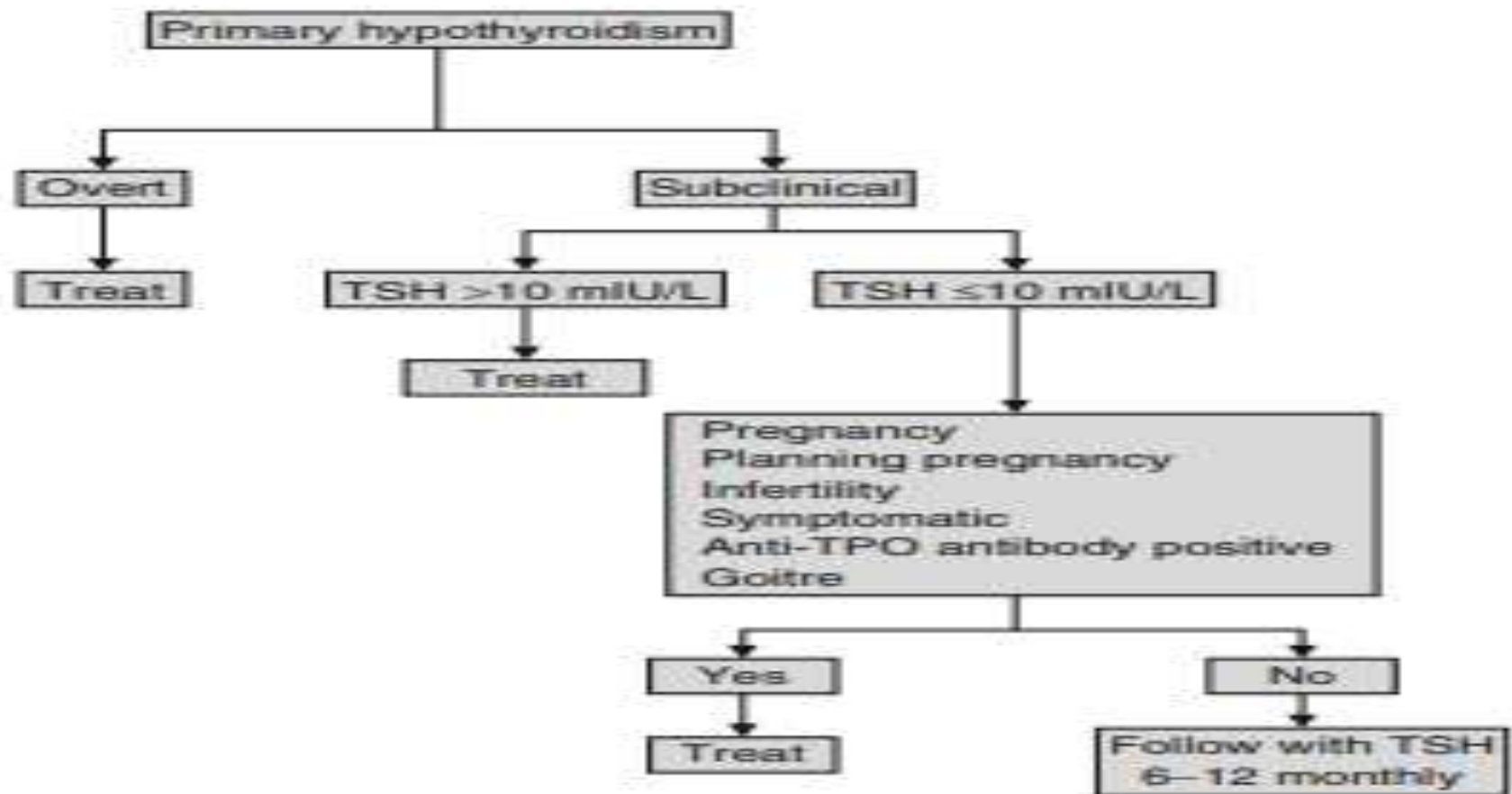


Fig. 2. Suggested algorithm for management of patients with primary hypothyroidism. TPO = thyroid peroxidase; TSH = thyroid-stimulating hormone.

Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort FREE

Liora Lazar, Rachel Ben-David Frumkin, Erez Battat, Yael Lebenthal, Moshe Phillip, Joseph Meyerovitch ✉

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 94, Issue 5, 1 May 2009, Pages 1678–1682, <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2615>

Published: 01 May 2009 **Article history** ▼

- Yaşları 6 ay-16 yaş arasındaki 121.052 pediatrik hastanın geniş, retrospektif bir çalışmada TSH > 5.5 ila ≤10 mIU/L olanların %73.6'sının 5 yıllık takip süresinde TSH'sı normalleştirmiştir.
- TSH >10 mIU/L olan deneklerin, %40'ının TSH değerlerinde normalleşme, %33,1'inin TSH değerlerinde azalma ve sadece %25'inin TSH değerlerinde artış vardı.

5.4. EDİNSEL HİPOTİROİDİ

- Çocukluk ve adolesan dönemde hipofiz veya tiroid bezinde oluşan bir bozukluk sonucu gelişen hipotiroidi “edinsel hipotiroidi” olarak adlandırılır.
- Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (K/E: 2.8/1).

AKKİZ HİPOTİROİDİZM

•Primer hipotiroidizm

- Kronik otoimmün tiroidit
- İyot eksikliği (endemik guatr)
- Fazla iyot alımı
- Tiroid infiltrasyonu (Radyoterapi,Radyoaktif iyot tedavisi, Tiroidektomi)
- İlaç kullanımı (iyot, lityum, propiltiourasil, metimazol, karbimazol)
- Guatrojen diyet
- Geç başlangıçlı tiroid disgenezis veya dishormonogenezis
- Jeneralize tiroid hormon direnci
- Karaciğerde infantil hemanjiom

•Santral hipotiroidizm

- Hipofiz hipotalamus tümörleri
- Cerrahi/radyoterapi
- İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositoz),
- İskemik nekroz
- Otoimmün hipofizit
- Kafa travması
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- İdiyopatik

Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit

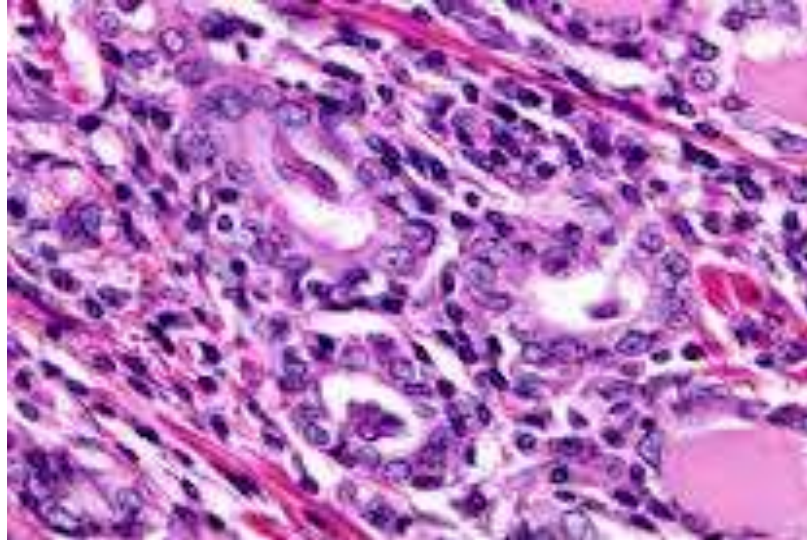
- Çocuklarda, özellikle iyot eksikliği olmayan bölgelerde, **hipotiroidinin en sık** nedenidir.
- Kızlarda ve beyaz ırkta daha sık görülür.

KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT (HASHİMOTO TİROİDİTİ, HT)

- Otoimmün tiroid hastalıkları, en sık görülen otoimmün hastalıklardır.
- Kronik otoimmün tiroidit çok faktörlü olup genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır.

Hashimoto tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit)

- İlk kez 1912 yılında Hashimoto tarafından tiroid bezinde büyüme olan 4 kadın tanımlanmış,
- Tiroid bezinde plazma hücreleri, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi saptanmıştır.
- 40 yıl sonra benzer hasta gruplarında antitiroid antikor varlığı hastalığın otoimmün olduğunu göstermiştir.



- K/E: 2/1 Erişkinlerde: 9/1
- En sık pubertenin erken, orta dönemlerinde
- 4 yaş altında nadir ancak süt çocuğunda bile rapor edilmiştir.

Predispozan Faktörler

1-) Genetik Faktörler

- Spesifik genetik geçiş tanımlanmamış ancak familyal olduğunu düşündüren kuvvetli bulgular var.
- Hastaların 1. derece akrabalarının yarısında tiroid antikorları+
- Monozigot ikizlerde sıklık %30-60
- HLA-B8, DR3, DQ7 gibi haplotiplerle ilişkili,
- T hücre aktivasyonunda görevli CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi Hashimoto tiroidit ile ilişkili
- Down, Turner, Klinefelter sendromlarında sık

Predispozan Faktörler

2-) Genetik Olmayan Faktörler

a)Endojen Faktörler: Stres, doğum ağırlığı, seks hormonları

b)Ekzojen Faktörler: Enfeksiyonlar (doku hasarı, moleküler benzerlik, ajan belirlenmemiş)

İnterferon alfa, IL-2, lityum otoimmüniteyi artırmakta

Diyetle fazla miktarda iyot alımı tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi artırmaktadır.

Klinik

- Guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir.
- Hastaların çoğu asemptomatik, büyümüş tiroid bezi ile başvurur.
- Palpasyonda lastik kıvamında yüzeyi düzensiz ve ağrısız, tek ya da multiple nodül, LAP olabilir.
- Guatrın nedeni tiroid bezinin infiltrasyonuna ve hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlıdır.

Klinik

- Hipotiroidizmle seyreden Hashimoto tiroiditinde büyüme geriliği ve okul performansında azalma,
- Hastaların bir kısmında erken dönemde tirotoksikoz bulguları,
- Graves hastalığına göre daha hafif seyirli, kendiliğinden düzelme,
- %5-10 hastada oftalmopati
- Hashitoksikoz: Graves hastalığına benzer tirotoksikoz,
- Hashimoto ensefalopatisi

Tanı

- Serum TSH, tiroid hormonları, antitiroid antikolar
- Aşikar hipotiroidizmde → TSH ↑, sT4 ↓
- Subklinik hipotiroidizmde → TSH ↑, sT4 ↔
- İlk evrede kısa süreli hipertiroidizm → TSH ↓, tiroid hormonları ↑
- Olguların çoğunda TSH, tiroid hormon düzeyleri normal

Tanı

- Antitiroid antikorların varlığı önemli
- Olguların %20-50'sinde anti tiroglobulin (anti Tg)
- %90'ında anti tiroid peroksidaz (anti TPO) saptanır.
- Anti TPO daha sensitif ve spesifik
- Tiroid antikorlarının artışı spesifik değil
- Hastalığın başlangıcında antitiroid antikor saptanmayabilir, izlemde tekrar edilmeli
- % 10 hastada TSH res. antikor
- USG: Hipoekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi

Tedavi

- Aşikar hipotiroidizm varsa mutlaka tiroid hormonu tedavisi,
- Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlarda tutmak için gereken doz,
- Subklinik hipotiroidizmde tedavi tartışmalı, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacı ile tedavi verilip, puberte tamamlandıktan sonra tedavi kesilip değerlendirilebilir

- Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalı; asemptomatik ve küçük guatrı olan olgularda tedavi gerekmez. Çok büyük guatrlarda kozmetik nedenler de göz önüne alınarak TSH'yı süprese edecek dozlarda L-T4 tedavisi denenebilir.
- Cerrahi; tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda tedavi seçeneğidir.

İyot eksikliği

- Tüm dünyada hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir (endemik guatr).
- Oluşan hipotiroidi yeterli iyot alımı ile geri düzelebilir.

Santral hipotiroidi

- Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalıkları santral hipotiroidiye neden olabilir.
- Çocuklarda sıklıkla idiyopatik veya hipofiz tümörlerine bağlı (en sık kraniyofaringeoma) görülebilir.

Klinik

- Süt çocukluğu yaş grubunda başlayan hipotiroidide;
 - ❖ büyümede yavaşlama,
 - ❖ gelişim basamaklarında gecikme veya duraklama, cilt kuruluğu,
 - ❖ kabızlık gibi KH ile benzer bulgular görülür.

- Çocukluk ve adolesan yaş grubunda oluşan hipotiroidide;
 - ❖ büyüme geriliği,
 - ❖ halsizlik, yorgunluk,
 - ❖ soğuk intoleransı,
 - ❖ kabızlık,
 - ❖ cilt kuruluğu,
 - ❖ cansız saçlar,
 - ❖ özellikle spor aktivitelerindeki performansta azalma,
 - ❖ ders başarısında düşme görölmektedir.

- Kronik hipotiroidide;
 - ❖ diş ve kemik gelişiminde gecikme ,
 - ❖ büyüme hızında düşme ve kemik yaşı geriliği,
 - ❖ puberte bozuklukları görülebilir.
- Genellikle hastalarda pubertede gecikme beklenirken nadiren çocuklarda erken puberte gelişebilmektedir.
- Erken pubertenin artmış TSH'un FSH reseptörlerini aktive etmesi ile geliştiği düşünülmektedir

- Bu hastalarda gonadotropin düzeylerinde artış gözlenmez ve genellikle pubarş eşlik etmez.
- Kız çocuklarında meme gelişimi ve menarş oluşur, erkek çocuklarında serum testosteron düzeyinde artış olmaksızın büyümüş testis hacmi dikkat çekicidir.
- Hipotiroidili bazı çocuklarda kaslarda ödem nedeni ile kas güçsüzlüğü ve kaslarda psödohipertrofi (Kocher-Debre-Semelaigne sendromu) gelişebilir.

Tedavi

- Tüm hipotiroidili hastaların tedavisi L-T4 ile yapılır.
- Tedavinin hedefi normal büyümeyi, normal nörolojik ve pubertal gelişimi sağlamaktır.
- İlaç günde tek doz halinde uygulanmakta olup, sabah yemekten yarım saat önce verilmesi önerilmektedir.

- Çocuklarda primer hipotiroidi tedavi ve izleminde TSH değerleri referans değerlerinin alt yarısında, sT4 veya T4 değerleri referans değerlerinin üst yarısında tutulmaya çalışılmalıdır .

Hipotiroidi Tedavisi

YAŞ	Doz (mcg/kg/gün)
0-3 ay	10-15
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-18 yaş	2-3

- L-T4 oral yoldan tablet formunda verilmelidir.
- Oral kullanım mümkün değilse intravenöz yol kullanılabilir, iv yol kullanacaksa doz oral dozun %50-80'i olmalıdır.

- İlk kontrol ilk dozdan 1-2 hafta sonra ve TSH düzeyleri normale gelinceye dek 2 haftada bir, bundan sonra;
 - ❖ yaşamın ilk yılında 1-3 ayda bir,
 - ❖ 1- 3 yaşta 2-4 ayda bir,
 - ❖ >3 yaşta 3-6 ayda bir,
 - ❖ hormon düzeylerinde anormallik saptanırsa daha sık (4-6 haftada bir),
 - ❖ ilaç dozunda değişiklik yapıldığında 2 hafta sonra sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülmelidir.
- sT4 düzeyi 3-4 gün içinde, TSH düzeyi 2-4 hafta içinde normale döner.

Teşekkürler