

# Konjenital Hipotiroidizm Tedavisinde İzlemin Önemi

Tolga ÖZGEN \*, Nevzat ÇİZMECİ \*\*, Erdal ADAL \*\*\*, Hasan ÖNAL \*\*, Sevil SARIKAYA \*\*

## ÖZET

Konjenital hipotiroidizm tarama programları sayesinde erken tanınabilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Tedavi dozu ile ilgili rehberlerde yüksek doz önerileri yer alsa da bu tedavinin hipertiroidizm riski yarattığı için bu doza temkinli yaklaşan gruplarda vardır. Çalışmamızda hastanemize başvuran 40 konjenital hipotiroidizm tanısı almış hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş aldıkları ilaç dozları, tedavi sonrası hipertiroidizm görülme oranları araştırılmıştır. Hastaların ortalama tedavi başlangıç yaşının  $22.7 \pm 8.8$  gün, ortalama tedavi dozunun  $11,11 \pm 3,07$  mcg/kg/gün olduğu, 9 hastada hipertiroidizm laboratuvar ya da klinik bulgusu geliştiği gözlemlendi. Hipertiroidizm görülen hastaların sekizi yüksek doz levotiroksin tedavisi alıyordu. Sonuç olarak, hafif hipotiroidizm vakalarında düşük doz levotiroksin ( $6-9$  mcg/kg/gün) ile kısa sürede ötiroid durum sağlanabildiğinden hipertiroidizm riski nedeni ile yüksek doz yerine düşük dozlarda L-tiroksin tedavisi yeterli olmaktadır. Ancak, ağır hipotiroidizmlili hastalar normal bir nörolojik gelişim için yüksek doz ( $10-15$  mcg/kg/gün) L-tiroksin ile tedavi edilmelidirler. Ağır hipotiroidizm olsa bile yüksek doz tedavi ile iyatrojenik hipertiroidizm riski vardır. Her iki durumda da ister hafif ister ağır hipotiroidizm olsun, hastaların tedavilerini uygun dozda almasını sağlamak için çok yakın izlem gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** konjenital hipotiroidizm, levotiroksin dozu

## SUMMARY

Newborn screening for congenital hypothyroidism (CH) and early substitution treatment has eliminated mental retardation in children with CH. Although endocrinological guidelines consider high initial levothyroxine dose, there are some groups who prefer low dose initial therapy because of the iatrogenic hyperthyroidism risk of high dose initial therapy. In this study medical records of 40 children with CH were evaluated. Relation between levothyroxine doses and the frequency of iatrogenic hyperthyroidism were investigated. The patients are diagnosed as CH at the mean age of  $22.7 \pm 8.8$  day old and they are treated at a dose of  $11,11 \pm 3,07$  mcg/kg/day. Iatrogenic hyperthyroidism was detected in nine patients and 8/9 of these patients were treated with high initial dose levothyroxine therapy. In conclusion newborns who have not severe hypothyroidism may be treated by low initial dose. This dose will be enough to obtain normal thyroid functions tests quickly. But newborn with severe hypothyroidism must be treated with high dose levothyroxine therapy to prevent neuromotor retardation. It is very important that all newborns treated with levothyroxine must be follow-up frequently to achieve normal thyroid function tests and to prevent iatrogenic hyperthyroidism.

**Key words:** congenital hypothyroidism, levothyroxine dose

## GİRİŞ

Konjenital hipotiroidizm erken tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde değişik derecelerde nörolojik gelişim geriliğine yol açmaktadır <sup>(1)</sup>. Neonatal tarama programları sayesinde erken tanı almalarına ve erken tedavi başlanmasına rağmen % 10 kadar hastada ileri yaşlarda nöromotor gerilik gözlenmiştir <sup>(2)</sup>. Bu duruma düşük sosyoekonomik düzeyin ve başlangıçtaki ilaç dozunun düşük olması gerekçe gösterilmiştir <sup>(2)</sup>. Bazı çalışmalarda yüksek doz levo-

tiroksin alan hastalarda ( $10-15$  mcg/kg) tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinin 3 haftada normale döndüğü ve bu hastaların IQ değerlerinin iyi olduğu rapor edilmiştir <sup>(3)</sup>. Bununla beraber yüksek doz ile tedavi başlandığında iyatrojenik hipertiroidizm riski nedeni ile düşük doz ( $5-10$  mcg/kg) ile tedavi edilmesi gerektiğini, bu hastalarda yüksek ya da normal T4 değerlerine karşın serum TSH değerinin uzun süre yüksek kalabileceği, tedavideki ana takip kriterinin TSH'nın normal sınıra düşürülmesi olmaması gerektiği ve her hasta için bireysel doz ayarlaması gerektiğini bildiren raporlarda vardır <sup>(4)</sup>. Son olarak, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği konjenital hipotiroidizm tedavisinde başlangıç dozunun  $10-15$  mcg/kg/gün olması gerektiğini bildirmiştir <sup>(5)</sup>. Bu çalışmanın amacı takip ettiğimiz hastalarda levotiroksin dozu ve iyatrojenik hipertiroidizm arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Alındığı tarih:** 07.10.2009

**Kabul tarihi:** 10.12.2009

\* İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Uzm. Dr.

\*\* İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Uzm. Dr.

\*\*\* İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Doç. Dr.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009-Haziran 2009 tarihleri arasında hastanemizde konjenital hipotiroidizm tanısı almış ve levotiroksin tedavisi başlanan 40 hasta alındı. Prematüre doğum, annede tiroid hastalığı ya da tiroid ilacı kullanım öyküsü olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyalardan hastaların tanı yaşı (gün olarak), kontrol zamanlaması, levotiroksin dozu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum serbest tiroksin (sT4) ve TSH düzeyleri, hastalardaki hipotiroidizm semptomları not edildi. Hastaların TSH düzeyi 100 mIU/ml ve üzeri olup, sT4 değeri normalden düşük saptanan hastalar ağır hipotiroidizm olarak sınıflandırıldı. Diğer hastalar orta ve hafif hipotiroidizm olarak sınıflandırıldı. İyatrojenik hipertiroidizm tanı kriteri olarak sT4 değerinin 2,6 ng/dl üzerinde olması kullanıldı<sup>(6)</sup>. Çalışmada hastalarda tedavi sonrası iyatrojenik hipertiroidizm sıklığı, serum sT4, TSH düzeyleri ile levotiroksin dozu arasındaki korelasyon araştırıldı. Serum sT4 ve TSH düzeyleri Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda "Siemens Advia Centaur Immunassay" kitleri kullanılarak ölçüldü.

## İstatistik yöntemler

Tüm istatistikler SPSS 15.0 paket program kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak, parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Çalışmada ortalama yaşları 21.7±6.9 gün olan 24 erkek ve ortalama yaşları 24.3±11.0 gün olan 16 kız bebeğin sonuçları değerlendirildi. Tüm grup incelen-

diğinde ortalama tedavi başlangıç yaşının 22.7±8.8 gün, ortalama tedavi dozunun 11.11±3.07 mcg/kg/gün olduğu, 9 hastada hipertiroidizm laboratuvar ya da klinik bulgusu geliştiği gözlemlendi. Hipertiroidizm görülen hastaların sekizi yüksek doz (10-15 mcg/kg/gün) levotiroksin tedavisi alıyordu. Hastaların ortalama kontrole gelme süresi 15.7±6.5 gün olarak tespit edildi. Hafif ve orta derecede hipotiroidizm tanısı alan hastaların hiçbirisi yüksek doz tedavi almıyordu. Düşük doz ile tedavi edilen bu grupta yalnız bir hastada iyatrojenik hipertiroidizm görüldü. Bu hastaların TSH düzeyleri ortalama 18 gün sonra tamamen normal sınıra dönmüştü (Tablo 1).

Çalışma grubu içerisinde 24 hastada ağır, 16 hastada orta ve hafif hipotiroidizm mevcuttu. Alt grupların klinik ve laboratuvar özellikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 1). Levotiroksin başlangıç dozu ile tedavi sonrası sT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (Şekil 1). Ağır hipotiroidizm olan ve yüksek doz tedavi başlanan grupta kontrol sonrası 9 hastanın levotiroksin tedavi dozu azaltıldı. Hipertiroidizm

**Tablo 1. Alt grupların klinik ve laboratuvar özellikleri.**

|                                         | Ağır hipotiroidizm | Hafif ve orta hipotiroidizm | p      |
|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------|
| Tanı yaşı (gün)                         | 22.8±8.9*          | 22.6±8.8*                   | 0,967  |
| Kız/erkek                               | 13/11              | 3/13                        | 0,047  |
| Tedavi öncesi sT4 (ng/dl)               | 0.66±0.24*         | 1.02±0.24*                  | <0,001 |
| Tedavi öncesi TSH (mIU/ml)              | 116.74±36.56*      | 31.86±16.53*                | <0,001 |
| Levtiroksin dozu (mcg/kg/gün)           | 13.1±2.1*          | 8.3±1.9*                    | <0,001 |
| Kontrol süresi (gün)                    | 14.1±4.3*          | 18.1±7.5*                   | 0,095  |
| Tedavi sonrası ilk kontrol sT4 (ng/dl)  | 2.50±0.92*         | 1.56±0.48*                  | <0,001 |
| Tedavi sonrası ilk kontrol TSH (mIU/ml) | 4.89±10.62*        | 2.05±3.87*                  | 0,633  |

sT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid uyarıcı hormon

\* Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur.

klirik semptomları yalnız bir hastada görüldü. Bu hastada sT4 değeri 3,55 ng/dL'ye kadar yükselmiş olduğu, hastada taşikardi, uyumama ve gaita sayısının 15/gün olduğu gözlemlendi. Bu hastanın tedavisine üç gün ara verildikten sonra doz azaltılarak tedaviye devam edildi ve hipertiroidizm klinik bulguları bir hafta içerisinde düzeldi. Ağır hipotiroidizmi olan hastaların dördünde ilk kontrol sırasında sT4 düzeyi normal ya da normalin üzerine çıkmış olmasına karşın TSH yüksekliği devam ediyordu, diğer grupta TSH değerlerinin tamamı normale dönmüştü. Bu dört hastanın sT4 düzeyleri yüksek olduğundan tedavi dozu artırılmadan takiplerine devam edildi ve bir sonraki kontrollerinde TSH değerlerinin normale dönmüş olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Hipotiroidizm tedavisinde yapılan çalışmalar yüksek doz tedavi ile tiroid fonksiyon testlerinin daha çabuk normale ulaştığını ve bu hastalarda ileri dönemlerde nörolojik gelişimlerinin daha iyi olduğunu göstermektedir <sup>(7-9)</sup>. Bununla beraber yüksek doz tedavi ile hipertiroidizm riski olduğu ve erken dönemde hipertiroidizme maruz kalındığında değişik nörogelişimsel ve davranışsal sorunlar ortaya çıktığı da rapor edilmiştir <sup>(10)</sup>. Bu nedenle hastaların tedavi başlangıç dozları ile ilgili tartışma hâlâ devam etmektedir. Mathai ve ark. tedavi dozunun etiyojolojiye göre ayarlanmasını önermişlerdir. Bu çalışmada dishormonogenez saptanan hastalarda 10 mcg/kg, ektoptik tiroid dokusu olanlara 12 mcg/kg ve agenezi saptanan hastalara 15 mcg/kg dozunda tedavi başlanmış olduğu ve sık kontroller ile kısa sürede hastalarda belirgin hipertiroidizm gelişmeden ötiroid durumu sağladığı rapor edilmiştir <sup>(11)</sup>. Çalışmamızda 9/40 oranında hipertiroidizm geliştiği görüldü. Hipertiroidizme giriş nedeninin hastaların istenilen sıklıkta kontrole gelmemesi olduğu görüldü. Diğer tartışma konusu da hastaların tedavi başlangıç yaşıdır. Yapılan çalışmalarda tedavinin en geç 15 gün içerisinde başlanması gerektiği vurgulanmaktadır <sup>(12,13)</sup>. Türkiye'de neonatal hipotiroidizm tarama programı Aralık 2007 tarihinde başlamıştır. Geçen süre içerisinde çok iyi gelişmeler yaşanmasına rağmen, yaptığımız çalışmada halen tanı yaşı ve tedavi başlanma sürecinin 15 günün altına düşmediği görülmüştür. Tarama programı öncesi yenidoğan döneminde tanı alan hastaların yalnızca % 10 oranında olduğu düşünüldüğünde elde edilen sonuç (tanı yaşının ortalama 22,7 gün olması) oldukça olumludur ancak ideal düzeye halen ulaşamamıştır.

Sonuç olarak, hipotiroidizm tanısı almış hastaların en kısa sürede ötiroid duruma getirilmeleri, nöromotor gelişimleri için gereklidir. Ancak, tedavi yapılırken eksik ya da gereksiz yere fazla doz ile tedaviden kaçınılmalıdır. Avrupa pediatrik endokrinoloji topluluğunun önerdiği 10-15 mcg/kg/gün'lük yüksek doz levotiroksin tedavisi ağır hipotiroidizm vakaları için olduğu unutulmamalıdır. Yalnızca TSH yüksekliği ile giden hafif hipotiroidizimli hastalarda çalışmamızda verildiği gibi düşük doz (6-9 mcg/kg/gün) tedavi yeterli olmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda konjenital hipotiroidizm tedavisinde izlemin ne kadar önemli olduğu bir kez daha ortaya çıkmıştır. Son olarak gerek ağır gerek hafif hipotiroidizm vakası olsun, hastaların uygun dozda L-tiroksin tedavisi alabilmeleri için ilk 1 ay için 15 günde bir) sT4 ve TSH takibi yapılmasını önermekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21:CD006972.
2. Grüters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(3):69-382.
3. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004; 144:747-52.
4. Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:514-20.
5. Working group on neonatal screening of the European Society of Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1999; 52:49-52.
6. Bas F and Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. In Günöz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatrik endokrinoloji*. Kalkan matbaacılık Ankara 2003: 747-807.
7. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989; 83:785-9.
8. Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:45-52.
9. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147:775-80.
10. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114:63-8.
11. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, Hofman P. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:142-7.
12. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1988; 24:6-8.
13. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991; 118:850-7.