

TİROİT HORMONOGENEZİ VE KONGENİTAL ATİROİDİK HİPOTROİDİ

Ö Z E T

Çok erken semptom veren ve yapılan tetkikler sonucu kongenital atroidik hipotroidi teşhisi konulan iki vaka takdim edildi ve kısaca oldukça yeni bir konu olan tiroid hormonogenezine değinildi.

Dr. Yıldız TÜMERDEM*

Tiroit bezi embrional hayatta 3 cü ve 4 cü aylarda kendi T.S.H. etkisi ile kendi tiroit hormonlarını metabolize edebilir¹.

Tiroit hormon organizmada en fazla iodye ihtiva eden bir maddedir. Bu nedenle tiroit hormonu sentezi ile iodye metabolizması arasında sıkı bir ilişki vardır^{2, 3, 4}.

İodye inorganik tuzlar, yani (I⁻) iodyürler halinde organizmaya girer. Başlıca giriş kapısı gastrointestinal kanaldır. Az miktarda iodye solunum ve deri yoluyla da organizmaya girer.

Dolaşıma giren bu inorganik iodye büyük bir kısmı tiroit bezi tarafından tutulur. Bu olay T.S.H. tarafından hızlandırılır. Perklorat ve tiyosyanatlar, lahana ve

turp gibi guatrojenik maddeler inorganik iodye tiroit bezi tarafından tutulmasını engeller^{5, 6}. Tiroit bezinde iodye plazmaya göre 20 defa daha konsantredir.

Tiroit bezi tarafından yakalanan inorganik iodye peroksidaz enzimi etkisi ile okside edilecek, organik iodye (I₂) haline geçecektir. Bu hale geldikten sonra ancak tiroit hormonu sentezinde kullanılabilir. İnorganik iodye hiç bir zaman triozinle birleşik tiroit hormonu sentezinde kullanılamaz².

Bundan sonra organik iodye triozinle birleşerek mono-iodotrozin ve diiodo-trozin haline geldikleri ve bu safhada T.S.H. etkisi ile hızlandığı bilinmektedir. Bu dönemde thiorea grubu birleşikler olayı inhibe ederler⁶.

(*) Doç. Dr. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti.

Monoidotrozin ve diiodotrozin bir globlinle birleşerek TROGLOB-LİN denen, kolloidin esası olan bir kompleks birleşik haline gelir. Coupling enzim (çiftleştirici enzim) etkisi ile kolloid içinde tiroitin aktif hormonları olan triiodontronin (T^3) ve tetraidotronin (T_4), (yeni adı ile troksin), bu kompleksten meydana gelir^{4, 6}. Değişik görüşler olmakla beraber aktif hormon meydana gelirken bir monoidotrozin ile diiodotrozin molekülünün, triiodotronini ve ikidiiodotrozin molekülünün troksini yaptığı fikri kuvvetlidir^{6, 7}.

Trogloblin normalde 660 000 molekül ağırlığında, yani oldukça büyük moleküllü bir birleşiktir. Bu bileşik bezin follikülleri içinde kolloid halde bulunur. Lüzumlu halde kullanılmak üzere kapiller sisteme geçebilmek için mutlaka PROTEOLİTİK enzim olan PROTEAZ enzimi tarafından parçalanır. Böylece serbest kalan T_3 ve T_4 kana geçer ve serumda, serum proteinlerinin kendileri ile ilgili olan albumin ve globlin fraksiyonlarına bağlı olarak dolaşırlar⁸.

Trogloblinlerin parçalanma ürünlerinden olan monoiidotrozin ve diiodotrozin biyolojik olarak aktif değildirler. DEİODİNAZ enzimi etkisi ile iod ve trozine parçalanırlar^{7, 8, 9}.

Açığa çıkan iod yine tiroit hormonları sentezinde kullanılmak üzere tiroit bezi yapısı içinde yeniden kullanılır. Bu siklus halinde devam eder. Kana geçen T_3 ve

T_4 kan proteinleri ile taşınır. Periferde görevlerini yaptıktan sonra serbest kalan iodonun bir kısmı yine tiroit bezi tarafından tutulur. Az bir kısmı da idrarla atılır^{6, 8, 9, 10}.

Metabolizmasına kısaca değinilen tiroit hormon sentezinde bozukluk «Kongenital Hipotroidi» adı verilen klinik ve biokimyasal tablonun etiyolojik nedenleri arasındadır.

Kongenita (Hipotiroidinin (Kongenital Kretinizm) daha değişik ve bilinen nedenleri de vardır.

Çizelge 1: de bu nedenler toplu şekilde gösterilmiştir:

1. Tiroit bezinin agenezi, hipoplazisi, ektopisi (örneğin, dil altında)

2. Anneye gebelikten verilen radioaktif iod.

3. Oto immun hastalık (placentaldan çocuğa geçiş)

4. Gelişmede embrional bir defekt.

II — Tiroit hormonunun sentezindeki defekt (Non endemik guatr ile kretinizm)

A — 1. İodu yakalama defekti.

2. İodürün serbest ioda değişememesi.

3. Monoiodo ve diiodotrozin moleküllerinin birbiri ile birleşerek troksin ve triiodotrozin molekülünü teşkil edememesi (Coupling enzim defekti).

4. Deiodinaz enzimi defekti (iodun serbest hale geçememesi)

5. Anormal yapıda iodoproteinlerin sekresyonu (hormonal aktivitesi olmayan bir maddenin aşırı ifrazı)

B — Gebelik esnasında ilaç alımı:

Kongenital hipotroidilerin meydana gelişinde, anatomik agenezi veya disgenezi ve eksojen iod noksanlığı yanında hormon sentezi bozukluklarının da sorumlu olduğu radioaktif iod, kromatografik analiz, elektroforetik ve immuno-lojik metotlarla troit fonksiyonunun incelenmesi sonucunda ortaya çıkarılmıştır¹¹.

Kongenital hipotroidi kızlarda erkeklere nazaran 3 misli daha sık görülür. Klasik semptomlar ancak 3 aylıktan sonra ortaya çıkar. Teşhis için yeterli semptomun erken görülmesi nedeniyle doğumda tanınması oldukça nadirdir¹²⁻¹³. Burada, erkenden yeterli semptom veren ve labratuar bulgularına dayanarak, İnfantil Atroidik Hipotroidizm teşhisi konulan 2 vak'a takdim edilmiştir.

Vak'a: 1 H.S. 25 günlük kız çocuğu.

19.12.1973 tarihinde devamlı uyuklaması, mama alamama şikayetleri ile hastahaneye yatırıldı. Hikayesinden normal bir doğumla hastahane doğduğu, doğduğundan beri meme emmediği, dilinin büyük ve dışarda olduğu, devamlı uyuduğu, ağırlarken sesinin kalın olduğu ve zaman zaman morardığı öğrenildi. Ailenin 3 cü çocuğu olan hastamızın annesinde gebelik-

ten önce troidektomi yapılmış. Operasyona ait skatris yeri ve yenden büyüyen, lobule troit bezi hipertrofisi mevcut (Ötiroidik guatr).

Anne gebelik esnasında hiç tedavi görmemiş.

Fizik muayenede müsbet bulgular şöyle özetlenebilir :

Ağırlık : 3.800 gr. Boy: 49,5 cm. Nabız, bradikardik.

Hipoaktif devamlı uyku halinde. Cilt kaba ve kuru. Apneik episodlar mevcut. Solunum güçlüğü var. Göz kapakları ödemli ve kapalı duruyor. Alın kırışık, kaba bir yüz görünümü dikkati çekiyor. Saçlar alına uzanmış, siyah uzun ve ince. Burun kökü çökük, dil büyük, devamlı dışarda. Bu nedenle emme ve soluk almada güçlük çekiyor.

Bebek az ağlıyor. Ağlarken ses kısık ve kalın. Boyun kısa, kalın ve cilt kıvrımlı. Karın bombe. Umbilikal hernia aşikar.

Hastada leksatife cevap vermeyen inatçı konstipasyon var. Ekstremiteler kısa, el ve ayak üstleri hafif ödemli (Resim: 1).

Labratuar Bulguları :

Mevcut olanaklardan yararlanarak aşağıdaki labratuar çalışmaları yapıldı:

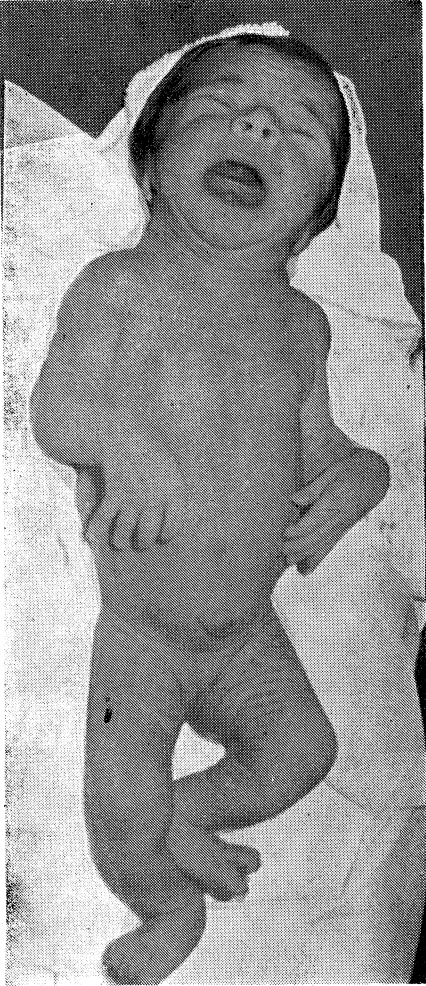
I 131 uptake çalışmasında I 131 fiksasyon sıfır bulundu.

PBI % 2-8 mikrogram (N: % 4-8 mg.)

Kolesterol % 360 mg. (N: % 250 mg.)

Ca : % 11.5 mg.

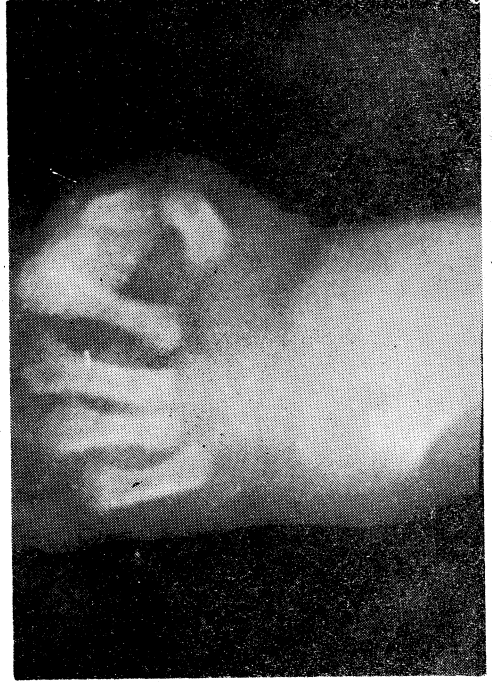
P : % 4 mg.



Resim : 1

Alkalen fosfataz: 4 Bodansky ünitesi. Kan proteinleri: Total % 5.5 g. alb. ve globlin değerleri normaldi. Hb % 70 g. Periferik yaymada normokrom normositer bir görünüm ve lenfosit hakimiyeti vardı. Hastanın çekilen ön arka

vertebra grafisinde vertebralar arasında hafif derecede relatif bir genişleme mevcuttu. Yan grafide aşikar bulgulara rastlanmadı. El bilek ve diz grafisinde kemik yaşı fetal hayata uyuyordu. Resim: 2



Resim : 2 25 günlük kız çocuğu kemik yaşı fetal hayata uyuyor.

el bilek grafisi. Telede: Kalb normal görünümde idi. EKG: de voltaj düşüklüğü dışında patolojik bir bulgu yoktu. Hastaya 3 gün süre ile 12.5 mg. Tyranon ile tedaviye başlandı. Müteakiben 25 mg. ve doz arttırılıp 50 mg. a çıkarılarak taburcu edildi. Bir ay ara ile iki kez yapılan kontrolden ikincisinde; hastanın tipik kaba yüz görünümü, ses kalınlığı, dil büyüklüğü, umbilikal herni ve cilt kuruluğu kaybolmuştu. Nabız dakikada 100, TA: 90/60 mm. Hg

Ağırlık: 4.350 gr. Boy: 55 cm. idi. Tedaviye 75 mg. tyranonla devam edilerek 4 hafta sonra kontrole çağrıldı.



Resim : 3 — Vakanın 2 aylık tedavisinden sonraki görünümü

Vak'a: 2: 2.5 yaşında kız çocuğu. Göbeğindeki fıtık, büyüme, konuşamama, yürüyememe, öksürük şikayetleri ile müracaatla yatırıldı.

Hikayesinden doğduğundan beri çok uyuduğu, ağlarken morardığı ve sesinin kalın olduğu, dilinin büyük olup iyi meme emmediği, göbek fıtığının doğuştan olduğu ve yeni doğduğu zaman sarardığı, alnını jilette çizerek tedavi ettikleri, akranlarına göre büyüyemediği-konuşamadığı, oturamadığı, yürüyemediği, göbek fıtığının gittikçe büyüdüğü, pek çok hocadan muska aldığı, hiç Dr. a gitmediği, ilk müracaatı olduğu öğrenildi. Anne gebelik esnasın-

da, hiç ilâc almadığını ifade ediyor. Troit bezi bozukluğuna ait bir bulgu yoktu.

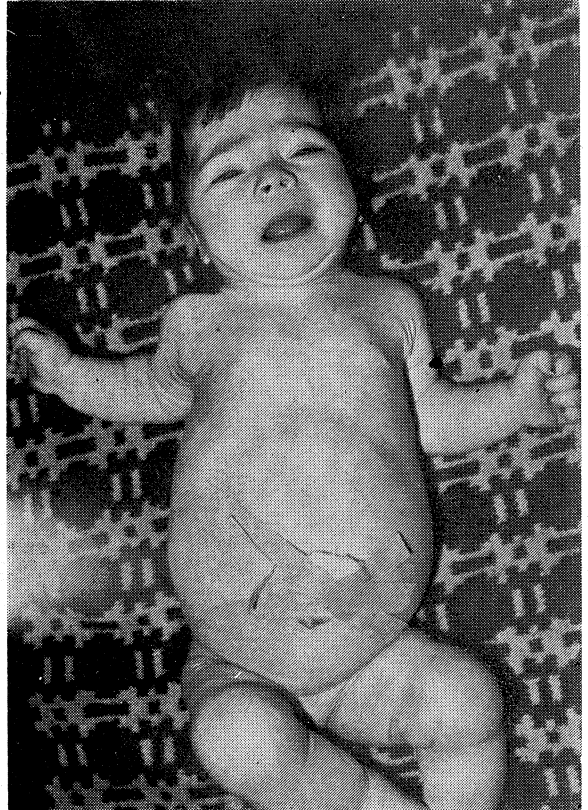
Fizik muayenede:

Gelişme çok geri. Apatik, çevre ile ilgili değil.

Ağırlık: 10 kg. Boy: 70 cm.

N: 170/dk. TA: 70/40 mm Hg. A: 39.5° C idi.

Boyun kısa, kıvrımlı, cilt kuru, kaba, yüz kaba görünümde. Saçlar kuru ve koyu, alna uzanıyor. Burun kökü çökük, dil büyük ve dışarda, ağlarken morarıyor. Akciğerinde yaygın krepitan raller alınıyor. Karın bombe. Umbikal hernie mevcuttu. Hepatosplenomegali vardı. Ekstremiteler kısa ve künttü. Resim: 4



Resim : 4

Labratuvar bulguları: I^{131} uptake çalışmasında fiksasyon sıfırdı. PBI: % 2-3 mikrogram (N: 3,8 — mikrogram) Kol esterol: 390 % mg. (N: 250 mg.) Kan kalisyumu: % 11 mg. Alkalen fosfataz: % 5 Bodensky ünitesi, Hb : % 65, N, Normositer bir anemi mevcuttu.

Hastanın çekilen el bilek grafisinde kemik yaşı yeni doğan yaşına uyuyordu (Resim: 5).



Resim : 5 — 2.5 yaşında kız çocuğu Kemik yaşı yeni doğan yaşına uyuyor

Talebe kalbde hafif büyüme akciğerlerde bronkopnömonik, konsalidasyon görünümü mevcuttu. Tedaviye 25 mg. tranon ile başlandı. Ayrıca gerekli antibiotikler tedaviye ilâve edildi. Genel durumu gittikçe bozulan hastaya O_2 verildi. Kalb yetmezliği vardı. Digtallendi fakat tedaviye cevap alınamadı, exitus oldu.

TARTIŞMA

Tiroit hormonunun yetmezliği sonucu meydana gelen kongenital hipotroidlerin hormon sentezi bozuklukları ile ilişkisi yeni bir konudur. Hormonogenezin değişik kısımlarındaki bozukluklar kesinlikle bilinmekle beraber bunların tam izahı bu gün için kabil değildir¹¹.

Hipotroidide kemik gelişmesindeki gerilik bütün yazarlar tarafından kabul edilmiş ve hastalığın semptomları arasına girmiştir. Kemik gelişmesindeki bu gerilik kemik çekirdeklerinin ve uzun kemik boylarının geriliği şeklinde olup çocukta boy kısalığına sebep olur. Nitekim kongenital hipotroidi cücelik nedenleri arasındadır^{15, 14}.

Takdim edilen vak'aların çekilen elbilek ve diz grafilerinde de kemik çekirdekleri, takuim yaşına uygun olarak gelişmemiş, geri kalmıştır. Vak'alarımızdan 2.5 yaşındaki kız çocuğunun boyu dokuz aylık kız çocuğunun boyuna uymakta, kemik yaşı ise yeni doğan yaşındakine benzemekte idi.

Yapabildiğimiz çalışmalarda mevcut kongenital hipotroidi vak'alarından yalnızca ikisinde I^{131} uptake çalışması yapılabilmiş ve fiksasyon sıfır bulunmuştur. Klinik olarak her iki vak'ada da bulgular doğuştan mevcut idi. Doğuştan bulguların bu kadar belirli olması nadirdir ve kongenital hipotroidi teşhisi genellikle 3 ay hatta 6 aydan sonra yani bulguların

ortaya çıkmasından sonra konulabilir^{12, 13}.

Kongenital hipotroidinin kız çocuklarında, erkek çocuklara göre 3 misli daha sık görülmüştür^{12, 13}. Nedeni bilinmemektedir. Takdim edilen 2 vak'amız da kız çocuğu idi. Vak'alarımızda kolesterol seviyesinin normal diğerlerden yük-

sek bulunması literatüre uymaktadır^{12, 13, 16}. Vak'anın takibi yönünden bu bulgu değerlendirildi. Vak'alarımızdan birindeki EKG de voltaj düşüklüğü tipik olmakla beraber hastalığa uyuyordu. Her iki vak'ada önemli bir bulgu olan PBI seviyesi normalden düşük değerlerde idi.

SUMMARY

Two cases of congenital athyretic hypothyroidism which are diagnosed very early by the clinical manifestations and labora-

tory data and have been presented having summarised the different phases of hormonogenesis.

KAYNAKLAR

1. Maskar, U.: Embriyoloji Ders Kitabı, Adnan Kitabevi - İstanbul 1948
2. Berson, E.A.: Pathways of iodine metabolism. AJM XX/5 653, 1956
3. Grose, J.: Identification of 3, 5, 3 L-Triiodo thyronine in human plasma. Lancet. 1: 439-441, 1952
4. Pitt - Hivers, R.: Biosynthesis of thyroid hormones, Brit, med Bulletin 16/2, 118, 1960
5. Mitchell, M.L., O'Rouffke M. E.: Response of thyroid gland to thiccyanate and thyrotropin, J. Clin. Endocr. and Mets 20/1, 47, 1960
6. Williams. R.H. (ed.): Texts book of Endocrinology, 4 th ed. Philadelphia, 113-120 W. B. Saunders Company. 1968
7. Mac Lagan, N.F.: The deiodination of thyroid hormones in vitro. Ciba Found. Coll. On Endocr., J. and A. Churchill, London. 190, 1957
8. Tata, J.R.: Transport of thyroid hormones, Brit Med. Bulletin, 1612, 142, 1960
9. Leading article: Metabolism of iodothyronines. Lancet, 6943, 611, 1956
10. Stanbury. J.B., et al.: The metabolism of iodothyronines, J. Clin. End. 16: 735, 1956
11. Andersen, I.: Changes of the spine in children with myxedema Acta paediat. (Uppsala) 44 supp. 103, P: 102, 1955

11. Tümay, S.B. Bilger, M., Hatemi, N. Hypothyroidism due to abnormalities of hormone synthesis, Haseki Tıp Bülteni 1: 3, 1972
12. Nelson, W. E., Vaughan, C.V., Mc Kay., J.N.: Textbook of Pediatrics. Congenital Hypothyroidism 6th Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia London-Toronto 1969 P: 1190
13. Cretinism, in newborn. Ped. Clin. of north america, Nov 13: 1050-1054, 1966
14. Holt, L.E. Jr., McIntosh, R., Barnett, H.L.: Pediatrics, Thirteenth Ed 9: 27, 1962
15. Özgür, S., Tanelli, B.: Konjenital Hipotroidilerde kemik yaşlarının izlenmesi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mecmuası, 3, 331-334, 1968
16. Torunoğlu, M.: İnceleme fizyoloji ve fizyopatoloji ders kitabı, ilk baskı, Atatürk Üniversitesi Basımevi - Erzurum, 1972, S: 617