



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ ADI

**YYBÜ' NDE YATAN HASTALARDA TROİD FONKSİYON TESTLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Kübra Boydağ Güvenç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra Deniz Papatya ÇAKIR

Doç. Dr. Özgül Salihoğlu

İSTANBUL-2017



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ ADI

YYBÜNDE YATAN HASTALARDA TROİD FONKSİYON TESTLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Kübra Boydağ Güvenç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra Deniz Papatya ÇAKIR

Doç. Dr. Özgül Salihoğlu

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm, Sayın Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Esra ŞEVKETOĞLU'na ve Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na,

Meslek hayatımda karşılaştığım zorluklarda hep yanımda olan, varlığını her an yanımda hissedeceğim, aynı zamanda tez hocalarım Doç. Dr. Esra Deniz Papatya Çakır'a ve Doç. Dr. Özgül Salihoğlu'na,

Asistanlık dönemim boyunca her zaman yanımda hissettiğim bilgi beceri ve tecrübelerini kendime örnek edindiğim, Uzm. Dr. Zerrin Önal'a,

Bu hastaneye adım attığım ilk günden itibaren hep yanımda olan başasistan ve uzmanlarıma, birlikte nöbet tuttuğum asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesini bir okuldan aile ortamına dönüştüren hep yanımda olan ve yanımda olacaklarını bildiğim, kız kardeşlerim; Uzm. Dr. Duygu Tunçel, Dr. Gizem Boz, Dr. Tuğçe Yasak ve Dr. Merve Yatmazoğlu'na,

Çalışmam boyunca yanımda olan ve tüm asistanlık sürecimde bana destek veren hayat arkadaşım Serdar Sezgin Güvenç'e,

Her şeyi borçlu olduğum ve gurur duyduğum annem, babam ve kardeşlerime, kısaca bu süreç boyunca hep yanımda olan ismini sayamadığım herkese teşekkürler.

Dr. Kübra Boydağ Güvenç

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 EMBRİYOLOJİ	2
2.2 TİROİD BEZİ GELİŞİMİNDE GENETİK MEKANİZMALARIN ROLÜ	3
2.3 HİPOTALAMİK- HİPOFİZ-TİROİD AKSI (HPT)	5
2.4 TİROİD HORMON SENTEZ BASAMAKLARI	7
2.5 TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ VE TAŞINMASI	9
2.6 ANNE VE FETUS ARASINDAKİ TİROİD HORMONU İLİŞKİLERİ	10
2.7 GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI	15
2.7.1 Gebelikte hipertiroidi	16
2.7.2 Gebelikte hipotiroidi	17
2.8 YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI	19
2.9 TİROİD SİSTEMİNİN EKSTRAUTERİN YAŞAMA ADAPTASYONU	19
2.10 KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM NEDENLERİ	22
2.10.1 KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	29
2.10.2 PRİMER HİPOTİROİDİ	29
2.10.3 TİROİD DİSGENEZİSİ	29
2.10.4 DİSHORMONOGENEZİS	29
2.10.5 SEKONDER HİPOTİROİDİZM	30
2.10.6 TİROİD HORMON DİRENCİ	30
2.10.7 GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI	31
2.10.7.1 İYOT EKSİKLİĞİ VE/VEYA FAZLALIĞI	31
2.10.7.2 FETAL İYOT EKSİKLİĞİ:	31
2.10.7.3 NEONATAL İYOT EKSİKLİĞİ:	32
2.10.7.4 MATERNAL İLAÇ KULLANIMI	32
2.10.7.5 MATERNAL TSH RESEPTÖR ANTİKORLARI	32
2.10.7.6 GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ	32
2.10.7.7 GEÇİCİ HİPERTİROTIROPİNEMİ	34
2.10.7.8 DÜŞÜK T3 SENDROMU	35
2.10.7.9 BAĞLAYICI PROTEİN BOZUKLUKLARI	35
2.10.7.10 TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU “NONTYROIDAL DİSEASE” (NTD)	35
2.11 KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	69
7.KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR

TG	: TİROGLOBULİN
T4	: TİROKSİN
HNF-3	: HEPATOSİT NÜKLEER FAKTÖR-3
HOX-A3	: HOMEBOX A3
HOX-B3	: HOMEBOX B3
TPO	: TİROİD PEROKSİDAZ
TTF-1	: TİROİD TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 1
TTF-2	: TİROİD TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 2
PAX-8	: PAİRED BOX GENE 8
TFH	: TİROİD FOLİKÜL HÜCRESİ
SHH	: SONİC HEDGEHOG
FGF	: FİBROBLAST GROWTH FAKTOR
NIS	: SODİUM İODİDE SYMPORTER
DUOX2	: NEW DUAL OXİDASE2
DEHAL	: İODOTROZİN DEHALOJENAZI GENİ
TRH	: TİROTROPİN SALGILATICI HORMON
TSH	: TİROİD UYARICI HORMON
H2O2	: HİDROJEN PEROKSİT
TBPA	: TİROKSİN BAĞLAYICI PREALBÜMİN
MDI-III: TİP-3	: MONODEİYODİNAZ
MDI-II: TİP-2	: MONODEİYODİNAZ
RT3	: REVERSE TRİİYODOTİRONİNE
TRAK	: TSH RESEPTÖR ANTİKOR
IUBG	: İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ
DDA	: DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI
PTU	: PROPİLTİOURASİL
L-T4	: LEVOTİROKSİN
NTD	: NONTHYROİDAL DİSEASE
YYBB	: YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ
TFT	: TROİD FONKSİYON TESTLERİ
ÖHS	: ÖTROİD HASTA SENDROMU

TABLO DİZİNİ

- TABLO 1** : Tiroid disgenezisi ve malformasyonlar
- TABLO 2** : Konjenital hipotiroidi nedenleri.
- TABLO 3** : Tiroid hormon üretim ve etkinliğinde bozukluğa yol açan doğuştan anomaliler
- TABLO 4** : Konjenital hipotroidili bebeklerde klinik
- TABLO 5** : Konjenital hipotroidi klinik bulgularının görülme zamanına göre dağılımı
- TABLO 6** : Konjenital hipotroidi tedavi takibi
- TABLO 7** : Hastaların ortalama doğum ağırlığı baş çevresi boy laktik asit ve snappe değerleri
- TABLO 8** : Hastaların ortalama yatış ve solunum desteği süreleri
- TABLO 9** : Hastaların tetkik öncesinde klinik durumları
- TABLO 10** : Hastaların örnek alınma zamanlarına göre ortalama sT4 ve TSH düzeyleri
- TABLO 11** : Tüm hastaların ortalama örnek alınma zamanları
- TABLO 12** : Hastaların LGA SGA ve AGA gruplamasına göre sT4 ve TSH değerleri
- TABLO 13** : Tüm hastalarda preterm ve term bebeklerin sT4 ve TSH değerlerinin karşılaştırması
- TABLO 14** : Tüm hastalarda APGAR skoru
- TABLO 15** : Tüm hastalarda 1. dakika APGAR skoruna göre sT4 ve TSH karşılaştırması
- TABLO 16** : Tüm hastalarda 5. dakika APGAR skoruna göre sT4 ve TSH karşılaştırması
- TABLO 17** : Tüm hastalarda gebelik haftası ve doğum ağırlıklarına göre destek solunum tedavisi karşılaştırması
- TABLO 18** : Tüm hastalarda destek solunum tedavisi alan ve almayan grupta sT4 ve TSH karşılaştırması
- TABLO 19** : Tüm hastalarda fototerapi sınırında olan ve olmayan grubun sT4 ve TSH değerlerinin karşılaştırması
- TABLO 20** : Tüm hastalarda bilirubin seviyeleri ile sT4 ve TSH ilişkisi
- TABLO 21** : Tüm hastaların vazopresör alıp almamasına göre sT4 ve TSH karşılaştırması
- TABLO 22** : Tüm hastaların neonatal sepsis varlığına göre sT4 ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması
- TABLO 23** : ÖHS düşünülen hastalar ile diğer hastaların cinsiyet, doğum şekli, annede

kronik hastalık varlığı, konjenital anomali varlığına göre karşılaştırılması

TABLO 24 : ÖHS olan hastaların gebelik haftalarına göre sınıflandırılması

TABLO 25 : ÖHS olan ve olmayan hastaların yaşamlarının 7. gününde, 8-15. günlerde 16-30. gün, 30 günden sonra bakılan sT4 ve TSH düzeylerinin karşılaştırması

TABLO 26 : ÖHS olan ve olmayan hastaların antropometrik ölçülerinin ve APGAR skorlarının karşılaştırılması

TABLO 27 : ÖHS olan ve olmayan hastaların mekanik ventilatör, nazal CPAP, serbest oksijen desteği (hava-oksijen karıştırıcı kullanılarak) ve SNAPP değerlerine göre karşılaştırılması

TABLO 28 : ÖHS olan hastaların tetkik günü destek solunum tedavisi uygulamasının karşılaştırması

TABLO 29 : ÖHS olan ve olmayan grupta fototerapi sınırı, tetkik öncesi vazopresör kullanım sıklığı, tetkik öncesi transfüzyon sıklığı, hipotansiyon sıklığı ve exitus oranı karşılaştırması

TABLO 30 : ÖHS olan ve olmayan grupta laktik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, CRP, total parenteral beslenme süreleri ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

TABLO 31 : ÖHS olan ve olmayan grupta neonatal sepsisin karşılaştırması

ŞEKİL DİZİNİ

- ŞEKİL 1** : Tiroid fonksiyonlarının kontrolü
- ŞEKİL 2** : Tiroid hormonlarının sentez ve salınımı
- ŞEKİL 3** : Tiroid hormon metabolizması
- ŞEKİL 4** : Fetüste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda plasenta
- ŞEKİL 5** : Tiroid hormonun kaynağına göre nörolojik gelişim fazları
- ŞEKİL 6** : Doğum sonrası TSH' nın değişimi
- ŞEKİL 7** : Konjenital hipotiroidi fonksiyonel sınıflaması
- ŞEKİL 8** : Hastaların tanıları
- ŞEKİL 9** : Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı

ÖZET

GİRİŞ

Tiroid hormonları gebelik ve doğum sonrası beynin normal gelişimi için gereklidir. Serum tiroksin seviyeleri (T4) ve triiodotironin (T3) doğumdan sonra belirgin bir şekilde artmaktadır ve yenidoğanın somatik olgunlaşması ve gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarında eksiklik, sadece büyüme ve gelişmeyi etkilemekle kalmaz aynı zamanda beyin hasarı nedeniyle geri dönüşümsüz zeka geriliği ile sonuçlanır.

AMAÇ

Yoğun bakım hastalarında, mevcut hastalıklara, stres ve ilaçlara bağlı endokrin bozukluklar tespit edilebilir. Özellikle prematüre (gebelik haftası <37) bebeklerde tiroid aksının immatüritesi, maternal ve fetal ilaçlar ve prematüriteye bağlı morbiditeler nedeniyle tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk görülme oranı yüksektir. Çalışmamızdaki amaç, prematüre bebeklerdeki tiroid fonksiyonlarını incelemek, hasta ve sağlıklı prematüreler ve zamanında doğan term (37-42 gebelik haftasında doğan bebekler) bebekleri tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırmak, ötroid hasta sendromu (ÖHS) sıklığını, etyolojisini, belirlemek ve yenidoğan döneminde, özellikle yaşamın ilk haftası içinde tiroid hormon taramasının önemini bir kez daha vurgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2014-2015 yılları arasında yatarak takip edilen 0-1 ay (0-27 gün) arasındaki hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 for Windows paket programında analiz edildi. Yatan tüm bebeklerden tiroid stimulan hormon (TSH), sT4, total ve direkt bilirubin, kan laktik asit değerleri ve SNAPP skoru hasta dosyalarına prospektif olarak kaydedilen hasta verilerinden bilgisayar ortamına aktarıldı. Değerlerin alındığı gün aldıkları destek solunum tedavisi, yatış süreleri ve destek solunum tedavisi süreleri kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmamız 383 (üç yüz seksen üç) hasta alındı. Hastaların %60,2' si (n=203) erkek , %39,8 i (134) kızdı ve %59,3' ünde(n=200) sezaryen ile doğum gerçekleşmişti. Ortalama doğum ağırlığı 2708,4 gr idi. Hastaların %86,3 AGA (Appropriate for gestational age), % 7,9 SGA (Small for Gestation Age), %5,8 i ise LGA (large for Gestation Age) olarak değerlendirildi ve yine tüm hastaların %43,6'sı(145) preterm %56,8'i (191) term yenidoğan idi. Ötroid hasta sendromu (ÖHS) düşünülen hastaların hepsi AGA idi ve bunların %80' i (n=12) preterm %20' si(n=3) ise term ye yenidoğan idi. Term yenidoğanlarda ÖHS olanlar %1,6 iken pretermelerde %8,3 ü ÖHS idi. Çalışmaya alınan bebeklerin %4,5' i (n=15) ÖHS, %0,9' unda (n=3) ise primer hipotroidi düşünüldü. Ötroid hasta sendromu tanısı düşünülen hastaların ise hepsi AGA idi. Hastaların tiroid fonksiyon testleri (TFT) %56,4' ünde ilk haftada (yaşamlarının 7. gününde) alınmıştı. %44,2' sinin TFT' si yaşamlarının 8-15. günlerinde, %16,6'sının yaşamlarının 16-30. günlerinde, %8,3' ünün ise 30. gününden sonra alınmıştı. TFT değerlerinde bozukluk saptanan bebeklerin kontrol kan değerlerinde düzelme olmasıyla ÖHS tanısı düşünüldü. Ötroid hasta sendromu hastalarında gebelik haftası, doğum ağırlığı, baş çevresi, boy, 1. ve 5. dakika APGAR skorları tümü ÖHS olmayan bebeklere kıyasla daha düşük idi. Ötiroid Hasta Sendromu olan bebeklerde nazal CPAP süresi ve hava-oksijen karıştırıcısı ile beraber destek oksijen inhalasyon süresi ÖHS olmayan bebeklere kıyasla daha uzundu. Ötiroid hasta sendromu olan ve olmayan bebeklerde tetkik öncesi ya da tetkik sırasındaki vazopresör (dopamin) kullanım sıklığı, tetkik öncesi transfüzyon sıklığı, gebelik haftasına, doğum ağırlığına ve postnatal yaşa göre arteriyel hipotansiyon sıklığında ve fototerapi alma değerinde istatistiksel fark saptanmadı. Ötiroid Hasta Sendromu olan bebeklerde ÖHS olmayan bebeklere kıyasla sT4 düzeyi daha düşük olarak sonuçlandı. Postnatal 30. günden sonraki ölçümlerde de TSH SGA bebeklerde LGA, AGA olan bebeklere göre daha yüksek bulundu. Postnatal 7. gününde alınan sT4 ve TSH düzeyleri prematüre bebeklerde term bebeklere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Birinci ve 5. dakika APGAR skoru düşük grupta ÖHS daha sık bulundu. Konjenital anomalisi olan ve olmayan grupta kan sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Fototerapi sınırında bilirubin düzeyleri olan ve olmayan grupta kan T4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Vazopresör olarak dopamin alan ve almaya grupta sT4 ve TSH da anlamlı fark saptanmadı. Mekanik ventilatör desteği alan grupta ilk hafta sT4 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Diğer zamanlarda bakılan sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Neonatal sepsis tanısı alan ve almayan bebeklerde sT4 ve TSH ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmazken, neonatal sepsis tanısı olanlarda ÖHS daha sık saptandı.

OLASI SONUÇLAR

Bu çalışma bize kritik hasta prematüre bebeklerde geçici hipotiroksinemi olasılığını göstermektedir. Çalışma aynı zamanda yaşamın ilk günlerinde kan tiroid hormon düzeyini ölçmenin gerekliliğini bir kez daha göstermektedir. Tiroksin düzeylerinin bir arabulucu olup olmadığını veya sadece klinik durumun bir göstergesi olup olmadığını belirlemek için yapılan ek araştırmalara ihtiyaç vardır Yaşamın ilk haftalarında neonatal tiroid fonksiyon testlerinin sonucunun yorumlanması için hastalığın ciddiyeti hesaba katılmalıdır. Ek olarak, ulusal yenidoğan taramasının önemi belirgindir, çünkü tiroit hormonlarının erken ölçümü daha iyi nörogelişimsel sonuçlara neden olacaktır.



ABSTRACT

INTRODUCTION

Thyroid hormones are necessary for normal development of the brain after pregnancy and birth. Serum thyroxine levels (T4) and triiodothyronine (T3) increase prominently after birth and play a crucial role in the somatic maturation and development of the newborn. In early life, deficiency of thyroid hormones not only affects growth and development, but also results in irreversible mental retardation due to brain damage.

OBJECTIVES

In intensive care patients, endocrine disorders related to existing diseases, stress, drugs can be detected. Especially in premature infants, it is more likely to have impairment thyroid function tests due to immaturity of the thyroid axis, maternal and fetal drugs and prematurity-related morbidities. The aim of our study is to examine thyroid functions in premature infants, to compare patient and healthy preterms and full-term newborns in terms of thyroid functions. To emphasize the importance of identifying and scanning the frequency and etiology of the euthyroid sick syndrome.

MATERIALS AND METHODS

The files of the patients between 0-1 month monitored as inpatient between 2014-2015 in Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital Pediatrics NICU are retrospectively evaluated. The data obtained in the study is analyzed in the SPSS 20.0 for Windows package program. Thyroid stimulating hormone (TSH), sT4 total and direct bilirubin lactic acid values are scanned from all the patients. Their values are scanned retrospectively. Inpatient snapp pe score is calculated to predict mortality. Respiratory support, hospitalization periods and respiration support periods are recorded on the day the values are taken.

RESULTS

383 patients are included in our study. 60.2% of the patients (n=203) are male, 39.8% (134) are female and 59.3% (n= 200) are delivered by cesarean section. The average birth weight is 2708.4 gr. 86.3% of the patients are evaluated as AGA (Appropriate for gestational age) 7.9% as SGA (Small for Gestation Age), 5.8% as LGA (large for Gestation Age) and 43,6% (145) of all the patients are preterm and 56,8% are term (191) All of the patients

considered to have euthyroid sick syndrome (NTIS) are AGA, 80% (12) of whom are preterm and 20% (3) are term. The rate of NTIS is 1.6% in term patients and 8.3% in preterms. NTIS is considered in 4.5% (15) of the patients studied and primary hypothyroidism is considered in 0.9% (3) of the patients studied. All patients with euthyroid sick syndrome are AGA. Thyroid function tests (TFT) of the 56.4% of the patients are taken in the first week, 44.2% on days 8-15, 16.6% on days 16-30 days and 8.3% are taken after 30 days. The ones whose TFT values are found to be abnormal are considered to be with euthyroid sick syndrome due to improvement in control values. Gestational week, birth weight, head circumference, height, 1st and 5th minute APGAR scores are lower in patients with euthyroid sick syndrome (NTIS) than those without euthyroid sick syndrome. In the NTIS patients, nasal CPAP duration and free oxygen period in the incubator are longer than non-NTIS patients. In patients with and without NTIS, the limit of phototherapy, the frequency of vasopressor use before the examination, the pre-examination transfusion frequency and the frequency of hypotension are similar. sT4 levels are lower in NTIS patients and TSH SGA is higher in infants after 30 days. ST4 and TSH levels in premature and term infants are significantly lower in premature infants during the first week. NTIS is more frequent in the low apgar group. There is no significant difference between sT4 and TSH levels in patients with and without congenital anomalies. There is no significant difference between sT4 and TSH levels in patients with and without bilirubin levels at the limit of phototherapy. There is no significant difference between sT4 and TSH in patients receiving and not receiving dopamine. In the group receiving mechanical ventilator support, sT4 levels are significantly lower in the first week. No significant difference is found in other measurement. While no significant difference is found between sT4 and TSH measurements in patients with and without sepsis, NTIS is more common in patients with sepsis.

CONCLUSION

In summary, this study demonstrates the possibility of transient hypothyroxinemia in preterm infants with severe neonatal disease. The study also confirms the necessity of measuring thyroid hormones in the first days of life. There is a need for additional research to determine whether thyroxine levels are mediators or whether there is only a sign of clinical status. In the first weeks of life, the severity of the disease must account for the interpretation of the outcome of neonatal thyroid function tests. In addition, the significance of neonatal scanning is evident because early measurement of thyroid hormones will result in better neurodevelopmental outcomes.

GİRİŞ VE AMAC

Tiroid hormonları gebelik ve doğum sonrası beynin normal gelişimi için gereklidir. Serum tiroksin seviyeleri (T4) ve triiodotironin (T3) doğumdan sonra belirgin bir şekilde artmaktadır ve yenidoğanın somatik olgunlaşması ve gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarında eksiklik, sadece büyüme ve gelişmeyi etkilemekle kalmaz aynı zamanda beyin hasarı nedeniyle geri dönüşümsüz mental retardasyonla sonuçlanır.

Yoğun bakım hastalarında, mevcut hastalıklara, stres, ilaçlara bağlı endokrin bozukluklar tespit edilebilir. Özellikle prematur bebeklerde prematürelde tiroid aksının immatüritesi, maternal ve fetal ilaçlar ve prematüriteye bağlı morbiditeler nedeniyle tiroid fonksiyon testleri (TFT)'de bozukluk görülme oranı yüksektir.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' ne (YYBB), başvurmayı neden olan altta yatan hastalığa bakılmaksızın, bu yenidoğanlar genellikle değişen tiroid hormonu seviyeleri ile karşımıza çıkmaktadır. Endokrin değişiklikler içinde en çok saptanan hasta ötiroid sendromudur. En çok görülen hasta ötiroid sendrom formu sadece sT3 düşüklüğüdür. Bunun dışında sT3, sT4 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında da süpresyon görülebilir. Hormonların süpresyon sayısı ve derecesi arttığı oranda hasta mortalitesi artmaktadır Bu değişikliklerin zararlı olduğuna dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, endokrin değişikliklerin yararlı uyarlamalar olup olmadığı da belirsizdir. Bu değişikliklerin klinik anlamı henüz bilinmemektedir, ancak şiddetli hastalık ve olumsuz sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle YYBÜ'nde yatan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testlerinin taranması ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi daha çok önem arz etmektedir.

Çalışmamızdaki amaç, yenidoğan yoğunbakımda yatan hastalarda ötiroid hasta sendromu sıklığının belirlenmesi, mortalite ile ilişkisini belirlenmesi, aynı zamanda term ve prematüre bebeklerdeki tiroid fonksiyonlarını incelemek, hasta preterm ve zamanında doğan sağlıklı bebekleri tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının mortalitesini tahmin etmek için tiroid hormonlarında süpresyon olup olmadığı incelendi ve kan laktat, SNAPP skoru kullandığı ilaçlar tanıları yatış süreleri mekanik ventilatör sürelerine bakıldı. Tiroid hormonlarının düzeyleri ile diğer belirteçlerin ilişkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boyunda krikoid kıkırdağın önüne yerleşmiş, iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan oluşan bir bezdir (1).

Endokrin bezlerin en büyüğüdür. 12 haftalık fetüste 80 mg, yenidoğanda 2 g olup, erişkinlerde yaklaşık 20 g ağırlığındadır (2,3).

EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde kalınlaşma ortaya çıkar, daha sonra divertikül oluşur. Tiroid divertikülü boynun önünden hyoid ve laringeal kartilaj hizasına dek iner ve bu kaudal migrasyon olarak adlandırılır. Migrasyon sırasında tiroid bezi ağız boşluğu ile dar bir kanalla birleşir. (tiroglossal kanal) Yedinci haftada tiroglossal kanal dejenere olur, trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki normal lokalizasyonuna yerleşir, 8-9. haftalarda isthmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır(4,5). Bu kanal atrofiye uğramazsa ilerde tiroglossal kist oluşur. Sekiz - onuncu haftalarda tiroid bezinin folliküler yapısı belirginleşir, 11 – 12. haftada kolloid oluşur ve tiroid hormon sentezi başlar.

Tiroidin köken aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinden küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (6,7).

Embriyogenezin bozukluğu tiroidin tam veya kısmi yokluğuna yol açar. Gelişmekte olan tiroid dokusunun göç yolunda oluşacak bir değişiklik ektopiye sebep olabilir(8).

Pirimitif foliküler hücrelerden tiroglobulin (TG) oluşturulması 29.gün de başlarken ilk folikül yapısı 50.günde görülür (9). İyot konsantre etme ve tiroksin (T4) sentezleme yeteneği yaklaşık 11-12. gestasyonel haftada oluşmaktadır ve bu yüzden bu dönemden sonra anneye verilen radyoaktif iyot kaçınılmaz şekilde fetal tiroid dokusunda birikecektir (10).

TİROİD BEZİ GELİŞİMİNDE GENETİK MEKANİZMALARIN ROLÜ

Tiroid bezinin gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal lokalizasyonunda yerleşmesinden bir dizi gen sorumludur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı; Hepatosit Nükleer Faktör-3 (HNF-3), Homeobox A3 (HOX-A3), Homeobox B3 (HOX-B3) genleri tiroide özel olmadığı halde, tiroid bezinin gelişiminde rol oynarlar. En az 3 Homeobox geni tiroid bezinin gelişimini programlamada görev alır. Foliküler hücre

fonksiyonları, normal TG, tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid stimulan hormon reseptör(TSHR) aktiviteleri için bu üç genin fonksiyonuna gerek duyulur.

Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörleri Özellikle NKX2-1 (veya eskiden tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1 / TITF1), FOXE1 (Forkhead Kutusu E1, eskiden tiroid transkripsiyon faktörü 2 TTF2 / TITF2), PAX8 (Eşleştirilmiş kutu gen 8) ve NKX2-5,NKX2-1 tiroid, akciğer, beyinde; FOXE1 tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde; PAX-8 tiroid ve böbrekte eksprese olur. HOX-A3 ve HOX-B3 ise NKX2-1 ve PAX-8'in ekspresyonunda önemli roller üstlenir (11).

NKX2-1 geni kromozom 14q12-13,3 lokalizasyonunda yer alır. NKX2-1 tiroid foliküler hücrelerdeki TG, TPO ve TSHR genlerinin transkripsiyonunu düzenler (14). Pnömositlerde, insan yüzey aktif protein B ve C genlerinin ekspresyonunu düzenler. Beyindeki NKX2-1, bazal gangliyon ve ön beyin bezinde eksprese edilir. NKX2-1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır akciğer hipoplazisi ve solunum yetmezliği, tiroid ve hipofiz bezi aplazisi ve ağır nörolojik defektler gösterilmiştir. Heterozigot NKX2-1 gen mutasyonu olan insanlarda konjenital hipotroidi (KH), ağır solunum güçlüğü sendromu ve benign kalıtsal kore ile karakterize beyin-akciğer-tiroid (BLT) sendromu tanımlanmıştır (12). Şimdilik, dünya çapında 116 NKX2-1 genetik anomali bildirilmiştir(12).

Thorwarth ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir inceleme, NKX2-1 mutasyonlu hastalarda hipotalamik semptomları, tekrarlayan enfeksiyonsuz ateş, disritmik uyku ve anormal ağırlık ile ilişkilendiren daha geniş bir fenotipe sahip olduğunu bildirdi. Klinik özelliklerin yanı sıra, yeni moleküler özellikler, faregillerin tiroid, beyin ve akciğerinde NKX2-1 ile birlikte ifade edilen MBIP geninin olası bir patojenik rolü ile araştırılmıştır. Bununla birlikte, taranan 74 hastada hiçbir MBIP mutasyonu bulunamadı(13). NKX2-1'in dışında mutasyonların araştırılması ve 3 organda ifade edilen genlerin araştırılması yaklaşımı çok umut vericidir ve BLT sendromunun moleküler temelinde yeni bilgiler sağlayacaktır.

FOXE1 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır ve tiroid foliküler hücrelerinin (TFH) migrasyonunda çok önemlidir, FOXE1 tiroid primordiumunda, damak ve özafagus gibi pharyngeal endoderm türevlerinde ve kıl foliküllerinde eksprese edilir. FOXE1 TG ve TPO promotörlerini tanıyabilir ve bağlar ve DUOX2 ve NIS tiroid genlerinin düzenleyici bölgeleri ile etkileşir(14). NKX2-1 ve Pax8'den farklı bir role sahiptir; hücrelerin yaşamı ve/veya farklılaşmasından sorumludur. FOXE1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde tiroid agenezisi ve ektopik tiroid tanımlanmıştır (15). Diğer bir çalışmada FOXE1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır yarı damak olduğu ve doğum sonrası 48. saatte olduğu rapor edilmiş olup bu

farelerde tiroid bezi normal yerleşiminde bulunamamıştır. Homozigot FOXE1 gen mutasyonu tanımlanan iki kardeşle ise tiroid disgenezi, yarık damak ve koanal atrezi gösterilmiştir (16).

PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. Tiroid hücre farklılaşmasında ve devamında önemli rol oynar. Tiroid hücre proliferasyonu için esansiyeldir (17). PAX-8 geni durdurulmuş farelerde tiroid hipoplazisi ve renal anomaliler tanımlanmıştır. Bugüne kadar insanlarda homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir (18,19). PAX-8 gen mutasyonu sonucu tiroid foliküler yapının tamamen kaybolduğu, sadece kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerin bulunduğu tespit edilmiştir. Doğumdan sonra PAX8 proteini tiroid hormonlarının oluşumu için gerekli çeşitli genleri regüle eder. Tiroid transkripsiyon faktörleri TTF-1 ve PAX 8 tiroglobulin (TG) ve sodyum / iyod simporter (NIS) gibi tiroid-spesifik genlerin transkripsiyonunda da etkin olmaktadır.

Bu bilgiler ışığında; NKX2-1 ve FOXE1 genleri hem foliküler hem parafoliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu iken, PAX-8'in sadece foliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya çıkarılmaktadır (18). Tiroid disgenezisinin böbrek anomalileri ile ilişkisi, moleküler tanıyı PAX8 defektlerine yönlendirebilir. Bununla birlikte, böbrek malformasyonları, PAX8 mutasyonlu hastalarda fakültatif bir işarettir.

NKX2-5 5q35, 2 kromozom üzerinde lokalize NKX2-1 ile aynı NK2 homeobox ailesinin homeodomain içeren ve kalp gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. NKX2-5 mutasyonlarının, tiroid fenotipi olmaksızın konjenital kalp hastalığı (çoğunlukla septal kusurlar) olan hastaların % 3'ünde ortaya çıktığı gösterilmiştir(20).

Tiroid ektopisi ve ventriküler septal defektli bir hastada ayrıntılı moleküler fonksiyonel çalışmalarla birleştiğinde, tiroid ve kalp doğumsal kusurları arasında muhtemel bir bağlantı olan yeni bir gen olan Netrin 1 (NTN1) tespit edildi. Bu, kusurlu tiroid gelişiminin moleküler nedenlerinin sadece tiroid spesifik genlerinde araştırılmaması gerektiğini göstermektedir (21).

Tiroid bezinin erken ontogenezinde diğer transkripsiyon faktörleri ve büyüme faktörleri de rol alır. HHEX1 (Hematopoietically Expressed Homeobox), HOXA3 ve fibroblast growth faktör ailesinden FGF10. Organogenezin geç döneminde sonic hedgehog (SHH) ve TBX1 genleri tiroidin simetrik bilobulasyonunda önemli rol oynarlar. SHH tiroid folliküler hücrelerinin ektopik yayılımını da engellemektedir.

DİSHORMONOGENEZ İLE İLGİLİ GEN DEFEKTLERİ

Tiroid peroksidaz geni, Tiroglobulin geni, Pendred sendromu (PDS) ile ilgili Pendrin geni (SLC26A4 / PDS geni), NIS (sodium iodide symporter) geni ve DUOX2 (New dual

oxidase2) ile ilgilidir. Pendred sendromu (sensorinöral sağırılık, guatr, parsiyal organifikasyon defekti) Pendrin gen defekti ile ilgilidir ve bu gen iyodun follikül hücresinin apikal yüzeyinden geçişinden sorumludur. DUOX2 mutasyonları ise total organifikasyon defekti tablosu oluşturmaktadır. DEHAL1 (İodotrozin dehalojenaz1 geni) tiroid bezinde iyodun dehalajenizasyonunu sağlamaktadır. DEHAL1 mutasyonuna bağlı hipotiroidler yenidoğan taramalarında gözden kaçabilmektedir.

Tiroid transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar konjenital tiroid bozuklukları başta olmak üzere tiroid gelişiminde anormalliklere neden olabilir (22,23).

TABLO1: TİROİD DİSGENEZİSİ VE MALFORMASYONLAR (24,25)

Moleküler Defekt Tiroid Fenotipi Birlikte problemler geçiş şekli

PAX 8Hipoplazi
Ektopi,
Normal tiroid
Renal malformasyonlar OD, de nevo

TTF-1
(NKX2.1)
Agenez OD, de nevo
Hipoplazi
Normal tiroid
Mental retardasyon
Ataksi, hipotoni,
Koreatetoz,
Pulmoner problemler (RDS ve
Enfeksiyonlar),
Pituiter anormallikler

TTF-2 Hipoplazi OR
(FOXE1)Agenez
Yarık damak, bifid epiglottit,
koanal atrezi, kıvrık saçlar

HİPOTALAMİK- HIPOFİZ-TİROİD AKSİ (HPT)

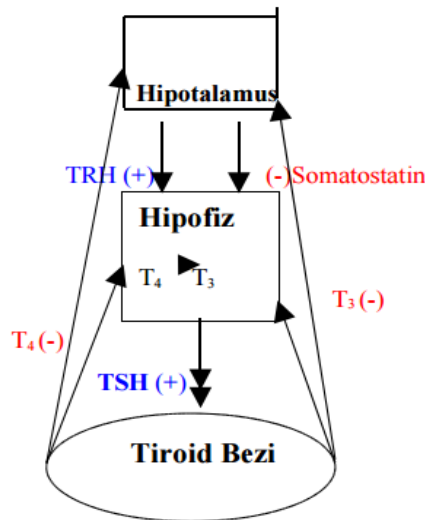
Tiroid fonksiyonları hipotalamik hipofizer sistem tarafından kontrol edilir. Hipotalamusdan salgılanan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) tripeptid yapıdadır ve geni 3.kromozom üzerinde bulunur. Hipotalamusta TRH salgılayan nöronlar yoğun bir şekilde katekolamin ve nöropeptid-Y içeren aksonlar tarafından inerve edilir ve bunlar pre-pro TRH molekülünün salınımını düzenler. Somatostatin içeren aksonlar ise TRH sekresyonunu inhibe eder. Sentez ve salınımı yoğun kontrol altında tutulan TRH, ayrıca TSH (tiroid uyarıcı hormon) ve prolaktin tarafından da düzenlenir. Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını inhibe ederler(26). TRH tirotrop ve somatotrop hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir.

TRH salındıktan sonra, anterior hipofizde TSH sentez ve salınımında görev alan tirotrop hücrelerin membranındaki G-protein ilişkili reseptörüne bağlanır ve TSH salınımı uyarılır. TRH aynı şekilde prolaktin salınımını da uyarmaktadır.

Anterior hipofiz, oral ektodermd Rathke kesesinden köken alır. Sfenoid kemikte sella turcica içerisinde yer alan hipofizin bazofilik hücrelerinden olan tirotrop hücreler TSH üretir. TSH, 118 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur, alfa ve beta alt birimlerinin kovalent olmayan bağ ile birleşmesiyle oluşur. Alfa alt biriminin geni 6.kromozom üzerinde, beta alt biriminin geni 1.kromozom üzerinde yer alır (27). Alfa alt birimi TSH ile birlikte, LH, FSH ve hCG hormonlarında da bulunmaktayken, beta alt birimi TSH molekülüne özgüdür (10). TSH, tiroid hormonu sentez ve salınımında hemen her basamakta etkin bir hormondur. TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşip cAMP'yi uyararak etkisini gösterir. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur.

Özetle TRH ilk olarak TSH salınımına etki eder ve sonra da TSH sentezini stimüle eder. Tiroid hormonları ise TSH salınımı ve sentezini inhibe ederler. Hipofiz triiyodotironin (T3) hormonuna daha duyarlıdır (26). Feedback mekanizması ile tiroid hormonları TSH üretimini inhibe ettiği kadar TRH'yı da suprese eder.

Tiroid fonksiyonlarının kontrolünde ortalama plazma iyot düzeyleri de önemlidir. İyot alımında fizyolojik sınırlarda değişiklikler, tiroid membranında iyot tutulumu ile düzenlenirken, farmakolojik dozda iyot alımı, organifikasyonu, tiroglobulin sentezini, hormon salgılanmasını ve tiroid büyümesini bloke eder (22). Büyük miktarda iyodür alındığında, tiroglobülinin tirozin uçlarının iyodinizasyonu hızla azalır. Azalmış bu organifikasyon yüksek hücre içi iyot konsantrasyonundan korunmayı sağlayan akut yanıttır ve 'Wolff Cheikoff etkisi' olarak bilinir (28).



Şekil 1: Tiroid fonksiyonlarının kontrolü

Tiroid bezinin gelişme ve vaskülarizasyondan sorumlu en önemli hormonu TSH'dir.

Özetle TSH'nın tiroid bezine etkisi şöyledir:

- Tiroglobulin moleküllerinde proteolizi uyarır.
- T3 ve T4 ün dolaşıma verilmesini sağlar.
- Folikül hücrelerine iyot transportunu hızlandırır, iyodu oksidasyona hazırlar (iyodinasyon)
 - Tirozine iyot bağlanmasını hızlandırır, organifikasyon ve tiroinin moleküllerinin eşleşmesini sağlar.
 - T3, T4 hormonlarının yapımını kolaylaştırır. Tiroid hücrelerinin sayıca artışı, gelişimi ve farklılaşmasında etkilidir.
 - Bazı durumlarda epitelin çok katlı olması TSH uyarısının sonucudur.

TİROİD HORMON SENTEZ BASAMAKLARI

Tiroid folikül hücresi (TFH), TG sentezi, iyodid alımı, depolanması, organifikasyonu ve tiroid hormon sentezinde görev alır. Sitoplazmalarında TG sentezler ve kolloid lümen içinde depolar. TFH'nin tiroid hormon sentezinde farklı alanlarda görevi olan apikal ve bazolateral yüzeyleri bulunmaktadır. Apikal yüzey içerdiği çok sayıda mikrovillus yapıları ile foliküler lümen içinde yüzeyin kolloidle temas eden alanını artırır. Hücrelerin bazal yüzeyleri kapiller dolaşımla iki tabakalı bazal membran aracılığı ile temas halindedir. (29)

İyodun TFH'ne iyodid olarak alınması sentezde hız kısıtlayıcı basamaktır. Normal tiroid bezi plazmaya göre 20-50 kat daha fazla iyodid içermesi nedeniyle iyodidin aktif transport işlemi TFH'nin bazolateral membranında yer alan sodyum/iyodid simporter (NIS) ile sağlanır.

İyod okside hale dönüştürülür ve oksidasyonda hidrojen peroksit (H₂O₂), TG ve TPO gereklidir. Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya “*iyodun organifikasyonu*” denir.

Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur, iki iyot molekülünün tirozin ile birleşmesiyle diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT ve DIT'in alanin zincirini birleşirken kaybetmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'nin birleşmesi ile T4 oluşur. Bu işleme “*coupling=iyodotirozinlerin eşleşmesi*” denir.

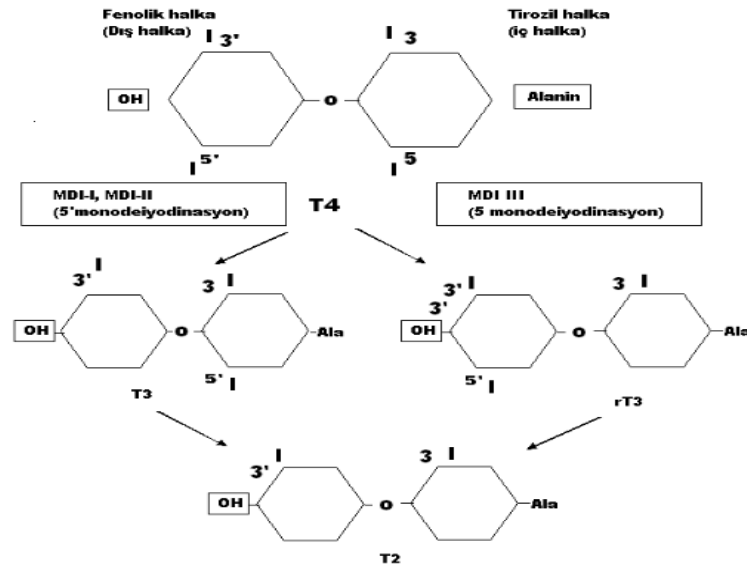
TG üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot

Kolloid içinden endositoz yoluyla lizozomal enzimler aracılığıyla MIT/DIT, T4 ve T3 dolaşıma verilir. T3, tiroid bezinden doğrudan salgılanabildiği gibi çevre dokularda deiyodinizasyonla da oluşabilir. Dolaşımdaki T3'ün büyük bölümü T4'ün dış halkasının çevre dokularda monodeiyodinizasyonu ile oluştuğu için T4 daha aktif olan T3 için rezervuar gibi algılanabilir. Alternatif bir monodeiyodinizasyon T4'ün iç halkasına etki eder ve inaktif reverse T3 (rT3) oluşur. Bu mekanizma en aktif ve en az aktif tiroid hormonu üretiminde bir denge oluşturur.

Tip 1 monodeiyodinaz enzimi (D1); iç ve dış deiyodinizasyon aktivitesi vardır; karaciğer, tiroid, böbrek ve hipofizde bulunur. T4'ten T3 oluşumunda en fazla rol alan enzimdir.

Tip 3 monodeiyodinaz enzimi (D3); iç halka deiyodinizasyonu katalizler; T3 ve T4'ün inaktivasyonunda rol alan ana enzimdir ve fetal yaşamda yüksek oranlarda bulunur, bu yüzden fetustaki düşük T4 ve T3 düzeylerinden sorumlu tutulmaktadır. D3 enzimi; inaktif formlar olan T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalizler ve MIT ve DIT'taki iyodu serbestleştirir ve serbestleşen iyot hücre içi iyot havuzuna gönderilir (30,31).





Şekil 3: Tiroid hormon metabolizması

Günlük diyetle alınması gereken iyot miktarı yenidoğanlar için 30-50 mcg/g, çocuklar için 70-120 mcg/g, adolesan ve erişkinler için 150 mcg/g'dür(26,32,33). Alınan iyodun 50 mcg/g altına düşmesi belirgin iyot eksikliğine yol açar. Tiroid hormonlarının biyosentezindeki en önemli kontrol faktörleri, plazma iyot düzeyi ve TSH düzeyidir. İyodun az alımı; tiroid hormonlarında yetersiz sentezine, TSH düzeyinde artışa ve tiroid dokusunda büyümeye (guatr) neden olur. Aşırı miktarda iyot alımı da “*Wolf-Chaikoff etkisi*” ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. Bu etki, artmış iyot alımının H_2O_2 yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısıyla TG iyodinizasyonunun azalmasıdır (34). TSH sekresyonu arttığı zaman TFH’de ilk yanıt apikal membranda çok sayıda psödopod oluşumudur, böylece TG’den zengin kolloidin endositozu gerçekleşir. TFH’de TSH salgısı arttıkça boyut artışı gözlenir (29).

Tiroid Hormonlarının Etkileri ve Taşınması

Tiroid hormonlarının hücresel etkileri hücre çekirdeğindeki özgül nükleer reseptöre bağlanma ile gerçekleşir. Tiroid hormonlarının temel etkisi büyüme ve gelişme üzerinedir. Daha çok infant ve çocuklarda beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkilidir. Ayrıca oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde de etkileri vardır (35).

Kandaki T3 ve T4; TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve albumin gibi proteinlerle ilişki içindedir. (36) T3 ve T4'ün primer taşıyıcı proteini tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'dir. Total T4'ün % 70'i, T3'ün % 40-60'ı TBG' ye bağlanır. TBG plazma proteinleri içerisinde alfa ile alfa2 fraksiyonları arasında yer alır. Diğer taşıyıcı proteinler ise albümin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) (%20)'dir. TT3 en çok TBG' ye ve albümine bağlanır. TT4'ün %0,03'ü ve TT3'ün %0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmamış serbest hormonlar şeklindedir. T3 tiroksin bağlayan globulin ve albumine bağlanır fakat tiroksin bağlayan prealbumine bağlanamaz (32,37,38). TBG düzeyleri çocuklarda yetişkinlerden daha fazladır ve adölesan döneminde giderek azalır ve erişkin düzeyine iner (37). TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin karaciğerde sentezlenir ve gebeliğin son haftalarında sentez miktarlarında artış olur. Hepatik TBG üretimi, östrojen tarafından stimüle edilir. Gebeliğin son dönemlerinde östrojen artışına paralel olarak gebeliğin ortasından 34 - 35. haftalara kadar T4 konsantrasyonunda artış saptanır (39). Bununla beraber FT4 düzeyinde de artış görülür (40). T3 düzeyi de 30. gebelik haftasından önce ölçülemeyecek düzeyde iken term fetusta 50 ng/dl olacak şekilde artar, FT3 düzeyi de buna eşlik eder.

TBG düzeyleri hamilelikte ve yenidoğan döneminde, östrojen, ferfenazin ve eroin etkisiyle artar. Androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler, L asparaginaz etkisiyle azalır. TBG düzeylerinde düşme karaciğerde azalmış yapım ile veya doğumsal nefrotik sendrom gibi idrar kaybı ile de oluşabilir.

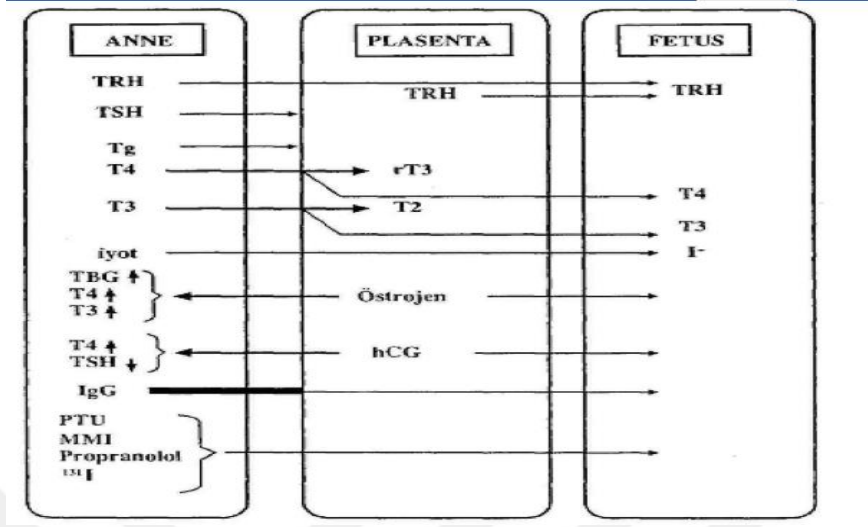
Fenitoin hepatic enzimleri indükleyerek T4'ün hepatic atılımını ve T4'ün dokulara transportunu arttırır. Fenobarbital ve karbamazepin de fenitoin ile benzer etkilere sahiptir (32).

Plazma proteinlerinin tiroksine olan affinitesi T3'e olandan 10 misli daha fazladır. T4'ün ancak %0,1 kadarı kanda serbest şekilde iken T3'ün %1 kadarı serbest şekilde bulunur. Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez (2).

ANNE VE FETUS ARASINDAKİ TİROİD HORMONU İLİŞKİLERİ

Fetal tiroid bezi gelişimi plasentaya bağımlıdır. Plasentanın bazı maternal hormonların, substratların fetüse geçişini sağlayarak, fetal tiroid gelişimi, fonksiyonları ve tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri vardır (41). Normal koşullarda plasenta tiroid hormonlarına sınırlı geçirgen özelliktedir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal etkilerden bağımsız

çalışır. Bununla beraber fetal hipotiroidi durumunda maternal tiroid hormonlarının fetüse geçişi artar (11).



Şekil 4: Fetüste Tiroid hormon ve sekresyonunda plasantanın işlevi

Tiroid hormonlarından T₄ kan-beyin bariyerini geçebilmekte, T₃ ise geçememektedir ve beyinde 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T₃'e dönüşmektedir (42).

Plasenta tiroid hormon sentezine etkili bazı ilaçların, immunoglobulinlerin (G tipi) geçişini sağlayarak tiroid fonksiyonlarını ciddi olarak etkilemektedir. Örnek olarak aşırı iyodun veya propiltiourasil, metimazol gibi ilaçların plasentadan geçerek hipotiroidiye yol açmaları gösterilebilir. Graves hastalığında TSH reseptörlerini aktive eden antikorlar plasentadan geçerek fetal hipertroidi ve yeni doğan hipertirodisine yol açabilirler (43).

- TRH, plasentada sentezlenir, ayrıca annenin dolaşımındaki TRH plasenta geçirgendir fakat fetüse etkisi çok azdır.
- Plasenta TSH'a geçirgen değildir (43).
- Plasenta tiroglobuline geçirgen değildir. Tiroid agenezisi ile doğan çocuklarda tiroglobulin düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür.
- Plasentadan fetüse iyodid geçişi vardır.
- Plasentada tip-3 monodeiyodinaz (MDI-III) ve tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) enzimleri bulunur (43).

Tiroid hormonu kontrol sisteminin olgunlaşması hipotalamik, hipofizer ve tiroidal olmak üzere üç aşamalıdır. Bu sistemlerdeki değişiklikler komplekstir. Gebelik süresince TBG'nin üretimi ve serum konsantrasyonu giderek artarken fetal dokunun iyodotironin deiyodinaz düzeyi değişmektedir. Gebeliğin 10. haftasından itibaren fetal tiroid dokusu iyot

biriktirme ve tiroglobulin sentez etme yeteneğine sahip olmasına karşın, tiroid hormon sentezi gebeliğin 18. haftasından sonra başlar. Bu dönemde tiroid foliküler hücre iyot alımı artar ve serumda T4 ölçülebilir hale gelir.

Fetüste 6-8.haftalarda hipotalamik nöronlar TRH sentezler, hipofiz portal kılcal sistemi 8-10.haftada gelişmeye başlar ve TSH sekresyonu 12.haftada görülür(32) İntrauterin yaşamın ilk 12 haftasında tiroid hormon üretimi bebek tarafından yapılamamakta ve bebeğin tiroid ekseni etkinleşene dek annenin tiroid hormonları, özellikle T4 plasenta yoluyla bebeğe geçmektedir.

Tiroid hormon üretimi 18-20. haftaya kadar sınırlı olan fetüste bu dönemden sonra tiroid hücrelerinin iyot alımı, T4 sentezi artmaya başlar. Total ve serbest T4 doğuma kadar sabit bir şekilde artar. Fetal T4 konsantrasyonu ortalama (12. hafta) 2 mg/dl düzeyinden başlar ve term bebekte 10 mg/dl'ye kadar yükselir. T4 düzeyindeki artış TBG düzeyindeki artışa paraleldir. Fetal FT4 12. haftada 0,1 ng/dl iken, term bebekte 1.5 ng/dl'ye yükselir (44,45).

Fetal T3 ise 30. haftadan sonra yavaş yavaş artmaya başlayarak kord kanında 50 ng/dl'ye ulaşır. Fetusta serum T3 düzeyindeki değişiklikler T4'den farklıdır. Fetal serum T3 ve serbest T3 (FT3) düzeyindeki artış plasental iyodotironin iç halka deiyodinaz'ın T4'ü reverse triiyodotironine (rT3) dönüştürmesi nedeni ile daha az olur. rT3 düzeyleri 30.haftada 250 ng/dl iken daha sonra termde 150 ng/dl'ye kadar düşer (3). T3 düzeyi 30. gebelik haftasına kadar düşük düzeydedir (32). Prenatal ve postnatal olarak iki fazda artış gözlenir. Otuzuncu gebelik haftasından doğuma kadar giderek artar ve term bebeğin kordon serumunda 50 ng/dl düzeyine çıkar (39,45). TSH 12. haftada 4 mU/L iken 24–28. haftalarda en yüksek düzeylere çıkar ve doğuma kadar giderek azalır (45).

Fötal TSH düzeyi ise 18. haftadaki düşük değerlerin artışı ile doğum zamanında yaklaşık 10 Mu/ml'ye ulaşır (46,47). Hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı gebeliğin 25. haftasından sonra olgunlaşmaya başlar, ancak tam olgunluğa doğum sonrası 3. ayda ulaşır (48).

Anne kaynaklı T4, fötal tiroid fonksiyonları başlamadan amniyotik sıvıda bulunur. Bebeğin yuttuğu amniyotik sıvı ile absorbe olarak fetüsün dolaşımına katılır. Anneden transplasental yol ile geçen tiroid hormonları fetüsün erken dönemdeki gelişiminde önemli rol oynarlar. Gebeliğin erken dönemlerinde plasenta maternal tiroid hormonlarına daha geçirgendir. Doğuma yakın TBG ve tT4'ün bebeğe geçişi daha fazladır (2).

Serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) de gebelikte iki kattan fazla artar. Gebeliğin ortalarında en yüksek düzeyine ulaşan TBG'nin artışında östrojene bağlı karaciğerden sentezinin uyarılması başlıca etmendir. Artmış TBG, gebelikteki T4 ve T3 düzeyinin

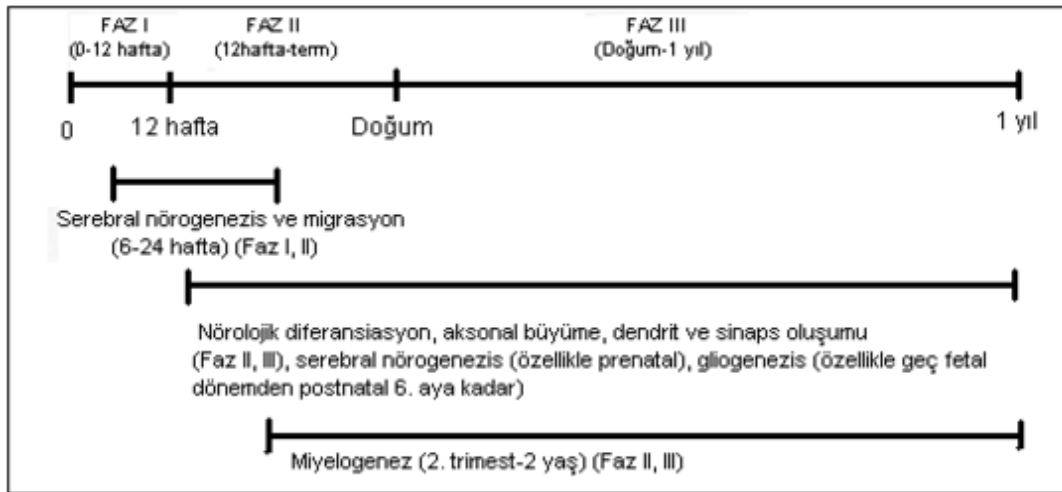
artmasından sorumludur. Doğumdan sonra 4-6 haftada TBG'nin azalmasına bağlı olarak T3 ve T4 düzeyleri de doğum öncesi düzeylere inerler (49,50).

Fötal tiroid fonksiyonu gestasyonun ikinci yarısındaki TSH'nın artışı ile olgunlaşmaktadır. Son trimesterde serbest T4 (sT4) düzeyinin ve sT4/TSH oranının artması hem tiroid foliküler hücrelerinin TSH'ya duyarlılığının hem de hipofizer tirotrop hücrelerin tiroid hormonlarının negatif feed-back etkisine duyarlılığının artışı ve TRH artışı nedeniyle olmaktadır. Bu da hipofiz-hipotalamus-tiroid aksının maturasyonu yansıtmaktadır (46,51).

Bir bebekte tiroid hormon kaynağına göre beynin nörolojik gelişim fazları 3 döneme ayrılmaktadır. Faz I konsepsiyondan sonra başlar ve intrauterin ilk 12 haftayı kapsar. Bu dönemde fetüs kendi tiroid hormonunu üretememekte, anneden plasenta yoluyla geçen tiroid hormonuna bağımlı kalmaktadır.

On ikinci haftadan doğuma kadar geçen süre ise Faz II olarak tanımlanır ve hem bebeğin kendi ürettiği, hem de anneden geçen tiroid hormonları bebekteki tiroid hormon düzeylerini belirler.

Faz III ise doğumdan sonra 1 yaşına kadar olan dönemdir. Faz I ve Faz II serebral nörogenezis ve migrasyonun olduğu dönemi kapsar. Annede hipotiriodi varsa, bebeğe yeterli tiroid hormonunun geçemeyeceğinden Faz I ve Faz II'deki nörolojik gelişme yetersiz olacaktır. İntrauterin 12. haftadan sonra başlayan nörolojik diferansiasyon, aksonal büyüme, dendrit ve sinaps oluşumu, nörogenez ve gliogenez 1 yaşına kadar devam etmekte olup Faz II ve Faz III'deki tiroid hormonu düzeyinin yeterli olmasını gerektirmektedir (Şekil 2,8).



Şekil 5: Tiroid hormon kaynağına göre beynin nörolojik gelişimi:

Faz 1 maternal kaynaklı TH

Faz2 fötal+maternal kaynaklı TH

Faz3 bebek kaynaklı TH.

Fötal tiroid hormon sentezi için yeterli miktarda iyotun alınması gereklidir. Gebelik sırasında Fötal tiroid ile annenin tiroid bezi iyot alımı için yarışır. Plasenta iyota serbest olarak geçirir. İyotun plasentadan geçişi sırasında klorür veya sülfat gibi bir taşıyıcının rolü olup olmadığı hakkında kanıt yoktur. Annenin TSH'sı gebelik sırasında bebeğe geçemez (41,47).

Renal plazma akımı ve glomeruler filtrasyon hızının artması plazmadan iyot klirensini arttırmakta, iyot ihtiyacının artmasına neden olmaktadır (38). Gebelikteki bu renal iyot kaçağı, tiroid bezinin inorganik iyot düzeyinin azalmasına ve tiroid iyodid klirensinin 60 ml/dk'ya kadar yükseltilmesine (Normali 10-25 ml/dk) neden olur. Annedeki iyot ihtiyacının artmasına bebeğe transplasental iyot geçişi de katkıda bulunmaktadır (2, 46,47). Gebelikte artan ihtiyacı karşılamak üzere kompensasyon çabaları sonucu tiroid bezi büyümektedir.

Plasantanın TRH'ya geçirgen olması nedeni ile RDS geliştirme riskinin yüksek olduğu prematürelde akciğer matürasyonunu artırmak amacıyla kullanılabileceğine dair görüşler vardır. Maymun ve insan fetüslerinde 3. trimesterin erken döneminde farmakolojik dozda TRH verilmesi ile serum TSH düzeyinde artma saptanmıştır (52-54). Ancak erişkin insan serumlarında bulunan TRH-yıkıcı enzim nedeni ile sınırlı miktarda endojen TRH bulunur. Gebe kadınlar, olmayanlara göre bu enzimi serumlarında daha düşük düzeyde bulundurmalarına rağmen, maternal dolaşımdaki hemen hemen ölçülemeyecek miktardaki TRH'nın fetal tiroid hormonlarına etkisi çok azdır. Fetusta hipotalamus dışında barsak ve pankreas gibi TRH kaynakları mevcuttur. Pankreatik TRH, hipotalamik TRH'ya çok benzer. Yenidoğan sıçan yavrularında ensefalektomi yapmadan pankreatektomi yapılması durumunda dolaşımdaki TRH düzeyinde azalma saptanmıştır (55,56). Plasenta TSH salgılatma aktivitesi olan TRH salgılar. Extrahipotalamik dokularda TRH üretilmesi ve fetal kandaki TRH yıkıcı enzim aktivitesinin düşük olması nedeni ile fetüs dolaşımında yüksek düzeyde TRH bulunur (57,58). İnsan kordon kanındaki TRH düzeyi yüksektir (59). Yenidoğan sıçanlara anti TRH antikorlarının verilmesinden sonra serum TSH düzeyinde değişme olmaması, tiroid gelişiminin erken dönemlerinde TSH salgısının TRH dan dan bağımsız olduğunu gösterir. İnsan kordon kanındaki TRH'nin önemi tam olarak bilinmemektedir.

Plasenta TRH'ye ek olarak ürettiği human koryonik gonadotropin (hCG) nedeni ile TSH benzeri aktivite gösterir. Ancak hCG'nin etki gücü TSH'nin % 0.01'i kadardır ve fetal tiroid sisteminin gelişim ve fonksiyonunu çok az etkiler. Gebeliğin erken dönemlerinde maternal serum hCG aktivitesinde belirgin artışlar olması nedeni ile maternal TSH düzeylerinde hafif ve geçici bir supresyon gözlenir (60). Sonuç olarak fetal hipofizotiroidal aksın gelişimi maternal

tiroid etkilerden bağımsızdır. Plasenta ve belirli fetal dokuların ürettiği TRH'nın ise fetal tiroid fonksiyonlarına etkisi kesin değildir.

Yüksek dozda T4 verilen kadınların kordon kanında hormonal iyot konsantrasyonlarında çok az değişiklik saptanmıştır. Kronik olarak yüksek dozda T3 verilen gebe kadınların birkaç hafta sonra serum T3 düzeyinde belirgin artış saptanırken, fetal T3 düzeyinde minimal azalma gözlenmiştir (27, 28). Son zamanlarda sıçanlarda yapılan çalışmalarda düşük düzeyde verilen tiroid hormonlarının fetal tiroid hormon üretimini baskıladığı gözlemlenmiştir (2, 29). Plasenta 3', 5'- dimetil 5- isopropiltironin gibi sentetik tiroid hormon analoglarına geçirgendir fakat bu analogların düşük biyolojik aktiviteleri nedeni ile genel kullanımı mümkün değildir.

GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI

Kadınlarda tiroid hastalıkları daha sıktır. Gebelik öncesinde olduğu gibi gebelikte de ortaya çıkması beklenebilir. Gebelik tiroid fonksiyonlarını etkiler. Üriner iyot atılımı artar. Tiroid boyutlarında artış olur. Bu artış iyot alım yetersizliği ve gebelikte iyot gereksiniminin artmasına bağlanabilir (2). Gebelikte iyot eksikliği, maternal guatrda birliktedir ve maternal T4 düşüşü ve T3 artışı gözlenir. Bu durum iyot eksikliği olmayan gebelerde gözlenmez. Ancak orta iyot alımı bölgelerinde her üç trimesterde de üriner iyot atılımı, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Gebelere iyot desteğinin, sadece iyot eksikliği olan bölgelerde değil, iyot eksikliği olmayan ülkelerde de tiroid bezine olumlu etkileri gözlenmiştir (61). Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebelikte en az 250 mikrogram/gün iyot alınması önerilmektedir (62).

Gebelikte TBG'nin östrojenlerin etkisiyle karaciğerde sentezi artar, yapısındaki oligosakkaridlerin modifikasyonu sonucu yıkımı da azalır ve TBG düzeylerinde artış olur.

Serum serbest T4 (sT4) düzeylerinin gebelik boyunca seyri farklı çalışmalarda değişiklikler göstermekle birlikte (63), genel görüş özellikle artan hCG nedeniyle ilk trimesterde artması ve diğer dönemlerde normal sınırlar içinde azalması şeklindedir. Serbest T3 (sT3) seyri de sT4 gibidir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde sT3 ve sT4 azalmasının gerçek nedeni bilinmemektedir (64).

Gebelikte paternal doku uyum antijenlerine rağmen fetal-maternal allograftın sürdürülmesi için, genel bir immunsupresyon vardır (65). Otoimmün hastalıklarda klinik iyileşme gözlenebilir.

Gebelik kayıpları ile gebenin tiroid fonksiyonları arasında ilişki bulunmaktadır. Hipotiroidik gebelerde ilk trimester abortusları sıktır. Ötiroid ve otoantikör negatif kadınlarda abortus riski %3,3-8,4 iken ötiroid ve otoantikör pozitif gebelerde bu risk %13-22'ye

yükselmektedir (66). Lee ve ark.' ları tarafından otoimmün tiroiditli hayvan modellerinde antiTPO antikorlarının embriyo membranlarına preimplantasyon aşamasında bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum otoimmün tiroid hastalığında, erken abortusların ve infertilitenin artış nedeni olabilir (67).

Gebelikte Hipertiroidi

Hipertiroidi %0,2 gebede izlenir, bunların %85-90'ında etiyoloji Graves hastalığıdır. Gebelikte hipertiroidinin diğer nedenleri; toksik multinodüler guatr, toksik adenom, subakut tiroidit, trofoblastik hastalık, iyot fazlalığı, TSH-reseptör aktivasyonu ve struma ovarii şeklinde sıralanabilir (68). Hipertiroidi, gestasyonel geçici tirotoksikozdan (hiperemesis gravidarumla birlikte) ayrılmalıdır. Bu durum, hCG'nin TSH reseptör uyarıcı etkisine bağlıdır (69,70). Genellikle ılımlıdır ve tedavi gerektirmez.

Prekonsepsiyonel dönemde Graves hastalığı tanısı almış ve gebe kalmayı düşünen kadınlarda tiroid testleri sık aralıklarla kontrol edilerek gebelik kaybı riski en aza indirilir. Metimazolle aplasia kutis (71), koanal atrezi, meme hipoplazisi gibi teratojenik etkiler ortaya çıkabileceği için (72) metimazol veya karbimazolle tedaviye alınmış kadınlarda propiltiourasil (PTU) tedavisine geçilir. Hastalar gebelik öncesi parsiyel tiroidektomi ile ötiroid duruma getirilebilir. Tiroid fonksiyonları alt sınırlarda seyreden hastalara levotiroksin (L-T4) tedavisi başlanıp gebelikte L-T4 dozunun arttırılması gerekebilir. Anne ötiroid olsa bile tiroid uyarıcı antikorlara bağlı neonatal hipertiroidizm oluşabilir.

Gebelik öncesi tedavi edilmiş (antitiroid ilaç, cerrahi girişim veya radyoaktif iyot) ve ötiroid olan gebelerde farklı yollar izlenir. Sadece antitiroid ilaçla kontrol altına alınmış gebelerde gebelikte TSH reseptör antikor (TRAK) ölçümüne gerek yoktur ve bu gebelerin gebelikte tiroid fonksiyonlarının normal olacağı, fetal ve neonatal hipertiroidizm riskinin düşük olacağı kabul edilmektedir. Cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi uygulanan annelerde gebelikte TRAK ölçümü yapılmalıdır. Yükseklik saptanırsa fetal kalp hızı ile fetal durum izlenmeli ve son trimesterde ölçümler tekrarlanmalıdır. Gestasyonel 36. haftada antikor düzeyi yüksek bulunursa, yenidoğan hipertiroidizm yönünden araştırılmalıdır (73).

Gebeliğin erken evrelerinde bilinmeden radyoaktif iyot tedavisi alan gebelerde maternal tiroid uptake, gebelik haftası ve fetal tiroidin iyodin konsantrasyon yeteneği in utero riski belirleyen faktörlerdir. Gestasyonel 12. haftada fetal iyot yakalama yeteneği kazanıldığı düşünüldüğünde 10. haftaya kadar 15 mCi dozunda 131I verilmesi fetal tiroid fonksiyonlarını etkilemez ve düşük tüm vücut ışınlaması gebeliği sonlandırma kararına gerekçe olmaz. Gebeliğin 10 - 12. haftasından sonra uygulanan 131I ile yenidoğanda biyokimyasal hipotiroidi

oluşabileceği akılda tutularak, normalin üst sınırında maternal tiroksin düzeyi sağlanmalı ve yenidoğan postnatal dönemde L-T4 tedavisine alınmalıdır (74).

Gebelikte hipertiroidi tedavisinde medikal tedavi tercih edilir, PTU verilerek ötiroid hale getirilir. Daha sonra serum T4 düzeyini normalin üst sınırında tutacak şekilde PTU dozu ayarlanır ve doğuma dek sürdürülür. Metimazol ile nadiren de olsa embriyopati rapor edildiği için gebelikte kullanılmaz. “Bloke et ve yerine koy” tedavisi (PTU ve L-T4) gebelikte uygulanmaz çünkü PTU dozu yüksek tutulduğunda fetal guatr ve hipotiroidi gelişimi söz konusu olabilmektedir. Kontrol edilemeyen olgularda kaçınılmaz gereklilikteyse subtotal tiroidektomi için 2.trimester uygundur. Gebelikte radyoaktif iyot tedavisi uygulanmaz (74).

Gebelikte Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi görülme oranı %2,5’tir (75). Maternal hipotiroidizm abortus, obstetrik komplikasyonlar ve fetal anomaliler için önemlidir. Etiyolojisi çoğunlukla otoimmün tiroidit olup anti-TPO pozitifdir. Birinci trimester sonunda gebelerin %10’ununda anti-TPO pozitifliği saptanır. İlk trimesterde anti-TPO pozitif annelerin %50’sinde postpartum tiroid disfonksiyonu gelişmektedir. Postpartum tiroidit taraması için erken gebelikte anti-TPO taranmalıdır (76).

Moletti ve ark.’ları tarafından ılımlı derecede bir iyot eksikliği bölgesinde yapılan prospektif bir çalışmada gebelikte hipotiroidinin toplam prevalansı %11 olarak saptanmıştır. Vakaların %57,7’sinde ilk trimesterde hipotiroidi vardır. Tiroid antikor pozitifliği %8,2 oranında saptanmış, tiroid antikor pozitifliği olan gebelerde hipotiroidi riski tiroid antikoru negatif olanlara göre 5 kat yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikor pozitifliği 5 kat risk artışına neden olsa da kadınların %70’inde hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Çoğunlukla ikinci trimesterde ortaya çıkan hipotiroidinemi gebeliklerin %25,4’ünde gelişir. Bu nedenle özellikle iyot eksikliği bölgelerinde sadece gebelik başlangıcında değil, her trimesterde en az bir kez tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Gebelikte iyot desteği kuvvetle önerilmektedir (77).

İyot eksikliği bölgelerinde maternal T4 düşük, TSH normaldir. Tanı sT4 düşüklüğü ve TSH yükselmesiyle konulur ve subklinik hipotiroidizm de hipotiroidi kadar önemlidir. Gebeliğin ilk aylarında, hCG’nin tirotropik etkisiyle TSH düşüklüğü olabilir ve tek başına sT4 düşüklüğü de gebelikte anlamlıdır (78). Gebelikte hipotiroidinin diğer nedenleri geçirilmiş tiroidektomi sonrası tiroksin tedavisine uyumsuzluktur. Gebe kaldığı bilinen hipotiroidili kadınlarda L-T4 arttırılmalı, sT4 ve TSH izlemi yapılmalıdır (79).

İyot yeterli bölgelerde de maternal tiroid disfonksiyonları (hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm veya hipotiroidinemi) çocuğun nöroentellektüel gelişimini etkilemektedir.

Gebeliğin ilk aylarında T4 düşüklüğü ile birlikte çocuklukta önemli IQ kaybı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Haddow ve arkadaşları gebelikte TSH yüksekliği bulunan annelerin çocuklarında toplam IQ skorunun kontrol grubuna göre 7 puan düşük olduğunu ($p < 0.005$), 85 puan altında bulunma oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (80). Bunun yanında Pop ve arkadaşları, biyokimyasal olarak ötiroid olmalarına karşın 32. gestasyon haftasında anti-TPO pozitifliği olan anne çocuklarında beş yaş civarında önemli IQ azalması saptamışlardır (76). Hayvan deneylerinde; düşük tiroksin, normal TSH durumunda hipokampus ve kortekste nöronal gelişim için gerekli gen ekspresyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (81).

Winkner ve ark.'ları tarafından yapılan retrospektif analizde, levotiroksin tedavisi almakta olan primer hipotiroidili anneler ve bebekleri değerlendirilmiş; eklampsi, sezaryen, preterm doğum ve neonatal tirotoksikozun anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir (82).

Hipertiroidili gebede; abortus, preterm doğum, konjestif kalp yetersizliği, preeklampsi riski artmaktadır. Hipertiroidide intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve düşük doğum ağırlığı (DDA) sıklığı dokuz kat artmıştır. Fetal hipertiroidi 1/25000-100000 gebelikte görülür. Fetal taşikardi, hidrops, IUBG ve guatr dikkati çeker. Neonatal hipertiroidide bulgular maternal PTU kullanıma bağlı olarak bir hafta gibi bir süre ile gecikmiş olarak ortaya çıkabilir. Huzursuzluk, uykusuzluk, terleme, taşikardi, aşırı iştaha rağmen tartı alamama, ileri kemik yaşı, guatr, hepatosplenomegali ile dikkati çeker. Klinik tablo neonatal sepsis ve infantil kolikle karıştırılabilir. Hipertiroidik gebe izleminde; fetal-neonatal anomali oranı %5 olarak saptanmıştır. Annenin tedavisiyle bu sorunların azalacağı kuşkuludur. Graves hastalığının gestasyonel düzelmesi varsa TRAK'ta azalma ve antikorların uyarıcı karakterden blokan karaktere dönüşmesi akla gelmelidir (83).

Tüm bu bilgilere rağmen gebelikte tiroid disfonksiyonunun taranması halen tartışmalı bir durumdur. İyot eksikliği bölgesindeki ülkelerde tiroid bozukluklarının insidansının anlamlı olarak yüksektir (83). İyot durumundan bağımsız olarak tiroid antikor pozitifliğinin prevalansının yüksek olması (70,71); ve tiroid disfonksiyonunun sadece tiroid otoantikor varlığında dahi maternal ve fetal etkilerinin olması nedenleriyle bazı uzmanlar konsepsiyondan önce veya en azından gebelik saptandıktan sonra taramayı önermektedir (70). Thung ve ark. gebelikte subklinik hipotiroidi taramasının paha-etkin (*cost effective*) olduğunu bildirmiş (72), Dosiou ve ark. 'ları da benzer şekilde bebeğin mental durumuna katkısı olmasa da gebelikte tiroid taramasının paha – etkin olduğunu saptanmışlardır (73).

Sonuç olarak, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) rutin taramayı kanıtlanmış bir yararı olmadığı için önermemektedir (74). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği taramayı önermektedir (75). Endokrin Topluluğu ise riskli gebelerde (kişisel ya da ailede

tiroid hastalığı öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması) taramayı önermektedir (77).

YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

T4 ve sT4 konsantrasyonu gebeliğin son haftalarına doğru giderek artar. Fetal T4 konsantrasyonu ortalama (12. hafta) 2 mg/dl düzeyinden başlar ve term bebekte 10 mg/dl'ye kadar yükselir. T4 düzeyindeki artış TBG düzeyindeki artışa paraleldir. Fetal sT4 12. haftada 0,1 ng/dl iken, term bebekte 1,5 ng/dl'ye yükselir (39,40). Fetüste serum T3 düzeyindeki değişiklikler T4'den farklıdır. Fetal serum T3 ve serbest T3 (sT3) düzeyindeki artış plasental iyodotironin iç halka deiyodinaz'ın T4'ü reverse triiyodotironine (rT3) dönüştürmesi nedeni ile daha az olur. rT3 düzeyleri 30.haftada 250 ng/dl iken daha sonra termde 150 ng/dl'ye kadar düşer (3). T3 düzeyi 30. gebelik haftasına kadar düşük düzeydedir.

TİROİD SİSTEMİNİN EKSTRAUTERİN YAŞAMA ADAPTASYONU

Göbek arter kanında TT4 düzeyi 10,8 µg/dl (6,6-15 µg/dl), sT4 düzeyi 1,7 ng/dl (2-4,5 ng/dl), sT3 düzeyi 50 ng/dl (14-86 ng/dl) olup, rT3, TT3 düzeyleri yüksek bulunur. Serum TBG düzeyi yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşük değerdedir (2).

Doğum ile birlikte tiroid hormonlarının üretimi belirgin olarak artar. Doğum sonrası ilk birkaç saatte serum TSH artışına rastlayan dönemde, T3 ve T4 düzeyinde belirgin artış meydana gelir. (40) Tiroid hormonlarındaki ilk artış, büyük oranda tiroid bezinden sekresyon artışı ile olur (84,85). Doğum sırasında artan katekolaminlerin de tiroid hormon sekresyonunu artırır. Tiroid bezine ait adrenerejik reseptörlerin stimülasyonu, salgılanan tiroid hormonlarının T4/T3 oranında TSH benzeri etki sağlamaktadır (86). Doğum sonrası TBG konsantrasyonunda belirgin değişme olmaması nedeni ile serbest T4 ve T3 oranlarında artış gözlenir.

Doğumdan sonra serum TSH düzeyi yaklaşık 80 mU/L'ye kadar artar, bu artış yenidoğanın soğuğa maruz kalması ve plasentadan ayrılmasıyla ilişkilidir. TSH düzeyi ilk 24 saatte hızla düşer, yaşamın ilk haftasından sonra 10 mU/L'nin altına iner. Bazı bebeklerde doğumdan sonra birkaç ay TSH düzeyleri 6 – 15 mU/L arasında yüksek seyreder. Bu TSH piki ilk 24 saatte serum T4 düzeyinde yaklaşık 17,5 mg/dl ve FT4 de 3,5 ng/dl artışa yol açar.

Haziran 2006'da Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Tiroid Birliği'nin ortak yayınlarında miadında yenidoğanlar için serum TSH'ın 2-6. haftalarda normal değer Aralığı 1,7-9,1 µU/ml olarak bildirilmiştir (Tablo 1) (87). Aynı dönemde serum T3 konsantrasyonu 260 ng/dl'ye artar. T3'deki artış primer olarak tiroid bezinde üretim artışına ve perifer dokularda deiyodinaze T4 substratlarındaki artışa bağlıdır.

Serum TRH konsantrasyonu kordon kanında yüksek iken, doğum sonrası azalır. Tiroid hormon düzeyleri birinci ayda normale iner. Fetüste yüksek düzeyde olan rT3, postnatal 4 hafta içinde giderek düşer (88).

Serum TT4 ve sT4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde yükselme izlenir. Bu artış hipertiroidi sınırlarına kadar çıkabilir. Bundan sonra ilk hafta süresince tedrici azalma görülür. TT4 düzeyi 1-3. günlerde 16,5 µg/dl (11-22 µg/dl), 1-4. haftalarda 12,7 µg/dl (8,2-17,2µg/dl), sT4 düzeyi 1-3. günlerde ortalama 4,2 ng/dl, 1-4. haftalarda 2,0 ng/dl (0,9-2,6 ng/dl)'dir (2).

Serum TT3 düzeyi doğumdan sonra ilk 24 saat içinde göbek arteri değerlerine göre 3-4 kat artar. Bunu izleyen birkaç gün içinde TT3 düzeyinde artış devam eder. TT3 düzeyindeki bu artışta TSH yüksekliği yanı sıra tiroid dışı dokularda tip-1 monodeiyodinaz (MDI-I) veya tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) etkisi ile TT4'ün TT3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir.

Kahverengi yağ dokusunda tip-2 monodeiyodinazın aktivitesinde artış ile TT3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki TT3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

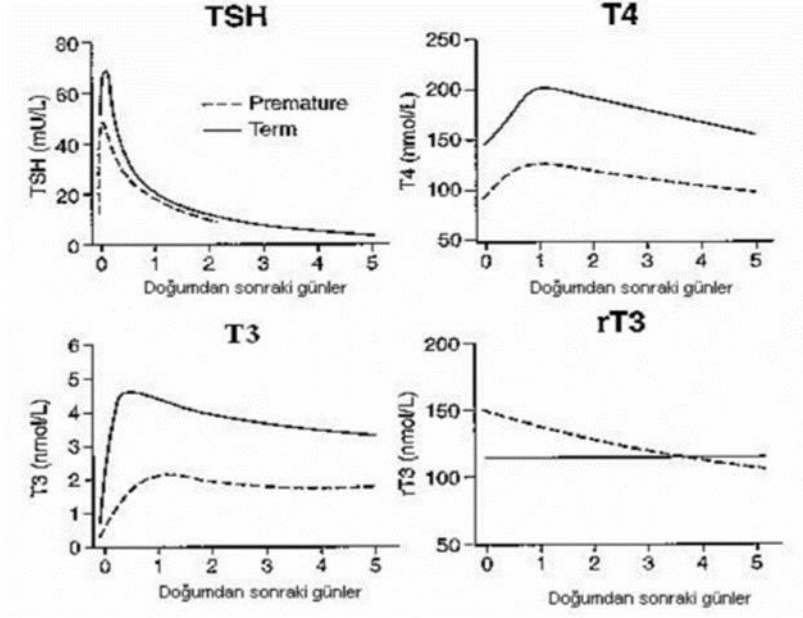
Serum rT3, doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Beşinci güne kadar normal değerlerine ulaşır. Onuncu gün ve sonrasında TT4, TT3 düzeyleri önceki günlere göre daha düşük bulunmasına rağmen halen erişkin değerlerinden daha yüksektir (2). (Şekil 4)

Postnatal adaptasyonda prematüre bebekler ile miadında doğan bebeklerin tiroid fonksiyon testlerinin günler içindeki değişimi farklılık arz etmektedir ve bu durum göz önüne alındığında prematürelerde adaptasyonun daha uzun bir dönem boyunca devam edeceği görülecektir. (Şekil7)

Prematüre yenidoğanda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam matür olmayışı doğum sonrası adaptasyona yansımaktadır. Prematürelerde TRH'nın sentez ve salınımı göreceli olarak azdır. Tiroid bezinin TSH'a yanıtı henüz olgunlaşmamıştır. TT4'ün TT3'e deiyodinizasyonu düşüktür. Tg düzeyi göreceli olarak düşük bulunur.

Prematürelerde serum TT4 ve sT4 düzeyleri düşüktür. Serum TSH ve TT3 düzeyleri normal ile düşük değerler arasındadır (89). Yapılan çalışmalarda TT4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur. Prematüre bebeklerde yaşamın ilk 24 saatinde serum TT4 ve TT3 düzeylerinde hafif bir yükselme gözlenirse de sıklıkla ilk hafta süresinde kord kanındaki düzeyin altında bulunur (90). Prematüre bebekler, zamanında doğan bebeklerin TT4 düzeylerine ancak 4-8 haftada ulaşır (91).

Doğum sonrası tiroid hormonlarındaki artışın önemi tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının etkisinde olan termogenez ve kardiyovasküler adaptasyon, intrauterin hayattan yaşama geçişte önemli durumlardır.



Şekil 6: Doğum sonrası tiroid hormonlarını değişimi

Kahverengi yağ dokusu yenidoğanın termogenezinde ana rolü oynar (92). Konjenital tiroid agenezili yenidoğanlarda tiroid hormon yetersizliğinin semptom ve bulguları yoksa çevreye uyumda genellikle sorun olmamaktadır (40,93). Tiroid hormonlarının termogenez ve kardiyovasküler fonksiyonlara etki zamanı tam olarak bilinmemektedir. Konjenital hipotiroidizimli yenidoğanların çoğu (%95) doğumda tiroid hormon yetersizliğinin bulgularını göstermez (39,40). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde 1000 konjenital hipotiroidizm vakasının retrospektif değerlendirilmesinde vakaların ancak %3'ünün doğumu izleyen ilk ayda tanı aldığı, %54,4'ünde ise tanının ilk bir yaşın üzerinde konduğu saptanmıştır (94).

Maternal T4 plasenta yoluyla fetüse geçer ve fetal gelişimde rol oynar. Hipotiroidili anne bebeği nörolojik hasar açısından risklidir ve fetüsü doğuma kadar maternal T4 ile korunabilir (32). Bu bebeklerde serum TSH düzeyi yüksektir, kemik maturasyonunda 3-6 haftalık gerileme saptanır (93).

Tiroid hormonlarının etkileri muhtemelen gen transkripsiyonunun reseptör kontrolü ile yapılmaktadır. Büyüme, iskelet maturasyonu ve beyin gelişimine etki mekanizması tam

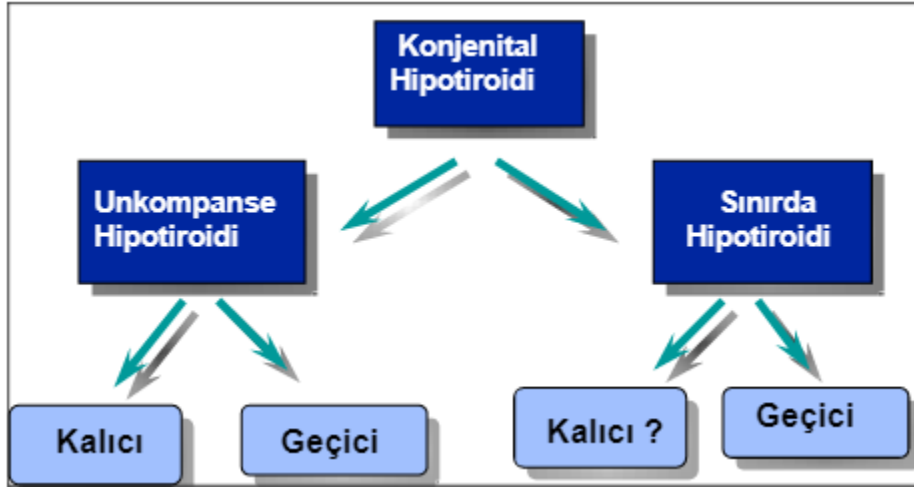
olarak anlaşılamamıştır. Kemiricilerde büyüme ve metabolik olayların tiroid hormon bağımlılığı postnatal dönemde belirgindir. Çoğu kemirici dokusunda gebeliğin son haftası ve ilk postnatal haftada nükleer tiroid hormon reseptörleri belirgin hale gelir (89).

Mitokondriyal ve plazma membran reseptörleri gibi diğer tiroid hormon reseptörlerinin önemi tam olarak açık değildir (95). Tarif edilen etkilerin çoğunun nükleer reseptörler vasıtasıyla olduğuna inanılır. İnsanda tiroid nükleer 18 reseptörleri fetal akciğer, beyin, kalp ve karaciğerde 13-19. gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır (96,97). Tiroid hormon reseptörleri steroid hormon reseptörleri ailesindedir. Bu grupta glukokortikoidler, östrojen, progesteron, vit D ve retinoidler mevcuttur. 4 farklı tiroid hormon reseptör izoformları (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2) farklı dokularda bulunur. Beyin ve hipotalamustaki alfa 2 tiroid hormon reseptörünün adı C-erb A protoonkogeni (THRA 2) dir. Tiroid hormon reseptörleri ligand bağlayıcı zincir ve DNA bağlayıcı zincirden oluşur (2).

Özet olarak tiroid hormonları büyüme, termogenez ve gelişim sürecinde önemlidir. Tiroid bezi olmayan bebeklerin çok başarılı bir şekilde ekstrauterin hayata geçmeleri, tiroid hormonunun sınırlı etkisini gösterir. Beyin, fetusta Tip II iyodotironin monodeiyodinaz aktivitesinin ana yeri olduğu için istisnadır. Tip II iyodotironin monodeiyodinaz enziminin varlığı; fetal hipotiroidizmi olan sıçan ve koyunlarda gösterildiği gibi merkezi sinir sisteminin normal gelişim ve diferansiasyonu için hücre içinde T4'ün T3'e dönüşümünü sağladığı için önemlidir, koyunlarda bu etki için kritik dönem gebeliğin son üç ayı iken, sıçanlarda ilk 3 postnatal haftadır. İnsan fetüsleri için kesin bir bilgi yoktur, ancak konjenital hipotiroidizmin erken tedavisinin mental retardasyonu önlemesi nedeni ile insan beyninin tiroid bağımlılığının postnatal dönemde başladığı söylenebilir. Hipotiroidisi olan bebeklerde erken ve yeterli postnatal tiroid hormon substitusyonu büyüme ve gelişmenin normal olmasını sağlar.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ ETYOLOJİSİ

Çocukluk döneminde mental retardasyonun en sık görülen önlenabilir nedenlerinden biri hipotiroididir. Hipotiroidi konjenital ya da edimsel, geçici ya da kalıcı, periferik (primer) ya da santral olabilir. Klinik bulgularına göre ise sınırda ya da unkompanse hipotiroidi olarak ayrılmaktadır. (Şekil 7)



Şekil 7:Konjenital Hipotiroidi Fonksiyonel Sınıflaması

Hipotiroidiye neden olan bozukluklar içinde en sık görülen ve uzun dönemde entelektüel gelişim üzerine en kötü etkisi olan grup “**primer kalıcı konjenital hipotiroidi**” dir. Yenidoğanlarda insidansı 1/3500 ile 1/4000 arasında değişmektedir (98). 1991-1992 yıllarında 30097 kan örneği ile yapılan bir çalışmada, KH insidansı 1/2736 olarak bulunmuştur (99). Kız erkek oranı 2/1 gibidir ve Down Sendromu’ nda insidansı artmıştır (100). Sağlam ve ark.’ ları, Bursa bölgesinde 1995 ve 2004 yılları arasında doğan 11770 yenidoğanda yaptıkları taramada geçici hipotiroidi sıklığını 1/840 ve kalıcı doğumsal hipotiroidinin sıklığını 1/2354 olarak bulmuşlardır. Ege bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada Büyükgebiz ve ark.’ ları 1991- 1993 yılları arasında 11.400 yenidoğanı tarayarak konjenital hipotiroidi sıklığını 1/3800 olarak saptamışlardır (101).

Konjenital hipotiroidi erken tanı ve tedavisi ile mental retardasyon riski hemen hemen tamamen ortadan kaldırılmaktadır. Bu nedenle 1970’lerden sonra yenidoğan hipotiroidi tarama programları geliştirilmiş olup, halen pek çok ülke tarama yapmaktadır (98).

Tablo 2. Konjenital hipotiroidi nedenleri.(102,103)

A- Primer Hipotiroidizm:

I- Geçici Tip: iyot eksikliği, prenatal–perinatal iyot yüklenmesi, ilaçlar, fin tipi nefrotik sendrom, geçici organifikasyon defektleri, maternal

İnhibitör antikolarlar

II- Kalıcı Tip

a) Disgenez: Agenez, hipoplazia, ektopik yerleşim, hemiagenez.

b) Dishormonogenetik hipotiroidi

-TSH reseptör cevapsızlığı (izole veya parathormon-diger hormon cevapsızlıklarıyla birlikte)

-TSH karşı Gs a protein defekti

-İyot yakalama defekti (NIS gen mutasyonu)

-Oksidasyon-organifikasyon ve kenetlenme defektleri (TPO, DUOX 1-2, pendrin gen mutasyonları)

-Defektif proteoliz ve T4 sekresyonunda yetersizlik

-İodotirozin dehalogenaz defekti (izole tiroidal veya komplet)

-Tiroglobulin sentez, glikosilasyon ve transport defektleri

c) Gebelik radyoiodine tedavisi veya radyasyona maruziyet

B- Santral Hipotiroidi (Hipotalamo-Pituiter)

I- Geçici Tip: Kardiyo-pulmoner bypass sonrası, prematürite, fetal tirotoksikoz sonucu ve bilinmeyen nedenler.

II- Kalıcı Tip:

-Konjenital enfeksiyonlar (sifilis, toksoplazma)

-Hipotalamik displazia

-TRH reseptör gen mutasyonları

-Pituiter aplazi-hipoplazia

-İzole TSH eksikliği (TSH B subunit gen mutasyonu)

-Leptin reseptör mutasyonlarına eşlik eden hipofiz disfonksiyonu

-Kombine pituiter yetmezlik. (PİT I eksikliğinde PRL, GH, TSH, RPOP-I eksikliğinde GH, ACTH, TSH ve gonodotropinler eksiktir HESX-I eksikse septo-optik displazia, LHX-3 eksikse panhipopituarizm)

C- Tiroid Hormon Direnci

Tablo 3: Tiroid hormon üretim ve etkinliğinde bozukluğa yol açan doğuştan anomaliler (183-185)

Defekt	Prevelans	Kalıtım	KH	Guatr	Diğerleri	Moleküler Defekt
TSH Cevapsızlığı	Nadir	OR	Evet	Hayır	TSH'a RAIU, T4 veya Tiroglobulin yanıtı yok	İnaktive edici TSH reseptör gen mutasyonu
İyot transport defekti	Nadir	OR	Evet	Evet	Tükürük ve mide sekresyonlarında da iyot konsantrasyonu yetersizdir	(NIS) Sodyum/iyot simporter gen mutasyonu
Organifikasyon defektleri	1:40.000	OR	Evet	Evet	Pozitif perchlorate deşarj testi	Tiroid peroksidaz (TPO) gen mutasyonu H ₂ O ₂ oluşumunda defekt
Pendred Sendromu	1:50.000	OR	Değişken	Evet	İşitme kaybı Pozitif perchlorate deşarj testi	Pendrin gen mutasyonu
Tiroglobulin Defektleri	1:40.000	OR	Evet	Evet	Tiroglobulin düşüklüğü ve TSH'a Tiroglobulin cevapsızlığı	Tiroglobulin gen mutasyonu, Sialiltransferaz yetmezliği nedeniyle defektif tiroglobulin
İyodotirozin Deiyodinaz Yetmezliği	Nadir	OR	Evet	Evet	Erken, hızlı RAIU ve hızla salınım. Serumda MIT ve DIT artışı. İdrarla aşırı iyot kaybı	İyodotirozin deiyodinaz gen mutasyonu
Tiroid Hormon Direnci	1:100.000	OD veya Sporadik	Değişken	Evet	Generalize direnç: TSH N veya ↑ Periferik Direnç: TSH ↑ Pituiter direnç: TSH ↑, hasta hipertiroid	Tiroid hormon nuclear reseptör β gen mutasyonu %90 Kofaktör defekti %10

Hastalığın ilk dönemlerinde tanınmasının güç olması, toplumdaki sıklığı, tedaviyle önlenabilir olması ve tarama maliyetlerinin düşük olması nedeniyle önemlidir. Tarama term yenidoğanlarda postnatal 3.-5.günlerde kapiller tam kanda TSH veya T4 ölçümü ile yapılabilmektedir. Yüksek TSH için cut-off düzeyi pek çok tarama programında 20-25 mU/ml olarak alınmaktadır (46). TSH ölçümleri ile T4'ün normal olduğu hafif hipotiroidi vakaları da yakalanabilirken TBG eksikliğine bağlı ya da hipofizer ve hipotalamik kökenli santral hipotiroidi vakaları gözden kaçır (104).

Konjenital hipotiroidi tanı ve tedavisinin ne kadar erken yapılırsa mental retardasyonun o oranda engellendiği bilinmektedir. Ancak tanıda T4 düzeyi 2 mikrogram/dl'nin altında olan ve kemik yaşı geri olan bebeklerde prognoz daha olumsuz etkilenmektedir (46).

Geçici hipotiroidi düşünölen vakalarda nörolojik gelişimin tamamlandığı üç yaşlarında tedavi 4-6 hafta süre ile kesilir, TSH ve tiroid hormon düzeyleri ile tanı kesinleştirilir (30).

Kalıcı konjenital hipotiroidi %80-90'ı tiroid bezinin gelişimsel defekti (disgenezis) sonucu oluşur. Disgenetik tiroid bezi ektopik, hipoplazik ya da agenetik olabilir (46,51). Bebeklerin çoğunda lingual ektopik tiroid bezi saptanır. Tiroid disfonksiyon derecesi değişkendir. Bazı bebeklerde orta derecede TSH yüksekliği ve normal T4 düzeyleri vardır. Tiroid disgenezisi genellikle sporadik olup kızlarda erkeklere göre iki kat fazla görölmektedir (46,51). Olguların sadece %2'si aileseldir. T4 düzeyi tanıda 30 nmol/L'den az olanlarda ektopi ve hipoplazi oranı yüksektir (61). İnsanlarda TTF1, TTF2, PAX8 gibi tek gen defektlerinin ailesel tiroid disgenezisine neden olduğu gösterilmesine karşın halen disgenetik konjenital hipotiroidinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (105).

Tiroid hormon biyosentez kusurları ise genelde otozomal resesif geçiş gösterir ve çoğu olguda guatr ile birlikteedir. Kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %10'unu oluştururlar. TSH stimülasyonunda, iyot alımında, tiroglobulin sentezinde ya da iodo tirozin deiyodinasyonunda defekt olduğunda tiroid hormon sentezi azalacaktır.

TSH reseptörlerinde in aktive edici mutasyonlar sonucu TSH direnci, foliküler hücrelere iyot transportunda yetersizlik, iyodid organifikasyon defekti, Pendred sendromu, tiroglobulin üretimindeki bozukluklar, iyodotirozin deiyodinaz eksikliği dishormonogenezis nedenleri olarak sayılabilir (106). Yenidoğan tarama programlarında saptanan olguların %5-10'u geçici hipotiroidi tanısı almaktadır. Transplasental olarak anneden antitiroid ilaç veya TSH reseptör blokan antikörlerin geçmesi başlıca nedenlerdendir. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde geçici konjenital hipotiroidi sıklığı yüksektir. Bebekte guatr varsa iyot eksikliği ya da guatrojenik ilaç alımı düşünölür. T4 düşüklüğü birkaç gün sürerse LT4 tedavisi gerekir (46,51). Tiroid USG'sinde anomali olan bebeklerde kalıcı hipotiroidi sıklığı daha fazladır (107).

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde genellikle klinik bulgu vermez. Tanı alamayan olgulardaki bulgular genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarı ortaya çıktıktan sonra görölür. Hastalığın etyolojisi ve ağırlık derecesine bağılı olarak klinik bulgular değişkendir. İntrauterin etkilenmiş olan agenez ve ağır dishormonogenezi bebeklerde bulgular yenidoğan döneminde ortaya çıkabilir. Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidinin bulguları beslenme güçlüğü, respiratuar distres, gestasyonel haftanın 42 haftadan uzun olması, kabızlık, hipotermi, ön fontanel büyüklüğü, arka fontanel çapının 0,5 cm den fazla olması, uzamış sarılıktır. Dil büyüklüğü, umbilikal herni, kaba yüz görünümü, hipotoni, ciltte kuruluk, letarji, livedo retikularis gibi bulgular ise genellikle yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkar (2,46,51).

Tanı anında kemik yaşı, tedaviye başlama yaşı ve IQ düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IQ düzeyi ve nöropsikolojik sekellerin tanı anı ve tedavi başlama yaşı geciktikçe IQ düzeyinin düştüğü ve sekellerin daha da sık oranlarda görüldüğü saptanmış (108). (Şekil 5)

Aynı çalışmada tanı anındaki kemik yaşının prenatal seviyede olduğu belirlenen vakalarda IQ düzeyinin daha düşük olduğu, nöropsikolojik sekellerin daha da sık rastlandığı görülmektedir (108).

Tablo 4: Konjenital hipotroidili bebeklerde klinik(109)

Nonimmün hidrops fetalis yapabilir
Gebelik haftası 40-42 haftayı asar.
Doğum ağırlığı 3500 g. üzerindedir
Doğum ağırlığı 2000 g. altında ve 4500 g. üzerinde ise risk 2 kat artar
Bas çevresi 75. persentili geçer
Geniş kranial sütürler ve arka fontanelin 0,5 cm'den fazla oluşu (normal bebeklerin % 3'ünde bulunabilir)
Ailede ve annede tiroid hastalığı
Genellikle 1. ve 2. gebelikte
Boyun ön bölgesinde aşırı yağ dokusu birikimi ve yağ tümörü görüntüsü
Saydam kulaklar
Alın saç çizgisi düşük ve buruşuktur
Eller kare, parmaklar kürek şeklinde
Bacaklar daha kısa, üst/alt oranı büyüktür
Hipotiroidili bebeklerin aylık boy uzaması düşüktür. (2 + 0,1 cm)
Normalde ilk ayda uzama 3,8 + 0,4 cm/ay olup-2 SD bile 3,2 cm'dir
Zor beslenme nedeniyle ağırlık kazanmada yetersizlik.

Tablo 5: Konjenital Hipotiroidi Klinik Bulgularının Görölme Zamanına Göre Dağılımı (35)

İlk Haftada Ortaya Çıkabilen Klinik Bulguları
Emme güçlüğü
Soğuk cilt, hipotermi
Büyük arka fontanel
Geniş fontanel ve sütur açıklığı
Birinci Ayda Ortaya Çıkabilen Klinik Bulguları
Uzamış sarılık
Hipotoni
Cilt kuruluğu
Kabızlık
Deride mermer görünümü (Kutis marmoratus)
Daha Sonraki Dönemlerde Klinik Bulguları
Kaba yüz görünümü, Kaba sesle ağlama, dil büyüklüğü
Sesli solunum, solunum sıkıntısı
Göbek fıtığı, Karın gerginliği
Kuru kaba deri
Guatr
Uykuya eğilim
Diş çıkmasında gecikme
Kabızlık
Boy büyümesinde gerilik
Motor ve mental gerilik

Hipotiroidili çocukların kardiyolojik değerlendirilmesinde bradikardi, kalpte üfürüm, kardiyomegali ve asemptomatik perikard effüzyonu olabilir. Spastisite, kaba tremor, nistagmus, koordinasyon kusurları, derin tendon reflekslerinde artma, strabismus ve sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklarda gelişebilir (35).

KH' nin klasik bulguları; kalın sesle ağlama, kaba yüz görünümü, fontanellerin geniş olması, ciltte alacalı görünüm, büyük dil, göbek fıtığı, sarılık, el ve ayaklarda soğukluk, kabızlık, hipotoni, emmeme, letarji genellikle zaman içinde gelişir (35). (Tablo III)

Bu bulguların erken dönemde ortaya çıkması bebeğin fetal dönemde hipotiroidiye maruz kalmasıyla ilişkilidir. Annede iyot eksikliğinin olması ya da otoimmün tiroidit nedeniyle hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde KH var ve ciddi derecede ise bulgular yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir.

Tiroid fonksiyonları normal olan annelerin KH'li bebeklerinde ise bulgular tiroid hormon eksikliğinin derecesine bağlı olarak zaman içinde belirginleşecektir. Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan KH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya

çıkarken, hafif dishormonogenez ya da ektopisi olan hastaların bulguları geç çocukluk döneminde görülebilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guatra yönelik incelemeler sırasında konulur (2).

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

PRİMER HİPOTİROİDİ

Tiroid Disgenezisi

Tiroid disgenezisi, bezin kısmen (Hipoplazi) ya da tümüyle (agenezi) gelişmemiş olmasından ya da tiroid bezinin gelişim yerinden boyundaki normal yerine göçüyle ilgili bozukluklardan (Ektopi) kaynaklanır. En sık görülen formu ektopidir. Kız / erkek oranı 2/1 dir. Atrezik ve aplazik tiroid disgenezileri vakalarına %30 oranında rastlanırken hipoplazi sıklığına %10 oranında rastlanmaktadır (110).

Tiroid disgenezisi ırklar arasında farklı insidansta bulunur. Afrika kökenli Amerikalılarda 1/32000 iken Kuzey Amerika’da 1/4500 sıklıkta bildirilmektedir (111). Türkiye’de ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde yapılan çalışmada disgenezi sıklığı 1/3517 olarak bulunmuştur (112). Tiroid disgenezisinin etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmak birlikte nedeni kesin olarak ortaya konmamıştır (113).

Genetik neden olarak tiroid bezinde eksprese olan ve tiroid bezi gelişiminde rol oynadığı bilinen transkripsiyon faktörlerini (TTF-1, TTF-2, PAX-8) kodlayan genlerde defekt olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda bu genlerde mutasyon tanımlanmıştır(41,114)

Çevresel faktörler olarak maternal otoimmünite suçlanmaktadır. Ancak disgenezili bebeklerin annelerinde tiroid otoantikörlerinin daha yüksek oranda pozitif bulunduğuna dair bir bulgu bildirilmemiştir (113).

Dishormonogenezis

İkinci en sık konjenital hipotiroidi nedenidir. (%10-15) Dishormonegenez, tiroid bezinde hormon biyosentezinden sorumlu basamaklardan herhangi birisinde ortaya çıkan bozukluktan kaynaklanır (115).

Dishormonegeneze yol açan bozukluklar otozomal resesif geçiş göstermektedir. Sadece TSH direnci otozomal dominant geçer. Bunlar iyot yakalama defekti, organifikasyon defekti, tiroglobulin sentezi ve salınım bozukluğu, iyodotirozin deiyodinaz eksikliğidir.

Sodyum iodid 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) iyodotirozin deiyodinasyon defekti (Pendrin gen SCL26A4) gibi genetik defektler tanımlanmıştır (116). Diğer özellikleri bakımından disgenezisle benzerlik gösterir.

SEKONDER HİPOTİROİDİZM

Santral hipotiroidi hipofizer (sekonder) veya hipotalamik (tersiyer) nedenlere bağlı tiroid fonksiyon yetersizliğidir (117,118). Hipotalamik türü yaklaşık 1/110.000 doğumda görülür. Hipotalamusun gelişim defektlerine bağlı olabilir. İzole TRH eksikliği veya reseptör cevapsızlığı söz konusu olabilir. Hipofizer türü ise yaklaşık 1/29.000 canlı doğumda görülür.

İzole eksikliklerde TSH alt birimini kodlayan gende, TRH reseptör geninde mutasyonlar moleküler bozukluklar olarak gösterilmiştir. Bebeklerde FT3 ve FT4 düşük, TRH'a karşı TSH cevapsız, tiroid teknesyum 99 alımı yetersizdir. Tiroid bezi hipoplazik iken pituitier bez genişlemiştir. Bu bulgu tiroid bezi büyümesinde TSH'un önemli bir rol aldığını göstermektedir. Prolaktin düzeyi normal bulunurken alfa-subunit düzeyinin oldukça yüksek olması tipiktir.

Çoklu hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülen sekonder-tersiyer hipotiroidi vakalarının bir kısmında orta hat defektleri (yarık damak, yarık dudak, septum pellusidum ya da korpus kallosum yokluğu) eşlik eder (119). Ayrıca mikropenis, uzamış sarılık, hipoglisemi gibi diğer hormon eksikliklerine bağlı bulgular da görülür. Bir yenidoğanda düşük serbest T4 düzeyi ile normal TSH birlikteliği varsa sekonder hipotiroidi dışlanmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme klasik üçlü; ektopik arka hipofiz, hipofiz sapının olmaması veya ince olması, hipoplazik ön hipofiz; birçok vakada doğumsal hipopituitarizmi düşündürür. Hipofiz sapı normal ve arka hipofiz normal yerleşimliken ön hipofiz normal veya küçük boyutlu ise *PIT-1* mutasyonu (120), ön hipofiz boyutlarında artış varsa *PROP-1* mutasyonu (121) düşünülmelidir. *PIT-1* eksikliği hem annede hem bebekte varsa klinik tablo daha ağırdır. Hastalarda TSH eksikliği başlangıçta olabileceği gibi, büyüme hormonu tedavisi ile birlikte belirginleşebilir ve büyüme hormonu tedavisinin yetersiz kalmasına yol açabilir.

TİROİD HORMON DİRENCİ

Tiroid hormon direnci oldukça nadirdir. Yaşamın daha ileri döneminde tanı alır. Olgular genellikle bulgu vermez. İnsidansı 1/50.000 civarındadır. Çoğu olguda tiroid hormon alt birimini kodlayan gende mutasyon gösterilmiştir (122). Dominant olarak kalıtılır. Tiroid reseptörlerinin üç izoformu vardır: Tr•1, Tr,1 ve Tr,2. Hastaların hemen tamamı TR, genindeki mutasyonlara bağlıdır. Hastalar klinik olarak hipotiroiddir. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, TSH düzeyi ise normal veya hafif yüksektir. Bu sendroma sahip annelerin gebelikleri eğer bebek tiroid hormonuna dirençli değilse, ya abortusla sonuçlanır, ya da hipertiroidizm ile doğar

ve İUGR görülür (123,124). Hastaların çoğunda guatr vardır. Bazılarında işitme kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Daha ileri yaşlarda yüksek T4 ve T3 konsantrasyonunun TR reseptörünü aktivasyonu ile taşikardi görülebilir. Yaklaşık yarısında bazı öğrenme güçlükleri olmakla birlikte ağır zekâ geriliği nadirdir. Hastalar direnci aşabilmek için yüksek miktarda tiroid hormonu sentezledikleri için hormon düzeylerini baskılamaya çalışılmamalıdır. Klinik bulgular yaş ilerledikçe azalabilir.

GEÇİCİ TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

İYOT EKSİKLİĞİ VE/VEYA FAZLALIĞI

Türkiye, hafif-orta derecede iyot eksikliğinin olduğu ülkeler arasındadır.

a) Fetal İyot eksikliği: İntrauterin hayatın 10-12. haftalarında fetal folliküler hücreler iyot yakalama yeteneğine kavuşurlar ve fetüsün iyot ihtiyacı transplasental geçen maternal iyotla karşılanır. Gebelik döneminde annenin en az 200 µg/gün iyot alması gerekir ve bu miktarın 100 mikrogram altına inmesi kısıtlılığı, 50 mikrogram altına inmesi ağır iyot eksikliğini gösterir(124). Yetersiz iyot alımı anne ve fetüsü etkler. T4 düzeyi azalırken T3 normal veya yüksek bulunur. Serum tiroglobulin düzeyi 30 ng/ml'yi geçerken orta-şiddetli derecede TSH yükselmesi gözlenir. İyot eksikliği gösteren annelerde anemi, preeklampsi ve postpartum hemorajinin daha sık olduğu görülmüştür. Fetal iyot yetersizliğinin bulgu ve belirtileri ölü doğum, erken ve geç düşükler, düşük doğum ağırlığı (toplumda %6,8 iken, iyot eksikliği grubunda %22), myelomeningosel başta olmak üzere konjenital malformasyonlarda artış, mikrosefali, perinatal mortalitede artış, fetal guatr, tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma, kretenizm, tiroid disgenezinde artma, orta derecede iyot eksikliği gösteren gebelerin çocuklarında hiperaktivite dikkat eksikliği, psikomotor ve mental defektler sayılmaktadır (125,126). İyot eksikliği durumunda kretenizm görülür. Nörolojik bulgular ön planda ise ötiroid kreten, hipotiroidi bulguları ön planda ise hipotiroid kreten adı verilmektedir. Fetal iyot eksikliğinin önlenmesinde anneye yeterince iyot verilmesi gerekir. Yapılan araştırmalarda fetal beyin açısından en kritik dönemin 10-18 gebelik haftaları (13-18 haftalarda fetal beyin T3 reseptör yoğunluğu belirgin artış gösterir) arası olduğunu göstermiştir ve fetüs ilk 5 ayda anne tiroid hormon desteğine muhtaçtır. Gebeliğin 5. ayından sonra agenez veya dishormonogenez varsa anneden destek doğuma dek sürer. Çin'de yapılan bir araştırmada özellikle ilk trimester olmak üzere 2. trimesterin sonuna kadar iyot desteği yapılıncı mikrosefali gelişiminin azaldığı, üçüncü trimesterde yapılan iyot desteğinin yararlı olmadığı tespit edilmiştir. İyotlu tuz kullanımı yanında iyot damlaları veya tabletleri kullanabilmektedir. Çok ağır iyot eksikliği bölgelerinde iyot kapsülleri veya enjeksiyonu düşünülebilir.

NEONATAL İYOT EKSİKLİĞİ

Neonatal tiroid bezinde 0,1 mg gibi çok düşük iyot rezervi vardır ve postnatal iyot desteğinin sürmesi gerekir. Yetersiz iyot alımı devam eden anneler de (iyotsuz tuz alma, vejetaryen diyet), anne sütü yoluyla da iyot desteği yapamadıklarından neonatal iyot eksikliğine sebep olabilir. Yenidoğan servislerinde yatan bebeklerde ise mamalarda iyot düşüklüğü, uzun süren paranteral beslenme, diüretik kullanımı iyot eksikliğine yol açabilir. Neonatal dönemde iyot eksikliği guatr, neonatal hipotiroidi, konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırılma oranında artma, neonatal hipertirotropinemi ve tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma şeklinde sonuçlara yol açabilir (125).

Prematüritenin derecesi arttıkça iyot depolanması azalmaktadır. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matür olmaması nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü de kısıtlıdır. Bu da kolaylıkla hipotiroidi tablosuna yol açmaktadır (127).

Fetal ve yenidoğan dönemi iyot fazlalığına da duyarlıdır. Bu dönemde anneye ya da yenidoğana deriden iyotlu antiseptiklerin uygulanması kolayca hipotiroidiye neden olmaktadır (85). Aşırı miktarda iyot alınması Wolff Chaikoff etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar (128). İyot yüklenmesi olan anneler anne sütü yoluyla da bebeğe iyot yüklemeye devam edebilirler. İyot yüklenmesi varsa idrar iyot düzeyi 20 µg/dl üzerinde bulunur. Bu nedenle gebelikte, doğum esnasında ve yenidoğanda ilaç, radyokontrast veya antiseptik yoluyla iyot yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hipotiroidi saptanırsa hasta L-T4 tedavisine alınır (125).

MATERNAL İLAÇ KULLANIMI

Annenin hamilelik ve emzirme döneminde kullandığı bazı ilaçlar geçici yenidoğan hipotiroidisine yol açmaktadır. Bunların başlıcaları antitiroid ilaçlardan propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldür (124).

MATERNAL TSH RESEPTÖR ANTİKORLARI

Annedeki Graves hastalığına neden olan TSH reseptörlerini uyaran blokan antikorlarla ortaya çıkan hipotiroidi geçicidir. Anneden geçen bu antikorların 3-6 ayda bebeğin kanından temizlenmesi sonucu düzelir (124).

GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ

TSH normal iken T4'ün düşük olduğu durumlar hipotiroidi olarak adlandırılır. Prematürelerde daha sık görülür (128). Prematüre bebeklerin hipotalamik TRH üretimi ve sekresyonu düşüktür ve tiroid bezinin TSH'a cevabı yeterli değildir, Tiroid follikül hücrelerinin iyod organifikasyonu yetersizdir, T4-T3 dönüşümü tam değildir ve TBG düzeyleri rölatif düşüktür. Doğumla birlikte maternal T4 desteği de kaybolur. Bu durumda ekstrauterin hayata

çıkan prematüre bebeklerde TSH normal veya düşük, T3 normal veya düşük, rölâtif hipotiroksinemi, FT4 düşüklüğü ve tiroglobulin yüksekliği saptanır (96,128,129). Yapılan TRH testine T4 ve TSH cevabının yeterli olması rölâtif hipotalamik immatüriteyi desteklemektedir. Bu yüzden birçok kişiye göre tedaviye gerek olmadığı desteklenmekteyse de tartışmalı bir konudur. Doğumdan sonra prematüre bebekler değişik hastalıklar nedeniyle strese maruz kalarak tiroid disfonksiyonu gösterebilirler. Özellikle hasta bebeklerde serum T4 ve T3 düzeyleri çok düşük olabilir. Bu durumun hasta bebeğin metabolizmayı düşürmek için adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir. Yaşamın ilk haftalarındaki düşük tiroksin düzeyleri preterm bebeklerde hastalığa bir adaptasyon yüzünden de olabilir, bu durum hasta ötiroid sendromu veya tiroid dışı hastalığın bir benzeri olarak düşünülebilir (130).

Rooman ve ark.'ları gestasyon yaşı 26 - 41 hafta arasında 263 yenidoğanın postnatal 1. ve 14.günlerde sT4 ve TSH düzeylerine bakmışlar ve bu vakaların %5'inde geçici hipotiroidi saptanmışlar (düşük sT4 ve TSH >20 mIU/L); kalan 250 vakada sT4 düzeylerinin gestasyon haftası ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Gestasyon yaşı 26-31 hafta arasında olan yenidoğanlarda sT4 düzeyleri, term yenidoğanlar için belirlenen sT4 aralığının altında, TSH düzeyleri ise normal aralıkta saptanmıştır (131).

Fisher bütün ÇDDA yenidoğanların nispeten düşük, gestasyonel yaş ve total tiroksin konsantrasyonu ile orantılı TBG konsantrasyonuna sahip olduklarını göstermiştir (132).

Carrascosa ve ark.'ları tarafından gestasyon haftaları 30-36 arasında değişen 76 hasta preterm yenidoğanın tiroid fonksiyonları longitudinal olarak izlenmiştir. Benzer gestasyon haftadaki 75 sağlıklı preterm bebeğin benzer postnatal yaştaki sT4 ortalamasının -2SD altında olması kontrol grubu olarak tanımlanmış. Buna göre hasta preterm bebeklerin 24.saatte %38'inde, 1.haftada %9'unda hipotiroksinemi saptanmıştır. Doğum sonrası 24.saatte normotiroksinematik saptanan 31 bebeğin 3'ünde 1.haftada hipotiroksinemi geliştiği görülmüş, izlemde postnatal 3.haftada 3 bebeğin de sT4 değeri normale dönmüştür. Bu çalışmada doğum sonrası 24.saatinde hipotiroksinematik saptanan hastaların tamamı dopamin tedavisi almakta olan ve patent duktus arteriozusu olan bebeklerdir (133).

Gestasyonel yaşa bağlı olarak referans aralıklar değişkendir. Adams ve ark.'ları gestasyon yaşı 25-36 hafta arasındaki 104 preterm yenidoğanın postnatal ilk haftasında sT4 düzeylerini ölçmüş ve preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonları için referans aralıklarını oluşturmuşlardır. Bu çalışmada sT4 düzeyleri gestasyonel yaşla pozitif korelasyon göstermektedir (134).

Pek çok çalışmada preterm yaş grubu için referans aralıkları tespit edilmiştir, buna rağmen çalışmalar arasında kıyaslanabilirlik olmadığından preterm için tek bir referans

aralığı üzerinde uzlaşa sağlanmamıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda gestasyonel yaş hipotiroksinemi için ana risk faktörüdür ve doğumdan sonraki 6 hafta boyunca tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir (135).

Tiroid hormonları ile ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. İstenmeyen ilaç etkisi açısından iki ana mekanizmayla açıklanabilir. Mekanizmaların ilki, ilaçların (dopamin ve glukokortikoidler) TSH sekresyonunu inhibe etmesi ikincisi bazı ilaçların (furosemid, NSAİD, heparin vb.) tiroid hormonları yerine TBG, transtretein ve albümine bağlanarak tiroid hormonlarının bağlanmasını engellemesidir. Bu etkileşimin gücü, ilacın terapötik konsantrasyonuna ve assay reaksiyonunun dilüsyon durumuna bağlıdır. Her kitte bilinmeyen ya da saptanmamış yeni birçok ilaç etkileşimi olabileceği için klinisyen tiroid hormon sonuçlarını değerlendirirken dikkatli olmalıdır (136).

Dopamin infüzyonun preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi üzerine etkisi ile ilgili Filippi ve ark.' ları tarafından yapılan bir çalışmada yenidoğanlar (n=172) üç gruba ayrılmış (grup A, hiç dopamin tedavisi almayanlar; grup B, tiroid tetkiki öncesinde en az 6 saat dopamin alanlar ve grup C, tiroid tetkiki sırasında dopamin alanlar) Dopamin alan bebeklerde prematüre hipotiroksinemisi sıklığı (sırasıyla %11,6, %53,8 ve %89,3) anlamlı yüksek bulunmuş. TSH ve T4 düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada sonuçlar dopamin etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. Düşük TSH ve T4 düzeyleri, tiroid dışı hastalık sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülebilirse de (dopamin alanlarda kritik hastalık varlığı ile bağlantılı olarak) sonuçlar dopaminin TSH ve T4 süprese edici etkisi yönünde yorumlanmıştır (137).

GEÇİCİ HİPERTİROTIROPİNEMİ

Geçici Hipertirotiropinemi özellikle TSH ölçümü ile yapılan KH yenidoğan tarama programlarında karşılaşılan bir problemdir. Genellikle prematürelerde görülmektedir. Etiyolojisi kesin bilinmemektedir. Serum T4 düzeyi normal iken TSH düzeyi yüksektir. TRH testine artmış TSH yanıtı görülür, tiroid sintigrafileri normaldir. Tedavi tartışmalıdır (51). Geçici olabilir, 15 günden uzun sürerse kalıcı veya persistant hipertirotiropinemi adı verilir. İdiopatik veya sekonder olabilir (2,69-72).

Etiyolojik faktörler arasında perinatal-neonatal iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, gestasyonel diyabetli anne bebekleri, tirotiropin reseptör gen defektleri, anneden geçen ilaçlar (propiltiurasil, lityum), maternal blokan antikörler, annenin düşük doz radyoaktif iyot alması, parsiyel TTF-1 eksikliği, Down sendromu, Kabuki make-up sendromu sayılmaktadır.

TSH değeri 2 haftalıktan sonra 10 mU/L üzerinde olan, TSH değeri 6 ile 10 arasında sebat eden olgularda yapılan TRH uyarı testi ile 35 mU/L üzerine çıkan vakalarda düşük doz L-T4 (5 Dg/kg) başlanmalıdır (138,139).

DÜŞÜK T3 SENDROMU

Matür bebeklere oranla prematüre bebeklerde T3 konsantrasyonu daha düşüktür. Bunun nedeni prematürelerde Tip 1 deiyodinaz enziminin matür olmayışı ve bundan dolayı T4'den T3 dönüşümünün kısıtlı olmasıdır. Serum T3'ü iki hafta içerisinde normale gelir (51).

BAĞLAYICI PROTEİN BOZUKLUKLARI

Tiroid hormonlarının ana taşıyıcı proteini TBG'nin eksikliği X'e bağlı kalıttır ve erkeklerde insidansı 1:2400 olarak bildirilmektedir. Kuzey Amerika'da toplam sıklığı 1:4000 - 4300'dür (140, 141). Total T4 ve T3 düzeyleri düşük, serbest fraksiyonlar normaldir. Hipotiroksinemi tanım olarak sT4 düşüklüğüdür. Bu durum sadece T4 düzeylerinin değil sT4 düzey ölçümlerinin de önemi göstermektedir. Bazal TSH ve uyarılmış TSH düzeyleri normaldir. Kesin tanı için TBG ölçümü yapılması gerekir. Bir yenidoğanda total T4 düşüklüğü, normal TSH ile birlikte ise bu durumda TBG eksikliği dışlanmalıdır. Serbest T4 normal olduğu sürece tedavi gerektirmeyen bir durumdur ve bireyler ötiroiddir (142).

TIROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU “NONTHYROIDAL DİSEASE” (NTD)

Tiroid bezinden kaynaklanmayan hastalıkların gidişi sırasında, tiroid bezinde hastalık olmaksızın serum tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olabilmektedir.

NTD'de tiroid fonksiyon testlerinin karakteristiği düşük serum T3 düzeyi, normal veya artmış rT3, değişken T4 ve normal TSH'dır. T4'ün rT3'e dönüşümü nedeniyle gebelik boyunca fetal T3 düzeyleri düşüktür ve bu nedenle sıklıkla preterm yenidoğanlarda gözlenir. Tiroid dışı hastalıklar ve beslenme bozukluğu nedeniyle de T3 düzeyleri azalmış olabilir. Düşük T3 düzeyleri de, T4 gibi, ileri yaşlarda IQ'da azalma ile ilişkilendirilmektedir (143). Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük yenidoğanlarda tiroksin tedavisi T3 düzeylerini arttırmaz (144).

Ağır hastalık durumunda veya cerrahi işlemler sonrası tiroid hormon sekresyonlarının belirgin olarak suprese olduğu gösterilmiştir (145,146). Endojen salınan glukokortikoidler, sitokinler gibi mediatörler HPT aksını baskılayabilir, tiroid hormon sentezi, metabolizması ve transportunu etkileyebilir. Orta derecede hastalıkta, periferik dokularda D1 inhibisyonuna bağlı olarak, plazma rT3 düzeyleri artıp plazma T3 konsantrasyonları düşerken hastalığın şiddeti arttıkça TSH supresyonu da olur ve T3'e ek olarak T4 de azalır (147). Kritik hastalık sırasında tiroid fonksiyon bozuklukları hasta ötiroid sendromu olarak adlandırılır; kanda tiroid hormon düzeyleri düşük olmasına rağmen klinik olarak hastalar ötiroid kabul edilir. Bu durum, stres

durumunda oraganizmanın minimum metabolik gereksinimlerine karşılık adaptif bir yanıt olarak kabul edilebilir (148). NTD ile hasta ötiroid sendromu birbirleri ile çoğu zaman örtüşen iki terimdir. Tiroid dışı hastalık sendromunda HPT aksında olan değişiklikler hastalığın süresi ve şiddeti ile orantılıdır (149).

Kalp cerrahisi uygulanan yenidoğanlarda santral hipotiroidiye bağlı tiroid hormon bozuklukları görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass operasyonu geçirmiş ve dopamin tedavisi almış yenidoğanlarda tiroid hormon düzeylerinin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Tiroid disfonksiyonunun, postoperatif dönemde yoğun bakım gereksiniminde artış ve vazoaaktif ajanların kümülatif dozunda artış şeklinde karşımıza çıkan negatif etkileri bulunmaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası özellikle postoperatif düşük kardiyak outputu olan yenidoğanların T3 ile tedavisinin, miyokardiyal fonksiyonları geliştirdiği ve postoperatif yoğun bakım gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (150).

Hasta ötiroid sendromu, immatur prematür yenidoğanlarda daha sıktır. Bakteriyal enfeksiyon, sepsis, kardiyak yetersizlik gibi tiroid dışı hastalıklarda, gestasyonel yaş ile bağımsız olarak ve düşük T4 ve sT4 düzeyleri ile ortaya çıkar. TSH değerleri etkilenmez.

DÜŞÜK T3 İLE GİDEN SEKİL

Ötiroid hasta sendromunun en sık görülen seklidir. Serum total ve serbest T3 düzeyi düşük iken serum T4 ve TSH düzeyi normaldir. Düşük T3 değeri diyabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, akut ve kronik enfeksiyonlar, böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları, neoplastik hastalıklar, cerrahi girişimler, travmalar, akut ve kronik açlıkta, protein kalori malnutrisyonunda, normal fetus ve doğumdan sonraki ilk birkaç saatte görülür (1, 9, 10). Yoğun bakımda yatan hastalarda ölümden birkaç dakika sonra alınan karaciğer ve kas biyopsilerinde 5' monodeiyodinaz aktivitesinin azaldığı 5 monodeiyodinaz aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bunların sonucunda T3 miktarı azalırken revers T3 (rT3) miktarı artmaktadır.

Serum T3 düşüklüğü ile giden hastalarda rT3 serum konsantrasyonu yükselir. Bunun nedeni 5'monodeiyodinaz enzim aktivitesinin azalmasıdır(10, 26) 5'monodeiyodinaz enzimi T4'un T3'e dönüşümünü ve rT3'un diiyodotironine (T2) dönüşmesini sağlar (10). Bütün bunların sonucunda bu hastalarda rT3 miktarı artar. Bu artış KBY'li ve sepsisli hastalarda görülmez (1, 10, 27- 29, 151).

Hastanede yatan hastalarda sekonder hipotiroidi ile hasta ötiroid sendromu ayırımında rT3 miktarı kullanılabilir. Sekonder hipotiroidizmde rT3 miktarı azalırken, hasta ötiroid sendromunda artar (10, 30).

Düşük T3 ve düşük T4'un birlikte olduğu durum

Hafif ve orta şiddetli hastalığı olanlarda T3 miktarı düzelirken, T4 miktarı normal seviyelerde kalabilir. Daha ciddi hastalığı olanlarda T3 ve T4 azalabilir (1,10). Hastaneye yatan hastaların % 15-20'sinde, yoğun bakıma yatan hastaların % 50'sinde serum T4 konsantrasyonu azalır (31). Serum T4 düzeyindeki azalma ile mortalite arasında kuvvetli ilişki vardır. Bu nedenle durum ciddiyetini göstermede önemli bir göstergedir. Ancak bu hastalarda tiroksin verilmesiyle mortalite azaltılamamıştır (1).

Yüksek T4 düzeyi ile görülen şekil

Tiroid dışı hastalıkların az bir kısmının gidisi sırasında total ve serbest T4 düzeyi yüksek saptanabilir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında genelde total T4 ve T3 artarken, serbest T4 ve T3 normal sınırlar içinde kalır. Total T4 artısının nedeni karaciğerde tiroksin bağlayan globülin yapımının artmasıdır. Akut ve kronik hepatit, alkolik siroz, akut intermittan porfiri bu değişikliklerin en sık görüldüğü karaciğer hastalıklarıdır (1,10).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI

KH'nin tanı yöntemi hastalığın yenidoğan döneminde ilk hafta içerisinde tarama programları ile bulgular çıkmadan ve bebek etkilenmeden veya minimal etkilendiği erken dönemde tanı alması ve yerine koyma tedavisinin başlanmasıdır. KH T4'ün düşük TSH'nın yüksek olması ile doğrulanır.

İntrauterin hipotiroidinin süresi ve şiddetini saptamak amacıyla kemik yaşına bakılır. İlk 3 ayda diz grafisi çekilerek femur alt epifiz çekirdeği ile tibia üst epifiz çekirdeği değerlendirilir (152). Yenidoğanda hiç epifiz çekirdeğinin görülmemesi kemik yaşının <36 hafta, femur alt epifiz çekirdeği var ancak tibia üst epifiz çekirdeği yok ise 36-38 hafta, tibia üst epifiz çekirdeği de mevcut ise >38 hafta olarak yorumlanır. Distal femur ve proksimal tibial epifizler düzgün gelişmiş ve eşitse 40 haftayı gösterir.

Tanı için yapılması gereken diğer işlemler:

1. USG ya da sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenmesi
2. Serum tiroglobulin düzeyi
3. İdrarda iyot düzeyi
4. Tiroid sintigrafisi

Disgenezili vakaların % 75'inde ektopi söz konusudur ektopik bez sintigrafi ile gösterilebilir; ayrıca hipoplazi ve hemiagezezi de saptanabilir. Sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenemediği vakalarda, tiroid agenezisi, iyot yakalama defekti, iyot fazlalığına bağlı supresyon, TSH reseptör mutasyonu ve anneden geçen TSH reseptör blokan antikorlar

araştırılmalıdır. Bunlarda ayrıca tiroid USG yapılmalıdır. Sintigrafi ile dishormonogenezisi geçici KH'den ayırt etmek mümkün değildir.

5. Usg:

USG' de bez görülüyor ve normal pozisyonda ise dishormonogenez ya da geçici KH söz konusudur; USG' de bez görüntülenemez ise agenezi ya da ektopi olabilir. (Her ikisi de kalıcı KH' ye işaret eder) Ayrıca disgenezinin diğer formları olan hipoplazi ve hemiagenezi de ayırt edilir. Kalıcı-geçici KH ayırımı tam yapılamayanlara 3 yaşına kadar tedavi verilip 3 yaşından sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

6. Serum tiroglobulin düzeyi

Dishormonogenezis ve bezin uyarıldığı diğer durumlarda (örneğin iyot eksikliğine bağlı geçici KH) yüksek bulunur; tiroglobulin eksikliğinde ise çok düşüktür.

7. İdrarda iyot ve serumda tiroid otoantikor düzeyleri geçici KH'den şüphelenilen vakalarda gerekli görüldüğü takdirde ölçülür (153).

Konjenital hipotiroidili bebeklerde hipoglisemi, hiponatremi, kreatinin yüksekliği, alfa fetoprotein yüksekliği, EKG'de bradikardi, voltaj düşüklüğü, QT uzaması, R dalgasından sonra basık ve uzun T dalgası (Ali Ertuğrul-kubbe-minare bulgusu) saptanabilir (154, 155). Söz edilen EKG bulguları yenidoğan döneminde fazla belirgin olmayıp tanı ve tedavisi geciken olgularda görülmektedir.

Hastalarda TSH reseptör, TTF1, TTF2, PAX-8, pendrin, DUOX 1-2 gen mutasyonları çalışılabilir (31).

Annede guatr iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, tiroid disgenezi, Hashimoto ve Graves hastalığı araştırılır. Annede, fetusta ve yenidoğanda TSH reseptör antikorları çalışılabilir. Eğer metot radyo reseptör ise (RRA) antikorun cinsini göstermez. Yüksek olan olgularda klinik tabloya göre uyarıcı veya blokan olduğuna karar verilir.

TEDAVİ:

Tedavi, tarama ile belirlenip venöz ölçümlerle tanısı kesinleşmiş yenidoğanlara günde tek doz açken 10-15 µg/kg/gün L-T4 verilerek yapılır. Etiyolojik tetkikler için tedavi ertelenmemelidir. Tabletler kırılıp bir miktar süt (soya sütü kullanılmaz) veya su ile verilir, Mamaya eklenmez. Hemen kusarsa doz yeniden verilmelidir. L-tiroksinin likid formları güvenilir değildir. Bazı araştırmacılar T3 + T4 kombinasyon tedavisini önerse de sadece T4 ile yeterli T3 düzeyi sağlandığı için pratik değildir. Verilen T4'ün %40 ile 72'si emilir (156). Aç karnına daha yüksek oranda emildiği için beslenmeden bir saat önce verilmesi önerilir. . Serum düzeyi 8-10 saat yüksek kalır, ancak kümülatif etki 14. Günde elde edilir. Bu nedenle doz değişimleri 14 günde bir yapılmalıdır. Beyin gelişimi için önemli ve gerekli olan tiroid

hormonları dolasından serbest T4 olarak alınır ve T3'e çevrilir. Santral sinir sistemi dolasında iki kat artan veya %30-50 azalan FT4 düzeylerine karşılık T3'e çevrilmeyi azaltma veya artırma şeklinde regülasyon mekanizmalarını çalıştırır (157). Tedaviye hayatın ilk 14 gününde ve yüksek dozda başlanması önem taşır (Tablo 7)(131,158).

Tedavinin amacı TT4 ve FT4 düzeylerini aralık değerlerinin üst yarısında tutmak ve TSH'ı suprese etmektir. Yapılan araştırmalarda uygun dozda T4 ile total ve serbest T4 düzeylerinin 3. günde normale döndüğü, TSH'nın 3,6 günde %50 azaldığı ve 6 hafta içinde baskılandığı anlaşılmıştır (157).

Genel olarak TSH'nın 6 altına inmesi yeterli supresyonu (yeterli dozu), 0,8 altına inmesi aşırı supresyonu (aşırı dozu) gösterir. Bazı otorler ise tedavinin ilk 3 yılında TSH Aralığının 0,5-2 mU/L olmasını önermektedir (159). Tedavinin ilk yıllarında TT4 düzeyi 10-16 Dg/dl, FT4 düzeyi 14-23 pg/ml olarak seçilmelidir (2). Bu değerler RIA değerleridir, dengeli diyaliz metodunda değerler daha yüksek ölçülür.

Normal TSH ötiroidinin bir göstergesi olmakla birlikte, tedavinin ilk 5 haftasında TSH'ın normalleşmesi sürdüğünden, ötiroidizm varlığı sT4 ile değerlendirilmelidir (29). Optimal LT4 tedavisi için 3 haftadan önce ötiroidizme ulaşılması, tedavinin 13. günden önce başlanması, LT4 dozunun 9,5 µg/kg'dan fazla olması, sT4 düzeyinin ilk yıl üst-normal sınırdaki tutulması gerektiği bildirilmiştir (160).

Besinler, soya proteini, lifler, demir ve kalsiyum T4 emilimini bozar. Doz yeterliliği, normal tiroid hormon düzeyleri sağlandıktan sonra 3 ay aralarla yapılan T4, sT4, TSH ölçümleri ile kontrol edilir. Tedavinin uygunluğu, normal büyüme hızı ve uygun kemik yaşı ilerlemesi, tiroid hormon düzeylerinin normalin üst sınırına, TSH'nın ise normalin alt sınırına yakın gitmesi ile sağlanır (104).

TEDAVİYE BAŞLAMA KRİTERLERİ(European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism)

1-serbest t4 düşüklüğü

2-serbest t4 normalken ;

- ilk 7 gün TSH > 30 ;
- 7-14 gün TSH>25
- 14 günden sonra TSH>20

5-20 arasında 2-3 hafta arayla kontrolde TSH >10 ve yükselme eğilimi

3-1. aydan sonra TSH>10

Tablo 6: Konjenital hipotroidi tedavi takibi (12)

Tedaviden 2-4 hafta sonra
6 aya dek 1-2 ayda bir
6 ay-3 yaş arası 3-4 ayda bir
3 yaş-büyüme tamamlanıncaya kadar 6-12 ayda bir
Problemli olgularda daha sık
*Yüksek doz tedavide ilk hafta içinde bir iki kez FT4 kontrolü önerilmektedir(161,188)

Konjenital hipotiroidi tanı ve tedavisinin ne kadar erken yapılırsa mental retardasyonun o oranda engellenir. Tanıda T4 düzeyi 2 mikrog/dl'nin altında olan ve kemik yaşı geri olan bebeklerde prognoz daha olumsuz etkilenmektedir (46).

Geçici hipotiroidi düşünülen vakalarda nörolojik gelişimin tamamlandığı üç yaşlarında tedavi 4-6 hafta süre ile kesilir, TSH ve tiroid hormon düzeyleri ile tanı kesinleştirilir (30).

Tedaviye alınan bebekler düzenli aralıklarla kontrole çağrılmalı, kontrollerde FT4 TSH ST4 bakılmalı, fizik muayene, büyüme gelişme ve kemik maturasyonu değerlendirilmelidir. Doz değişim 14 günde bir yapılmalı ve doz değişim kararında tetkik sonuçları, kalp atım sayısı, ağırlık artışı, fontanel büyüklüğü, baş çevresi, kemik maturasyonu, uykusuzluk gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin alınacağı gün aileye ilacın verilmemesi gerektiği söylenmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dr. Sadi Konuk EAH Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' ne 2014-2015 yılları arasında yatan yenidoğanlar alındı. Dr. Sadi Konuk EAH hastanesi etik kurulu tarafından onay alındı. Yatan tüm hastalardan TSH, sT4 değerleri alındı. Test yapılma gününde yapılan tetkiklerinde geriye dönük olarak total/direkt bilirubin laktik asit değerleri tarandı. Mortaliteyi öngörmek amaçlı yatış snapp pe skoru hesaplandı, laktat değerleri ve organ yetmezliği sayısı belirlendi. Değerlerin alındığı gün aldıkları solunum desteği kaydedildi. Yatış süreleri solunum destek süreleri kaydedildi.

TSH, , fT4 ve fT3 için hormon düzeyleri hasta serumlarından ECLİA” yöntemi ile Roche Elecsys E170 cihazı ile Elecsys® 2010 / cobas e 411 / MODULAR ANALYTICS <E> / cobas e 601/2 automated immunoassay analyzers for children and adults analiz edildi.

Tüm prematürelerin gebelik haftası tayininde SAT (son adet tarihi) ve/ veya modifiye Ballard skoru kullanıldı. Büyümenin değerlendirilmesinde ise Lubchenko' nün büyüme eğrilerinde gebelik haftasına göre ağırlık, boy ve baş çevresi 10. persantilin altında olanlar simetrik SGA (Small for Gestation Age-gebelik yaşına göre düşük doğan) prematüre, gebelik haftasına göre sadece doğum ağırlığı 10. persentilin altındakiler asimetrik SGA prematüre olarak kabul edildi.

Hastaların doğum baş çevresi, boyu, apgar skoru kaydedildi. Annedeki hastalıklar ve yatış tanıları kaydedildi.

Exitus nedeniyle tiroid testleri alınamayan bebekler, acilden yatan ve sosyal endikasyon nedenli yatan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 for Windows paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±ss, normal dağılım göstermeyenler ortanca (min-max) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım histogram ve Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile ifade edildi. Bağımsız gruplarda iki grup ortalaması arasındaki farkın anlamlılığı normal dağılmayan verilerde Mann Whitney-U testi; normal dağılım gösteren verilerde Student's t Testi ile değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümlerde normal dağılım göstermeyen veriler için, ikili grup karşılaştırmalarında Wilcoxon Testi, ikiden fazla grup olması durumunda Friedman Testi kullanıldı, 3 grup karşılaştırmasında Bonferroni Düzeltmesi ile p değeri <0.016 anlamlı olarak kabul edildi. p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2014 – Ocak 2015 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul ili Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü YYBÜ'nde yatan 383 hastanın geriye dönük dosyaları incelenerek gerçekleştirilmiştir.

Hastaların %60,2' si (n=203) erkek %39,8 i (134) kızdı. Doğumların %59,3' ü (n=200) C/S ile gerçekleşmişti ve ortalama doğum ağırlığı 2708,4 gr idi. Hastaların %4,5' inde (n=15) doğum sonrası cerrahi işlem yapılmıştı. Tüm hastaların %86,3 (290) AGA , % 7,9 u (26), SGA, %5,8 (21) i ise LGA idi. (şekil 2.) Tüm hastaların %43,6'sı (145) preterm ,%56,8 i (191) term idi.

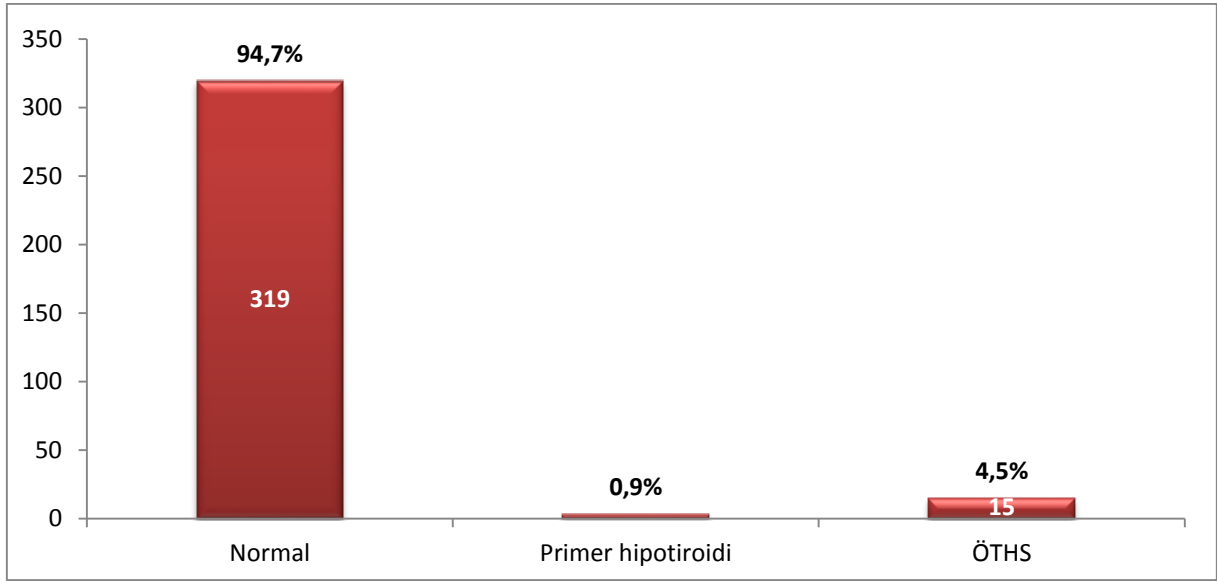
3 hastada konjenital hipotroidi düşünülerek tedavi başlandı. Yenidoğanlarda insidansı 1/3500 ile 1/4000 arasında değişmektedir (109). Bizim çalışmamızda ki oran %0,78 idi. Diğer

Çalışmalarda genel popölasyonda araştırma yapılmışken, bizim çalışmamız refere hastanede ve özelliqli yenidoğanlarda yapıldığından bu oran yüksek bulunmuş olabilir. Üç hastanın da ortalama TFT değeri yaşamın ilk hastasında bakılmıştı ve üçünde primer hipotroidi düşünölerek tedavi başlanmıştı. Bir hasta sarılık nedeniyle yatmıştı ve down tanısıyla tedavisine devam edilmektedir. Yapılan ultrasonografisinde troid bezi görölmuş ve troid disgenezileri dışlanmıştı. Bir hasta hipoglisemi ve erken sepsis ve bir hastada prematurite (PM) tanısıyla yatmıştı ve bu hastaların troid ultrasonografi takiplerinin başka merkezlerde olması nedeniyle değeriendirilememiştir. Üç hastanın da annesinde tiroid hastalık öyküsü yoktu. Hastalar takiplerinde dış merkezlerde devam etmektedir.

Hastaların %4,5 (15) i ÖHS, %0,9 (3) ’ünde ise primer hipotroidi saptandı(şekil 1)ÖHS düşünölün hastaların hepsi AGA idi ve bunların %80’ i (12) preterm %20’ si (3) ise termdi. Term hastalarında ÖHS olanlar %1,6 iken pretermelerde %8,3’ ü ÖHS idi(tablo 24)Hastaların TFT değeri %56,4 ünde ilk haftada alınmıştı. %44,2’ sinin 8-15. Günlerde %16,6 ;16-30 günlerde %8,3’ ü ise 30 günden sonra alınmıştı (tablo 11). Kritik dönemde alınan sT4 ve TSH değeriğinde sT4 düşüklüğü saptadığımız hastaların 1. Haftadan sonraki kritik dönemi atlatan bebeklerin kontrol ölçümlerinde tablonun düzelmesiyle ÖHS tanısı koyduk.

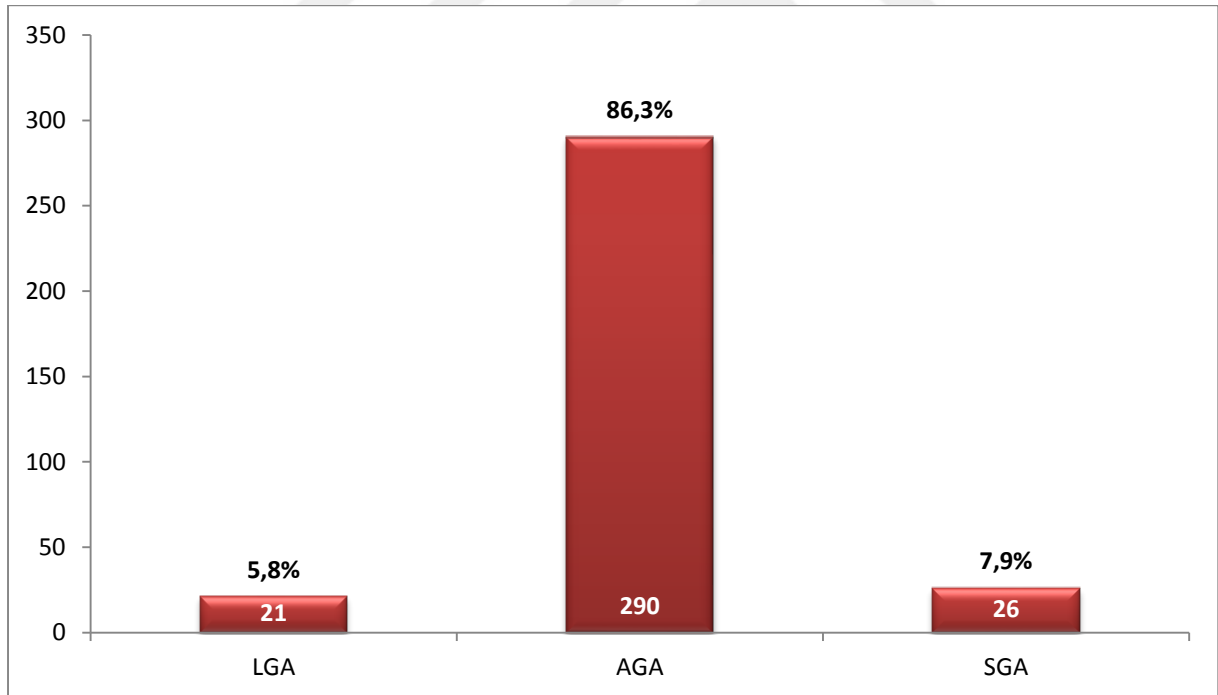
Doğumlarda konjenital anomali varlığı hastaların %5,6’sında (n=19) vardı. Konjenital anomaliler içerisinde 9’unda konjenital kap hastalığı bir hastada konjenital hidronefroz 2 hastada hidrosefali 2 hastada yarıq damak dudak, 1 hastada duodonal atrezi, 1 hasta corpus callosum agnezisi ve hidrosefali,1 hastada sipina bifida tespit edildi. Konjenital anomalisi olan iki hastada primer hipotroidi saptandı bu hastaların biri down sendromuydu, birinde omfalosel saptandı. Konjenital anomalisi olan diğer hastalarda ne primer ne seconder hipotroidi saptanmadı ve troid fonksiyon değeriği normaldi. TPN süresi ortalama 3.79 ± 0.85 gün; ortanca 4 gün (1-6 Aralığında) Yatış süresi ortalama 19.47 ± 28.08 gün; ortanca 10 gün. (2-273 aralığında)

Annelerin %1,8’ i (n=7) hipotiroidi nedeniyle ilaç kullanmakta idi. Troid hastalığı olan annelerin tanıları ve kullandıkları ilaçlar bilinmemektedir. Troid hastalığı olan annelerin çocuklarında ne primer hipotroidi ne de ÖHS saptanmadı.



Şekil 8. Hastaların tanıları.

Tüm hastaların 15'inde (%4, 5) ÖHS 3'ünde (%0, 9) ise primer hipotroidi saptandı.



Şekil 9. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı

Çalışmaya alınan 383 hastanın 290ı (%86.3) AGA, 26sı (% 7.9) SGA, 21inde (%5.8) ise LGA olarak saptandı. (şekil 2.)

Hastaların antropometrik ölçümleri ortalama laktik asit snappe değerleri tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7: Hastaların ortalama doğum ağırlığı, baş çevresi, boy, laktik asit ve SNAPP değerleri

	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Doğum ağırlığı (gr)	2708,4	897,0	2880	690	4670
Baş çevresi (cm)	32,7	31,3	34	20	39
Boy (cm)	46,3	50,6	48	26	56
Laktik asit	1,009	0,399	1,0	0,9	6,1
Snapp yatış	18,7	12,6	15	1	59

Tüm hastaların ortalama mekanik ventilatör süreleri $11,2 \pm 15,7$ gün, nazal cpap süresi $7,2 \pm 11$ gün, Küvezde serbest oksijen $5,7 \pm 5,6$ gün, Karıştırıcı $5,8 \pm 6,2$ gün, Snappe $18,7 \pm 12,5$ olarak saptandı(tablo: 8).

Tablo 8: Hastaların ortalama yatış ve solunum desteği süreleri:

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-max)
Mekanik ventilatör süresi (gün)	$11,2 \pm 15,7$	5 (1-76)
Nazal CPAP süresi (gün)	$7,2 \pm 11$	3 (1-86)
Küvezde serbest oksijen (gün)	$5,7 \pm 5,6$	3 (1-24)
Karıştırıcı (gün)	$5,8 \pm 6,2$	3 (1-31)
Snappe yatış	$18,7 \pm 12,5$	15 (1-59)

Hastaların %4,2 (14)' sinde hipotansiyon saptandı. Bunların %85,7 si (12) dopamin , %7,1 (1) dobutamin ,%7,1 (1) dopamin ve dobutamin kullandı. %85,7 (318) i transfüzyon almazken %7,1(18) i transfüzyon almıştı. Tetkik günü bakılan bilirubin değerlerinde %25 (83) ü fototerapi sınırında iken bir hasta(%0,3) exchange sınırında idi(tablo9).

Tablo 9. Hastaların tetkik öncesinde klinik durumları

	N	%
Hipotansiyon		
Normotansif	323	95,8
Hipotansif	14	4,2
Vazopresör		
Dopamin	12	85,7
Dobutamin	1	7,1
Dopamin+Dobutamin	1	7,1
Transfüzyon		
Yapılmadı	318	85,7
Yapıldı	18	7,1
Fototerapi		
Fototerapi sınırda	83	25.0
Fototerapi sınırda değil	248	74.7
Kan değişim sınırında	1	0.3

Tüm hastaların ilk hafta alınan ortalama sT4 değeri $1,3 \pm 0,3$; 8-15 günler arasında alınan ortalama sT4 değeri $1,3 \pm 0,7$; 16-30 günler arasında alınan ortalama sT4 değeri $1,2 \pm 0,3$; 30 günden sonra alınan ortalama sT4 değeri $1,2 \pm 0,3$ olarak saptandı (tablo: 10).

Hastaların TFT değerleri %56,4 ünde ilk haftada alınmıştır. %44.2 sinin 8-15. Günlerde %16,6 16-30 günlerde %8,3 ü se 30 günden sonra alınmıştı (tablo11).

Tablo 10: Hastaların örnek alınma zamanlarına göre ortalama sT4 ve TSH düzeyleri.

	Ortanca $\pm$ SS	Ortanca (min-max)
İlk 1 hafta		
ft4 (ng/dL)	$1,3 \pm 0,3$	1,34 (0,46-2,74)
TSH (μ IU/mL)	$5,9 \pm 6,4$	3,87 (0,22-45,28)
8-15 gün		
ft4 (ng/dL)	$1,3 \pm 0,7$	1,33 (0,3-9)
TSH (μ IU/mL)	$5,5 \pm 6,8$	3,32 (0,55-68,11)
16-30 gün		
ft4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,3$	1,19 (0,62-2,07)
TSH (μ IU/mL)	$4,3 \pm 3,9$	3,46 (0,73-22,97)
30 günden sonra		
ft4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,3$	1,19 (0,88-2,29)
TSH (μ IU/mL)	$3,2 \pm 1,6$	3,04 (1,07-7,27)

Tablo 11 :Tüm hastaların ortalama örnek alınma zamanları

	N	%
1.Hafta	190	56.4%
8-15 gün	149	44.2%
16-30 gün	56	16.6%
30 günden sonra	28	8.3%

Tüm hastalara bakıldığında birinci hafta 8-15 gün ve 16-20. Gün ölçümlerinde sT4 ve TSH arasında anlamlı fark bulunmazken, 16-20 gün ölçümlerde SGA bebeklerde AGA'ya göre TSH değeri daha yüksek bulundu (**p=0.039**) Aynı şekilde 30 günden sonraki ölçümlerde de TSH SGA bebeklerde daha yüksek saptandı (**p=0,006**) (tablo:12).

Tablo 12: Hastaların LGA SGA VE AGA gruplamasına göre s T4 ve TSH değerleri

	LGA	AGA	SGA	
	N:21	N:290	N:26	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta				
fT4 (ng/dL)	1,46±0,44	1,36±0,33	1,43±0,38	0,796
TSH (μIU/mL)	8,96±11,24	5,79±6,09	4,2±2,4	0,509
8-15 gün				
fT4 (ng/dL)	1,48±0,51	1,39±0,74	1,32±0,45	0,541
TSH (μIU/mL)	3,32±2	5,76±7,22	5,18±4,63	0,581
16-20 gün				
fT4 (ng/dL)	1,22±0,04	1,19±0,3	1,5±0,09	0,251
TSH (μIU/mL)	2,73±2,82	4,08±3,2	14,13±11,83	0,102
30 günden sonra				
fT4 (ng/dL)		1,2±0,3	1,25±0,4	0,881
TSH (μIU/mL)		2,87±1,24	6,54±1,24	0,006

Tüm hastalar göz önüne alındığında preterm ve term hastalarda ilk hafta TSH ve sT4 değerleri arasında preterm hastalarda sT4 ve TSH istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. 8-15 gün, 16-20 gün TSH ve sT4 arasında fark bulunmadı (tablo 13). Bu farkın diğer zaman aralıklarında kaybolması hasta sayısını azlığına bağlı olarak düşünüldü.

Tablo 13: Tüm hastalarda preterm ve term bebeklerin sT4 ve TSH değerlerinin karşılaştırması.

	Preterm (36 hafta ve altı) N:145	Term (37 hafta ve üzeri) N:191	
	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta			
fT4 (ng/dL)	1,3±0,34	1,43±0,35	0,024
TSH (μIU/mL)	4,82±6,04	6,68±6,69	0,016
8-15 gün			
fT4 (ng/dL)	1,28±0,34	1,47±0,88	0,071
TSH (μIU/mL)	5,32±4,69	5,75±8,09	0,954
16-20 gün			
fT4 (ng/dL)	1,2±0,37	1,2±0,21	0,768
TSH (μIU/mL)	4,31±3,93	4,47±4,1	0,948
30 günden sonra			
fT4 (ng/dL)	1,19±0,31	1,29±0,33	0,450
TSH (μIU/mL)	2,97±1,5	5,02±1,81	0,036

Tüm hastaların %23,1inde 1.dk apgar 6 ve altında %5 inde 5.dk apgar 6 ve altında idi. 1. Dk ve 5. Dk Apgar değeri 6 ve altı ile 7 ve üzeri olarak gruplandırıldığında 1. Hafta, 8-15 gün, 16-20 gün ve 30 günden sonra bakılan st4 ve TSH arasında anlamlı fark bulunamadı(tablo14).

Tablo 14: Tüm Hastalarda apgar skoru

	n	%
1.dakika		
6 ve altı	78	23,1
7 ve üzeri	259	76,9
5.dakika	337	100,0
6 ve altı	17	5,0
7 ve üzeri	320	95,0

Tablo 15: Tüm hastalarda 1. Dk. apgar scorlamasına göre sT4 ve TSH karşılaştırması

	APGAR 1.dk (6 ve altı) N:78	APGAR 1.dk (7 ve üzeri) N:259	
	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta			
ft4 (ng/dL)	1,32±0,45	1,39±0,32	0,160
TSH (μIU/mL)	5,91±5,84	5,92±6,62	0,840
8-15 gün			
ft4 (ng/dL)	1,29±0,37	1,43±0,79	0,272
TSH (μIU/mL)	5,67±4,75	5,54±7,49	0,575
16-20 gün			
ft4 (ng/dL)	1,2±0,42	1,2±0,23	0,686
TSH (μIU/mL)	4,63±4,64	4,27±3,69	0,820
30 günden sonra			
ft4 (ng/dL)	1,22±0,35	1,17±0,2	0,902
TSH (μIU/mL)	3±1,88	3,81±1	0,094

Tablo 16: Tüm hastalarda 5. Dk. apgar scorlamasına göre sT4 ve TSH karşılaştırması

	APGAR 5.dk (6 ve altı) N:17	APGAR 5.dk (7 ve üzeri) N:320	
	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta			
fT4 (ng/dL)	1,23±0,37	1,38±0,35	0,108
TSH (μIU/mL)	7,96±7,36	5,83±6,44	0,357
8-15 gün			
fT4 (ng/dL)	1,19±0,21	1,4±0,72	0,202
TSH (μIU/mL)	8,84±5,29	5,43±6,9	0,059
16-20 gün			
fT4 (ng/dL)	1,11±0,6	1,21±0,25	0,228
TSH (μIU/mL)	2,87±1,55	4,57±4,15	0,138
30 günden sonra			
fT4 (ng/dL)	1,38±0,46	1,15±0,22	0,243
TSH (μIU/mL)	2,58±0,74	3,49±1,85	0,232

Preterm hastaların %53,1 i solunum desteğine ihtiyaç duymuştu. LGA bebeklerde %9,5 AGA bebeklerde %29,3 SGA bebeklerde ise %26,9 saptandı (tablo:17).

Tablo17: Tüm hastalarda gestasyon haftası ve gestasyon ağırlıklarına göre solunum Destek karşılaştırması

	Ötiroid Hasta Sendromu			
	ÖTHS değil		ÖTHS	
	n	%	n	%
Term/Preterm				
Preterm (36 hafta ve altı)	133	91,7%	12	8,3%
Term (37 hafta ve üzeri)	188	98,4%	3	1,6%
Gestasyon haftasın göre büyüklük				
LGA	21	100,0%	0	0,0%
AGA	275	94,8%	15	5,2%
SGA	26	100,0%	0	0,0%

Solunum desteği alan ve almayan grupta ilk hafta ölçüm değerlerinde sT4 solunum desteği alan grupta anlamlı düşük bulundu. (Tablo18)

Tablo 18: Tüm hastalarda solunum desteği alan ve almayan grupta sT4 ve TSH karşılaştırması.

	Solunum Desteği Almadı	Solunum Desteği Aldı	P
	Ort±SS	Ort±SS	
1.hafta			
ft4 (ng/dL)	1,41±0,32	1,29±0,4	0,029
TSH (μIU/mL)	6,3±6,85	4,86±5,21	0,057
8-15 gün			
ft4 (ng/dL)	1,44±0,79	1,24±0,32	0,053
TSH (μIU/mL)	5,62±7,45	5,43±4,78	0,958
16-20 gün			
ft4 (ng/dL)	1,21±0,24	1,19±0,38	0,551
TSH (μIU/mL)	4,73±4,91	3,85±1,77	0,788
30 günden sonra			
ft4 (ng/dL)	1,16±0,3	1,22±0,31	0,576
TSH (μIU/mL)	3,99±1,82	2,97±1,57	0,133

Tetkik günü bilirubin düzeyleri fototerapi sınırında olanlar ve olmayanlar şeklinde karşılaştırıldığında sT4 ve TSH düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.(tablo19)

Tablo 19: Tüm hastalarda fototerapi sınırında olan ve olmayan grubun sT4 ve TSH değerlerinin karşılaştırması

	Fototerapi Sınırında N:83	Fototerapi Sınırında değil N:248	
	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta			
ft4 (ng/dL)	1,34±0,3	1,39±0,37	0,087
TSH (μIU/mL)	7,47±6,96	5,28±6,19	0,403
8-15 gün			
ft4 (ng/dL)	1,48±1,31	1,36±0,31	0,877
TSH (μIU/mL)	8,19±10,89	4,58±4,45	0,765
16-20 gün			
ft4 (ng/dL)	1,11±0,21	1,23±0,33	0,201
TSH (μIU/mL)	4,22±2,21	4,35±4,58	0,087
30 günden sonra			
ft4 (ng/dL)	1,05±0,19	1,25±0,32	0,281
TSH (μIU/mL)	3,19±1,29	3,28±1,79	0,069

Tüm hastalarda sT4 ve TSH düzeyleri ile Bilirubin düzeyi karşılaştırıldığında korelasyon gözlenmedi. (tablo20)

Tablo 20: Tüm hastalarda bilirubin seviyeleri ile sT4 ve TSH ilişkisi

	Bilirubin düzeyi ile korelasyon	
	R	P
1.hafta		
fT4 (ng/dL)	-0,148	0,198
TSH (μIU/mL)	0,098	0,395
8-15 gün		
fT4 (ng/dL)	-0,046	0,721
TSH (μIU/mL)	0,152	0,238
16-20 gün		
fT4 (ng/dL)	0,001	0,997
TSH (μIU/mL)	-0,497	0,070
30 günden sonra		
fT4 (ng/dL)	-0,500	0,667
TSH (μIU/mL)	0,500	0,667

Hastaların vasopresör alıp almamasına göre olan karşılaştırmada iki grup arasında sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı(tablo21)

Tablo 21: Tüm hastaların vasopresör alıp almamasına göre sT4 ve TSH karşılaştırması

	Vazopresör Almadı N:323	Vazopresör Aldı N:14	
	Ort±SS	Ort±SS	P
1.hafta			
ft4 (ng/dL)	1,39±0,35	1,15±0,33	0,118
TSH (μIU/mL)	5,74±6,41	10,56±6,86	0,027
8-15 gün			
ft4 (ng/dL)	1,4±0,72	1,17±0,34	0,231
TSH (μIU/mL)	5,48±6,95	7,69±4,34	0,052
16-20 gün			
ft4 (ng/dL)	1,19±0,3	1,25±0,31	0,766
TSH (μIU/mL)	4,39±4,2	4,33±1,95	0,472
30 günden sonra			
ft4 (ng/dL)	1,22±0,32	1,08±0,1	0,480
TSH (μIU/mL)	3,2±1,52	3,74±3,14	0,941

Hastalar sepsis tanısı olup olmamasına göre sınıflandırıldığında sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 22)

Tablo 22: Tüm hastaların neonatal sepsis varlığına göre sT4 ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması.

	Sepsis Yok	Sepsis Var	P
	Ort±SS	Ort±SS	
1.hafta			
ftT4 (ng/dL)	1,38±0,34	1,1±0,48	0,238
TSH (μIU/mL)	5,92±6,52	5,46±3,21	0,628
8-15 gün			
ftT4 (ng/dL)	1,41±0,73	1,13±0,36	0,085
TSH (μIU/mL)	5,65±7,05	4,52±3,91	0,902
16-20 gün			
ftT4 (ng/dL)	1,19±0,29	1,36±0,38	0,272
TSH (μIU/mL)	4,34±4,07	5,05±2,86	0,455
30 günden sonra			
ftT4 (ng/dL)	1,22±0,34	1,14±0,2	0,832
TSH (μIU/mL)	3,52±1,73	2,47±1,3	0,176

ÖHS olan hastaların hepsi AGA idi. ÖHS olan ve olmayan gruplarda cinsiyet, gestasyon haftasına göre büyüklük, doğum şekli sıklığı, annede kronik hastalık, doğum sonrası cerrahi işlem sıklığı ve konjenital anomali varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo23) Erkeklerde ÖHS daha yüksek oranda görülmekle beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değil.

Tablo 23: ÖHS düşünülen hastalar ile diğer hastaların cinsiyet doğum şekli annede kronik hastalık varlığı, konjenital anomali varlığına göre karşılaştırılması

	ÖHS değil	ÖHS	P
Cinsiyet			
Kız	131 (%97.8)	3 (%2.2)	0.110
Erkek	191 (%94.1)	12 (%5.9)	
Gestasyon haftasına göre büyüklük			
LGA	21 (%100)	-	0.875
AGA	275 (%94.8)	15 (%5.2)	
SGA	26 (%100)	-	
Doğum şekli			
NSVD	132 (%96.4)	5 (%3.6)	0.555
C/S	190 (%95.0)	10 (%5.0)	
Annede kronik hastalık öyküsü			
Yok	240 (%96.8)	8 (%3.2)	0.078
Var	82 (%92.1)	7 (%7.9)	
Cerrahi işlem			
Yok	309 (%96.0)	13 (%4.0)	0.139
Var	13 (%86.7)	2 (%13.3)	
Konjenital anomali varlığı			
Yok	303 (%95.3)	15 (%4.7)	0.411
Var	19 (%100)	-	

ÖHS hastalarının tümü AGA ve %80'i preterm %20 si ise termdi. ÖHS düşünülen hastaların hepsi AGA idi. ÖHS hastalarının 12'si preterm 3 ü term idi. Term hastalarında ÖHS olanlar %1,6 iken pretermelerde %8,3 ü ÖHS idi(tablo24).

Tablo 24: ÖHS olan hastaların gebelik haftalarına göre sınıflandırılması

Term / Preterm				
	Preterm		Term	
	(36 hafta ve altı)		(37 hafta ve üzeri)	
	n	%	n	%
Gestasyon haftasına göre büyüklük				
LGA	0	0,0%	0	0,0%
AGA	12	80,0%	3	20,0%
SGA	0	0,0%	0	0,0%
Ötiroid Hasta Sendromu				
	ÖHS değil		ÖHS	
	n	%	n	%
Term/Preterm				
Preterm (36 hafta ve altı)	133	91,7%	12	8,3%
Term (37 hafta ve üzeri)	188	98,4%	3	1,6%
Gestasyon haftasının göre büyüklük				
LGA	21	100,0%	0	0,0%
AGA	275	94,8%	15	5,2%
SGA	26	100,0%	0	0,0%

ÖHS hastalarında 1. hafta ortalama sT4 düzeyi $0,7 \pm 0,2$, 8-15 günlerde ortalama sT4 düzeyi $0,87 (0,3-1,9)$, 16-30 gün arası ortalama sT4 düzeyi $0,8 (0,62-1,3)$, 30 günden sonra bakılan ortalama sT4 düzeyi $0,96 (0,89-1,3)$ olarak saptandı. ÖHS hastalarında 1. Hafta sT4 düzeyi daha düşüktü ($p<0.001$) ÖHS hastalarında 8-15 günlerde sT4 düzeyi daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.141$) ÖHS hastalarında 16-30 gün arası sT4 düzeyi daha düşüktü ($p<0.001$) ÖHS hastalarında 30 günden sonra bakılan sT4 düzeyi daha düşüktü ($p=0.039$) TSH seviyesi tüm zaman ölçümlerinde her iki grupta benzerdi. (Tablo 25)

Tablo 25: ÖHS olan ve olmayan hastaların yaşamlarının 7. gününde, 8-15. günlerde 16-30. gün, 30 günden sonra bakılan st4 ve TSH düzeylerinin karşılaştırması

	ÖTHS değil		ÖTHS		P
	Ort±ss	Ortanca (min-max)	Ort±ss	Ortanca (min-max)	
1.Hafta					
sT4 (ng/dL)	$1,4 \pm 0,3$	$1,37 (0,83-2,74)$	$0,7 \pm 0,2$	$0,65 (0,46-1,15)$	<0.001
TSH (μIU/mL)	$6 \pm 6,5$	$3,89 (0,22-45,28)$	$3,7 \pm 3,5$	$2,63 (0,52-10,61)$	0.193
8-15 Gün					
sT4 (ng/dL)	$1,4 \pm 0,7$	$1,34 (0,73-9)$	$1 \pm 0,6$	$0,87 (0,3-1,9)$	0.141
TSH (μIU/mL)	$5,5 \pm 6,9$	$3,29 (0,55-68,11)$	$5,1 \pm 4,1$	$3,77 (0,78-10,61)$	0.927
16-30 Gnü					
sT4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 (0,85-2,07)$	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 (0,62-1,3)$	<0.001
TSH (μIU/mL)	$4,6 \pm 4,3$	$3,46 (0,73-22,97)$	$3,4 \pm 1,1$	$3,49 (1,94-4,71)$	0.585
30 günden sonra					
sT4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,3$	$1,21 (0,88-2,29)$	$1 \pm 0,1$	$0,96 (0,89-1,3)$	0.039
TSH (μIU/mL)	$3,4 \pm 1,7$	$2,92 (1,07-7,27)$	$2,7 \pm 1,3$	$3,11 (1,15-4,8)$	0.576

ÖHS hastalarında gestasyon haftası, doğum ağırlığı, baş çevresi, boy, 1. Ve 5. Dk APGAR skorlarının tümü ÖHS olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. (Tablo 26)

Tablo 26: ÖHS olan ve olmayan hastaların antropometrik ölçülerinin ve APGAR skorlarının karşılaştırılması.

	ÖHS değil		ÖHS		p
	Ort±ss	Ortanca (min-max)	Ort±ss	Ortanca (min-max)	
Gestasyon Haftası	36,1 ± 3,3	37 (23-42)	29,9 ± 4,5	28 (25-38)	<0.001
Doğum ağırlığı (gr)	2758 ± 861	2900 (690-4670)	1634 ± 1009	1080 (750-3520)	<0.001
Baş çevresi (cm)	32,9 ± 2,9	34 (20-39)	28 ± 4,1	27 (24-35)	<0.001
Boy (cm)	46,6 ± 4,7	48 (26-56)	39,1 ± 6,1	36 (32,5-50)	<0.001
1.dk' da APGAR	7,2 ± 1,8	8 (0-9)	5 ± 3	5 (1-9)	0.005
5.dk' da APGAR	8,7 ± 1,1	9 (3-10)	7,4 ± 2,5	8 (2-10)	0.007

ÖHS hastalarında nazal CPAP süresi ve küvezde serbest oksijen süresi ÖHS olmayan hastalara göre daha uzundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı(Tablo 27) Mekanik ventilatör süresi, nazal MV süresi, karıştırıcı süresi ve Sanppe yatış süresi her iki grupta benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(Tablo 27)

Tablo 27: ÖHS olan ve olmayan hastaların mekanik ventilatör, nazal CPAP, serbest oksijen desteği (hava-oksijen karıştırıcı kullanılarak) ve SNAPP değerlerine göre karşılaştırılması

	ÖHS değil		ÖHS		P
	Ort±ss	Ortanca (min-max)	Ort±ss	Ortanca (min-max)	
Mekanik ventilatör süresi (gün)	10,6 ± 16	5 (1-76)	14,2 ± 14,5	11 (1-48)	0.235
Nazal CPAP süresi (gün)	5,4 ± 6	3 (1-30)	18,4 ± 23,5	13 (2-86)	0.002
Küvezde serbest oksijen (l/dk)	4,4 ± 4	3 (1-19)	15,4 ± 6,7	16 (2-24)	0.001
Karıştırıcı (gün)	5,3 ± 5,9	3 (1-31)	10,6 ± 7,7	8,5 (1-24)	0.024
Sanppe yatış	18,5 ± 13,8	14,5 (1-59)	19,3 ± 7,8	18 (12-32)	0.561

ÖHS olan ve olmayan grup tetkik günü solunum desteği alıp almamasına göre karşılaştırıldığında solunum desteği alan ÖHS hastalarında sT4 anlamlı olarak düşük bulundu(tablo 28)

Tablo 28: ÖHS olan hastaların tetkik günü destek solunum tedavisi uygulamasının karşılaştırması

Ötiroid Hasta Sendromu					
		ÖHS değil		ÖHS	
		Ortalama	SS	Ortalama	SS
Solunum desteği					
Yok	fT4 (ng/dL)	1,42	0,31	0,80	0,49
	TSH (μIU/mL)	6,39	6,87	0,79	0,38
Var	fT4 (ng/dL)	1,36	0,37	0,66	0,03
	TSH (μIU/mL)	4,86	5,40	4,90	3,59

ÖHS olan hastalarının 6 sı (%7.2) fototerapi sınırında, 9 u (%3.6) u ise fototerapi sınırında değildi. ÖHS tanılı hastaların ikisinde dopamin kullanılmıştı ve 2 tanesi hipotansifti. Tetkik öncesi sadece 2 hastada transfüzyon yapılmıştı. Exitus olan hastalardan hastalık ciddiyeti nedeniyle TFT değerlendirilemedi ve ÖHS hastalarının hiçbirinde exitus saptanmadı (tablo 29) ÖHS olan ve olmayan hastalarda fototerapi sınırı, tetkik öncesi vazopresör kullanım sıklığı, tetkik öncesi transfüzyon sıklığı, hipotansiyon sıklığı ve exitus oranı benzerdi. (Tablo 29)

Tablo 29: ÖHS olan ve olmayan grupta fototerapi sınırı, tetkik öncesi vazopresör kullanım sıklığı, tetkik öncesi transfüzyon sıklığı, hipotansiyon sıklığı ve exitus oranı karşılaştırması.

	ÖHS değil	ÖHS	p
Fototerapi			
Fototerapi sınırda	77 (%92.8)	6 (%7.2)	0.167
Fototerapi sınırda değil	239 (%96.4)	9 (%3.6)	
Kan değişim sınırında	1 (%100)	-	
Tetkik öncesi vazopresör			
Dopamin	10 (%83.3)	2 (%16.7)	0.572
Dobutamin	1 (%100)	-	
Dopamin+Dobutamin	1 (%100)	-	
Tetkik öncesi transfüzyon			
Yapılmadı	305 (%95.9)	13 (%4.1)	0.188
Yapıldı	16 (%88.9)	2 (%11.1)	
Hipotansiyon			
Normotansif	310 (%96.0)	13 (%4.0)	0.123
Hipotansif	12 (%85.7)	2 (%14.3)	
Exitus			
Yok	315 (%96.0)	15 (%4.5)	0.870
Var	3 (%86.7)	-	

ÖHS olan hastaların ortalama yatış süresi $53,6 \pm 38,7$ gün dü ve ÖHS olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu. ÖHS olan hastalarda TPN süresi daha kısa ($p=0.006$) fakat yatış süresi daha uzun idi. ($p=0.001$) Laktik asit, T.Bilirubin, D.Bilirubin her iki grupta benzerdi. Öhs hastalarında crp değeri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 30)

Tablo 30: ÖHS olan ve olmayan grupta laktik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, CRP, total parenteral beslenme süreleri ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

	ÖHS değil		ÖHS		P
	Ort $\pm$ ss	Ortanca (min-max)	Ort $\pm$ ss	Ortanca (min-max)	
Laktik asit (mmol/L)	$1 \pm 0,4$	1 (0,9-6,1)	$1,1 \pm 0,2$	1 (0,9-1,7)	0.255
T.Bilirubin	$9,5 \pm 5,7$	8,79 (0,33-29,54)	$7,8 \pm 4,7$	7,22 (1,55-20,24)	0.223
D.Bilirubin	$1,6 \pm 8,7$	0,64 (0,07-88)	$0,6 \pm 0,1$	0,59 (0,35-0,84)	0.775
CRP (mg/dL)	$2,8 \pm 5,3$	1,27 (0,2-24,2)	$4,6 \pm 2,6$	6,17 (1,6-6,17)	0.066
TPN süresi (gün)	$3,8 \pm 0,7$	4 (1-6)	$2,9 \pm 1,5$	4 (1-5)	0.006
Yatış süresi (gün)	$17,8 \pm 26,5$	10 (2-273)	$53,6 \pm 38,7$	62 (2-136)	0.001

Tablo31:ÖHS olan ve olmayan grupta neonatal sepsisin karşılaştırması

	ÖHS Değil	ÖHS	p
	n (%)	n (%)	
Sepsis			
Yok	308 (%96,3)	12 (%3,8)	0,033
Var	14 (%82,4)	3 (%17,6)	
Toplam	322	15	

Sepsis tanıli olanlarda ÖTHS daha sık (**p=0,033**)

TARTIŞMA

Tiroid hormonları gebelik ve doğum sonrası beynin normal gelişimi için gereklidir. Serum tiroksin seviyeleri (T4) ve triiodotironin (T3) doğumdan sonra belirgin bir şekilde artmaktadır ve yenidoğanın somatik olgunlaşması ve gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarında eksiklik, sadece büyüme ve gelişmeyi etkilemekle kalmaz aynı zamanda beyin hasarı nedeniyle geri dönüşümsüz mental retardasyonla sonuçlanır. Bu nedenle yenidoğanlarda tiroid fonksiyon bozukluklarının taranması oldukça önemlidir (1).

Yoğun bakım hastalarında, mevcut hastalıklara, stres, ilaçlara bağlı endokrin bozukluklar tespit edilebilir. Özellikle prematur bebeklerde tiroid aksının immatüritesi, maternal ve fetal ilaçlar ve prematüriteye bağlı morbiditeler nedeniyle TFT’de bozukluk görülme oranı yüksektir.

Yenidoğan YBÜ 'sine başvurmayı neden olan altta yatan hastalığa bakılmaksızın, bu yenidoğanlar genellikle değişen tiroid hormonu seviyeleri ile karşımıza çıkmaktadır. Endokrin değişiklikler içinde çok sık saptanan değişikliklerden biri de hasta ötiroid sendromudur. En çok görülen hasta ötiroid sendrom formu sadece sT3 düşüklüğüdür. Bunun dışında sT3, sT4 ve TSH’nın farklı kombinasyonlarında da süpresyon görülebilir. Hormonların süpresyon sayısı ve derecesi arttığı oranda hasta mortalitesi artmaktadır. Bu değişikliklerin zararlı olduğuna dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, endokrin değişikliklerin yararlı uyarlamalar olup olmadığı da belirsizdir. Bu değişikliklerin klinik anlamı henüz bilinmemektedir, ancak şiddetli hastalık ve olumsuz sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle YYBÜ’ sinde yatan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testlerinin taranması, ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi daha çok önem arz etmektedir.

Çalışmamızda hastalığın ciddiyetini öngörmek amaçlı apgar skorlarına , serum laktik asit değerlerine mekanik ventilatör almaları yatış süreleri , vazopresör ihtiyacı konjenital anmalı varlığı, snapp skoru, gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları değerlendirildi.

ÖHS düşünülen hastaların hepsi AGA idi bunların %80’ i (12) preterm, %20’ si(3) ise term idi. Term hastalarında ÖHS olanlar %1.6 iken; pretermelerde %8.3’ ü ÖHS idi. Hastaların %4,5 (15) i ÖHS %0,9(3) nde ise primer hipotroidi düşünüldü. ÖHS tanısı düşünülen hastaların ise hepsi AGA idi. Kritik dönemde alınan sT4 ve TSH değerlerinde sT4 düşüklüğü saptadığımız hastaların 1. Haftadan sonraki kritik dönemi atlatan bebeklerin kontrol ölçümlerinde tablonun düzelmesiye ÖHS tanısı koyduk.

Üç hastada konjenital hipotroidi düşünülerek tedavi başlandı. Yenidoğanlarda insidansı 1/3500 ile 1/4000 arasında değişmektedir (98). 1991-1992 yıllarında 30097 kan örneği ile yapılan bir çalışmada, KH insidans 1/2736 olarak bulunmuştur. Ege bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada Büyükgebiz ve ark.' ları 1991- 1993 yılları arasında 11.400 yenidoğanı tarayarak konjenital hipotroidi sıklığını 1/3800 olarak saptamışlardır(101). Bizim çalışmamızdaki oran %0,78 idi. Diğer çalışmalarda genel popülasyonda araştırma yapılmışken, bizim çalışmamız refere hastanede ve özellikli yenidoğanlarda yapıldığından bu oran yüksek bulunmuş olabilir. . Üç hastanın da ortalama TFT değerleri yaşamın ilk hastasında bakılmıştı. bir hasta sarılık nedeniyle yatmıştı ve down tanısıyla tedavisine devam edilmektedir. Bir hasta hipoglisemi ve erken sepsis ve bir hastada pm rds tanılarıyla yatmıştı. Üç hastanın da annesinde troid hastalık öyküsü yoktu. Hastalar takiplerinde dış merkezlerde devam etmekte.

Belgorosky ve ark. Ve Dagan ve ark. Kardiyovasküler cerrahi geçiren yenidoğanlarda düşük tiroid hormonları ile konjenital kardiyomiyopati arasındaki ilişkiyi bildirmiştir (161). Bir Cochrane incelemesi makalesinde, Dimmick ve ark. Kardiyopulmoner bypass gerektiren kardiyak cerrahi geçirmiş pediyatrik hastalarda tiroid hormonu seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur (162). Hammati ve ark.' larının yaptığı çalışmada 8' inde konj kalp tespit edilmiş ve konjenital kalp hastalığı olan ve olmayan grupta anlamlı fark bulunmamış. Çalışmamızda Konjenital anomaliler içerisinde 9 hastada konjenital kap hastalığı saptadık. Konjenital anomalisi olan bebeklerden iki hastada primer hipotroidi saptandı bu hastaların biri down sendromuydu birinde omfalosel saptandı. Konjenital anomalisi olan diğer hastalarda ne primer ne sekonder hipotroidi saptanmadı ve troid fonksiyon değerleri normaldi Konjenital kalp hastalığı saptanan hasta sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılamadı.

Maliheh Kadivar ve ark.' larının yaptığı çalışmada; çalışmaya dâhil edilen 99 yenidoğan bebekten 26'sında (% 26) düşük tiroksin düzeyi ($3.62-5.57\mu\text{g} / \text{dl}$) vardı. Doğumda 1500 gram ağırlığının altında olan bebekler de diğerlerine göre daha düşük tiroksin düzeylerine ($6.72\mu\text{g} / \text{dl} \pm 3.03$) sahiptir(163). Reidel ve ark.' ları, YYBB'ye kabul edilen preterm bebeklerde düşük serum T4 ve sT4'ü ve normal TSH saptadıklarını bildirdiler . Harkavy KL ve Kodoma S ve ark.' ları ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda gestasyon yaşı azaldıkça T3 ve T4 seviyelerinin orantılı olarak azaldığını göstermişlerdir (164,165). Hsu CH ve arkadaşlarının hasta ve çok düşük doğum ağırlığı (VLBW) olan bebeklerde yaptıkları çalışmada T4 ve sT4 düzeylerinin mortaliteyle ve hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (166). La Franchi S yaptığı çalışmada preterm bebeklerde T4 değerlerinin gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile korele olduğunu, kordon kanında bakılan sT4 değerlerinde aynı korelasyon göstermekle beraber bunun T4 kadar belirgin olmadığını ve düşük serum T4

konsantrasyonunun hasta bebeklerin belirleyicisi olduğunu göstermiştir(167). Biswas ve ark.' ları 30 haftadan küçük yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında tiroid hormon düzeylerinin prognoz üzerine etkisini değerlendirmiş ve pretermelerde tiroid hormon düzeylerinin termelerden daha düşük olduğunu saptamışlardır (168). Bizim çalışmamızda ÖHS %80' i (12) preterm, %20' si (3) ise termdi. Bizim çalışmamızda pretermelerde tiroksin seviyesi daha düşük bulundu. Bu da literatür ile uyumluydu.

Tanaka ve ark.'nın çalışmasında hipotiroidi oranının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça arttığını göstermektedir (169). Bizim çalışmamızda prematüre bebeklerde ilk hafta ölçümlerinde T4 ve tsh in anlamlı düşük olduğunu gözlemledik. TSH in ise sga bebeklerde daha yüksek olduğunu gözlemledik. 16-20 gün ölçümlerde SGA bebeklerde AGA'ya göre TSH değeri daha yüksek ($p=0,039$). Aynı şekilde 30 günden sonraki ölçümlerde de TSH SGA bebeklerde daha yüksek ($p=0,006$). Diğer aralıklarda bu farkın kaybolması vaka sayısının az olmasına bağlanabilir. DDA bebeklerde intrauterin beslenme azlığı, hipoksi ve asidoz nedeniyle tiroid fonksiyon bozukluğunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda bu, yoğunbakımda geçirilen hastalık ve ilaçların nedenn olduğu değişikliğe bağlı olabilir. preterm bebeğin çoğunun, TSH'yi yükseltmek suretiyle hipotiroksinemiye cevap veremediğini gösterebilir. Bu da pm lerde hipotalamahipofizel aksın immatüritesi ile açıklanabilir

Hammati ve ark. yaptığı çalışmada Apgar skoru düşük olan(puanı <7) hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin değişimleri hastalık sırasında karşılaştırıldı. Apgar skoru düşük olan hastalarda TSH, kritik hastalık sırasında belirgin olarak daha düşüktü. Bununla birlikte, iyi Apgar skoru olan hastalarda, fark anlamlı değildi (170). Bizim çalışmamızda Hastaların %23,1inde 1.dk apgar 6 ve altında %5 inde 5.dk apgar 6 ve altında idi. 1. ve 5. dk apgar skorlarının tümü ÖHS olmayan hastalara göre öhs hastalarında daha düşük idi. Bu açlık hastalık ve stres döneminde görülen periferik hormon metabolizmasında metabolizmayı yavaşlatmak amaçlı adaptif yanıtla bağlıydı. Sonuç olarak kötü doğum öyküsü olanlarda ÖHS daha sık görülebilmekte ve bu hastalarda TFT değerlerinin kontrol edilmesi gerekmektedir.

Normal TSH düzeyleri ile ilişkili düşük T4 düzeyleri, yaşamın ilk haftasında mekanik ventilasyon desteği alan term yeni doğan bebeklerde Lim ve ark.' ları tarafından da tarif edilmiştir. Lim ve ark.'ları , yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit ve ekstrakorporeal bir membran oksijenasyon merkezine nakil gibi daha yoğun kurtarma müdahaleleri gerektiren term bebeklerin geçici hipotiroksineminin önemini ortaya koymuştur (171). Hammati ve ark.'larının çalışmasında ventilatöre ihtiyaç duyan hastaların ilk sT3, sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. sT3 düzeyleri ve sT4 hastalığın süresi ve ventilatör kullanımı ile etkilenmezken ortalama sT3 kritik hastalık sırasında düşüktü ve iyileşme sırasında

artmıştı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı st4 düşük ama fark anlamlı değil. Bizim çalışmamızda hastaların %25' i (83)solunum desteği almıştı. Bunların % 53'ü preterm %8,9' u ise termdi. . LGA bebeklerde solunum desteği ihtiyacı %9,5 AGA bebeklerde %29,3 SGA bebeklerde ise %26,9 saptandı. ÖHS hastalarının % 73,3' ü (11) solunum desteği almıştı ve solunum desteği alan hastaların tümü pretermdi. Mekanik ventilatör desteği almayan grupta %26,6(4) sadece 1' i preterm idi. ÖHS hastalarında nazal CPAP süresi ve küvözde serbest oksijen süresi ÖHS olmayan hastalara göre daha uzundu. Mekanik ventilatör süresi, nazal MV süresi, karıştırıcı süresi ve Sanppe, yatış süresi her iki grupta benzerdi. Yaşamın ilk haftasında mekanik ventilatör desteği alan yenidoğanlarda anlamlı ft4 düşüklüğü gözledik TSH düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ve bu da hastalık ciddiyetinin TFT değerlerine olan etkisi olarak yorumladık.

Yine Hammati ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hastalık sırasında sT3'de belirgin bir düşüş olurken, iyileşme sonrasında artmıştır. sT4 ve TSH da anlamlı değişiklik görülmemiş(170). Bizim çalışmamızda kısıtlılık t3 düzeylerinin ve hastalık sırası ve sonrasında kontrol değerlerinin bakılmamış olmasıdır. Kritik hastaların değerlerine çoğu vakada stabil olduktan sonra bakılabilmesi de karşılaştırma yapamamamıza neden oldu. .

Dopamin infüzyonun preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi üzerine etkisi ile ilgili Filippi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yenidoğanlar üç gruba ayrılmış (grup A, hiç dopamin tedavisi almayanlar; grup B, tiroid tetkiki öncesinde en az 6 saat dopamin alanlar ve grup C, tiroid tetkiki sırasında dopamin alanlar) Dopamin alan bebeklerde TSH ve T4 düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada sonuçlar dopamin etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. Düşük TSH ve T4 düzeyleri, tiroid dışı hastalık sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülebilirse de (dopamin alanlarda kritik hastalık varlığı ile bağlantılı olarak) sonuçlar dopaminin TSH ve T4 süprese edici etkisi yönünde yorumlanmıştır(172). Maria Helena Baptista Sepsis esnasında dopamin almayan ve öhs olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (173).Bizim çalışmamızda hastaların %4.2(14) sinde hipotansiyon saptandı ve bunların %85.7' si (12) dopamin , %7,1' i (1) dobutamin ,%7,1 (1) dopamin ve dobutamin kullandı. ÖHS olan ve olmayan hastalarda tetkik öncesi vazopresör kullanım sıklığı, hipotansiyon sıklığı benzerdi. Vasopresor alan ve almayan grupta ise tft değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebi alınan TFT değerlerinin kritik hastalık sırasında alınamamış olması ve ya doz ve süre ilişkisi nedeniyle bağlantılı olabilir.

Maliheh Kadivar çalışmasında tiroksin değerleri ile sarılık, bilirubin seviyesinin tepe noktası ve hastaneye yatış süresi arasında herhangi bir ilişki bulunmamış, düşük tiroksin seviyesi gösteren bebeklerin hastaneye yatış süresi ve kısa dönem sonuçları bakımından

herhangi bir fark bulunmamıştır(163). Bizim çalışmamızda tetkik günü bakılan bilirubin değerlerinde %25 (83) ü fototerapi sınırında iken bir hasta %0,3 exchange sınırında idi ve bizde bilirubin değerleri ile TFT arasında benzer şekilde korelasyon saptayamadık. ÖHS olan hastalarda yatış süresi daha uzun idi. Bunun sebebi çalışmamızda ÖHS hastalarının çağunluğunu preterm olması olabilir.

Yildizdas ve arkadaşları 2004 yılında tiroid hormon düzeylerini ölçmüş ve bakteriyel sepsis ve septik şoklu çocuklarda sağkalım ile olan ilişkilerini araştırmışlardır ve septik şok grubunun TT3, FT3, TT4 ve FT4 düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. TSH düzeyleri hem sepsis hem de septik şokta hafif azaldı, ancak fark anlamlı değildi. TT3, FT3, TT4 ve FT4 seviyeleri, hayatta kalanlara kıyasla haytatta kalamayanlarda belirgin şekilde daha düşüktü (174). Benzer bir çalışmada, Brinker ve ark. meningococcal septik şoktan kurtulan tüm çocukların başvuru sırasında öhs belirtileri gösterdiğini gösterdi (175). Maria Helena Baptista term yenidoğan sepsis tanılı hastaların yarısından çoğunda, şok belirtilerinin varlığına bakılmaksızın uzun sepsisli grupta öhs daha sık bulundu (173). Sepsis esnasında dopamin almayan ve öhs olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sak ve ark. sepsis ve meningokoksemili çocuklarda yapılan kohort çalışmaları da tiroid ekseninde değişiklikler gösterdi ve bu değişiklikler olası prognostik belirteçler olarak değerlendirildi (176).

ÖHS hastalarında sepsisin sık görülmesi sepsis sırasında salınan kana salınan çeşitli mediatörler olabilir. Yoğun bakımda özellikle sepsisli hastalarda bozulmuş hepatik ketogenez ve kardiyak fonksiyon ile adipoz dokudaki lipoliz değişikliği, total vücudun veya kas dokusu gibi tek organın oksijen tüketimini azaltır, beyaz kurelerin oksijen alımı azalır ve sonucta immun sistem disfonksiyonu gelişir. Yoğun bakım hastalarında hastalığın siddetine bağlı olarak sitokinlerde artış olur. Sitokinlerin etkisiyle TT3 ve sT3 seviyesi ile T3'e doku cevabı azalır(90) ve TRH'nın TSH'ya cevabı azalır (98). Açlıkta hipotalamusun paraventrikuler nukleusunda TRH ekspresyonunda supresyonla tiroid hormon seviyesinde azalma olur (177). Hipotalamus-pitüiter-tiroidal ekseninde meydana gelen bu değişikliklere dayanarak, sepsis ve septik şoklu çocuklarda tiroid hormon düzeylerinin olası bir prognostik değere sahip olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ÖHS görülen hastalarda sepsisin daha sık olduğunu saptadık. Sepsisi olan ve olmayan gruplar arasında tft değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ve literatürle uyumluydu.

Franklin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 29-37 gebelik haftası arasında doğmuş 62 sağlıklı, 35 RDS'li toplam 97 preterm bebekte kordon kanı, postnatal 5, 10 ve 15. günlere ait serum örneklerinde radioimmünassay yöntemi ile tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında doğumda, 10 ve 15. günlerde bakılan TSH, T4, sT4, T3 düzeylerinde fark

bulunmamasına karşın RDS'li bebeklerde 5. günde bakılan T4, sT4 ve T3 düzeylerinde sağlıklı pretermlere göre önemli ölçüde düşüklük saptanmış, TSH düzeylerinde farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlara dayanılarak tiroid fonksiyonlarındaki düşüklüğün RDS'ye sekonder olduğu belirtilmiştir (178). Bizim çalışmamızda sadece 36 hastada RDS tanısı vardı bunların üçünde ÖHS vardı birinde ise primer hipotroidi saptanmıştı.

Chen, kritik hastalığı olan 31 hasta ve 49 sağlıklı kontrol yenidoğanla yaptığı çalışmada hasta yenidoğanlarda T3, T4 ve sT4 konsantrasyonunun düşük olduğunu bildirdi ancak serum TSH değerleri, hasta ve sağlıklı yenidoğanlar arasında anlamlı farklılık göstermedi(179). Gustova ve ark.'nın yaptığı çalışmada en ağır hastalarda, düşük T3, düşük T4 ve TSH seviyeleri tespit ettiler ve düşük T3, düşük T4 ve TSH seviyeleri gösteren grupta hastaların % 62'si ölmüştür ve mortalite ile ilişkilili bulunmuştur. Dolayısıyla, bu infantlarda hastalık şiddeti ve kötü sonuç ile doğrudan ilişkili olumsuz bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir(180). Kok JH ve arkadaşları yaptığı araştırmada preterm infantlara T4 verilmesinin klinik ve noro-gelişimsel sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceğini değerlendiren çok az randomize çalışma mevcut olduğunu ve bu kanıtların tüm preterm infantlara T4 verilmemesini desteklediği yine de 27-29 gestasyon haftasından önce doğan infantlara noro-gelişimsel durumu iyileştirecek T4 verilme endikasyonu olduğunu saptamışlardır (181). Ishaik G ve arkadaşlarının yaptığı pilot çalışmada prematürelerde hafif derecede bir hipotiroksineminin nörolojik bir risk oluşturmaksızın preterm infantlarda bulunduğu ve daha zayıf kognitif ve motor yeteneklerin belirtisi olduğunu göstermiştir (182).

Vanhole C ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise preterm yenidoğanlarda L-tiroksin verilmesinin klinik bir etkisi saptanmamıştır (183). Osborn ve ark.'larının yaptığı çalışmada preterm bebeklerde noro-gelişimsel bozukluğu önlemek için tiroid hormon kullanımı ile ilgili 8 çalışmayı değerlendirdikleri makalelerinde, pretermelerde neonatal morbiditeyi azaltmak, norogelişimsel sonuçları iyileştirmek için tiroid hormon kullanımını desteklemediklerini bildirmişlerdir (184).

Ölüm hastaların %5,6' sında (n=21) gerçekleşti. Ex olan hastaların 19u premature 2si tem idi.ex olan hastalardan klinik durumun kötü olması nedeniye tft değeri alınamaması nedeniyle tft değerlerinin mortlitye katkısını değerlendirememize neden oldu.. Bizim çalışmamızda ex olan hastalardan tetkik alınmamış olması nedeniyle doğrudan mortalite ile ilişki kuramadık.

Ötiroid hasta sendromlu hastalarda iyileşme sırasında TSH geçici olarak yükselebilir. (15-20'ye kadar MIU / L) TSH'nin yüksekliği sT3 ve sT4normale dönene kadar sürer. TSH seviyesinin yükselmesi sT4'ün azalması ile birlikte olursa bu karstırıcı olabilir. Bu hastalar,

klirik hariç, santral hipotiroidizm için tüm laboratuvar kriterlerini karşılamaktadır.1-2 ayda normale donmesiye tanı konur. Tedavi gerekmez.

Risk altındaki bebekler, sT4 ve TSH'nin seri olarak belirlenmesiyle izlenmeli ve hastalık durumu devam edeceği ve TSH'nin bir ay veya daha uzun süredir kalması halinde tiroksin tedavisi başlatılmalıdır.

Larson ve ark., YYBB'de konjenital hipotiroidi olan bebeklerde TSH yükselmelerinin geciktiğini bildirmiş ve YYBB'ye kabul edilen hastaların rutin yeniden taramasını önermişlerdir, ancak bu sorunun türü ve nedenini değerlendirmemiştir (185). Rapaport, YYBB'li hastalarda, özellikle konjenital anomaliler, KKH ve dopamin, steroid, amiodaron gibi ilaç alan hastalarda ve iyod içeren ilaçlara maruz kalanlarda yeniden taramanın önemini vurguladı (186). Taradığımız hastalarda sadece 3 hastada hipotroidi saptamamıza rağmen 15 Hasta tft anomalişi tespit ettik. Bu değışikleer yoğunbakım hastalarında daha sık görülebilmekte ve tanıda karışıklara yol açabilmektedir. ÖHS düşünölen hastlar santral hipotroidi ile ayırıcıtanıda düşünölmelidir. Bizim hastalarımızda sonraki kontrol değeri normal olarak saptandı ve öhs olarak değeriendirildi. Anormal tarama testleri, hastalıktan kurtulma sırasında TSH'nin geçici yükselmesinden kaynaklanıyor olabilir.

SONUCLAR

Özetle, bu çalışma ciddi neonatal hastalıklı preterm bebeklerde geçici hipotiroksinemi olasılığını göstermektedir Çalışma aynı zamanda yaşamın ilk günlerinde tiroit hormonlarını ölçmenin gerekliliğini doğrulamaktadır. Tiroksin düzeylerinin bir arabulucu olup olmadığını veya sadece klinik durumun bir göstergesi olup olmadığını belirlemek için yapılan ek araştırmalara ihtiyaç vardır Yaşamın ilk haftalarında neonatal tiroid fonksiyon testlerinin sonucunun yorumlanması için hastalığın ciddiyeti hesaba katılmalıdır. Ek olarak, ulusal yenidoğan taramasının önemi belirgindir, çünkü tiroit hormonlarının erken ölçümü daha iyi nörogelişimsel sonuçlara neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Günöz H. Tiroid bezi. Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; 1229-1247.686
2. Gönç NE, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. *Pediatric Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds) Pediatric endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları, Ankara 2003; 261-360.*
3. Proc R Soc Med 1960; 53: 995-1002.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGegor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992; 2: 207-17.
5. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G et al. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:559-68.
6. Kaplan EL, Sugg SL: *Surgery of the thyroid: Endocrinology. Dördüncü baskı. İkinci cilt. Degroot LJ, Jameson JL (eds) Saunders, Philadelphia 2001, S. 1567- 1608*
7. Willi SM, Moshang T: *Diagnostic Dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. Pediatr Clin North Am* 38(3): 555-566, 1991
8. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract. Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 253-64.
9. Tsoumalis D, Tsatsoulis A. Ontogenesis and anatomy of hypothalamic – pituitary – thyroid axis. In: Krassas GE, Rivkees SA and Kiess W, eds. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Pediatric and Adolescent Medicine*, vol 11. Basel: Karger, 2007: 1-24. *triiodothyronine in the protection of the fetal* 99
10. LaFranchi S. Thyroid physiology in the fetus and preterm infant. Uptodate 2006.
11. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. *Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal*
12. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014;133:1–9.
13. Thorwarth A, Schnittert-Hubener S, Schrumpf P, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet* 2014;51:375–87

14. Zannini M, Avantaggiato V, Biffali E, et al. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J* 1997;16:3185–97
15. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983;12:1126-9
16. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Di Lauro R: A Mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 19: 395-398,1998
17. diMagliano MP, di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 13144-13149.
18. Damante G: Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 139:563-566,1998
19. Macchia PE, Krude H, Lapi P: PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 19: 83-86, 1998
20. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324: 532-536.
21. Opitz R, Hitz MP, Vandernoot I, et al. Functional zebrafish studies based on human genotyping point to netrin-1 as a link between aberrant cardiovascular development and thyroid dysgenesis. *Endocrinology* 2015;156:377–88.
22. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 57-75.
23. Damante G, Tell G, di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. *Prog Nucl Acid Res Mol Biol* 2001; 66: 307-356.
24. Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:369-82.
25. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Mol Med Today* 2000;6:36-42.
26. Günöz H. Tiroid bezi. *Pediatrici, Neyzi O, Ertuğrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; 1229-1247.*

27. Naylor SL, Chin WW, Goodman HM et al. Chromosome assignment of genes encoding the alpha and beta subunits of glycoprotein hormones in man and mouse. *Somatic Cell Genet* 1983; 9: 757.
28. Delange F, Fisher A. The thyroid gland. In: Brook CGD ed. *Clinical pediatric Endocrinology*. 3 nd ed. Oxford, Blackwell Science ltd, 1995:397-406
29. Tsoumalis D, Tsatsoulis A. Ontogenesis and anatomy of hypothalamic – pituitary – thyroid axis. In: Krassas GE, Rivkees SA and Kiess W, eds. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Pediatric and Adolescent Medicine*, vol 11. Basel: Karger, 2007: 1-24.
30. Dohan O, de la Vieja A, Paroder V et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24: 48-77.
31. Cheetman T. Metabolic disease: endocrine disorders. In: Rennie JM, ed. *Roberton's Textbook of Neonatology*. 4th ed. Churcill: Elsevier, 2005: 869.
32. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B.: Disorders of the thyroid gland. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th editon W.B. Saunders Company, 2004; 550-553
33. Urgancıoğlu İ: Tiroid bezi ve hipotiroidi, İç Hastalıkları, A. Öbek, 1987; 10-15
34. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the “Wolff-Chaikoff effect” is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 1287-1292.
35. Günöz H: *Tiroid bezi: Pediatri. Üçüncü baskı. İkinci cilt. Neyzi O, Ertugrul T (eds) Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul 2002, S. 1229-1247*
36. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126:122-7.
37. Charles GD Brook: *The Throid Gland. Clinical Paediatric Endocrinology Third Edition*,1985;397-435
38. Arthur C: *Tiroid Fizyolojisi*, Guyton MD, 1.baskı, cilt 3, 1978; 329-44
39. Klein AH, et al: Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Human Dev* 1982; 6:321.
40. Fisher DA. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In B raverman LE, Utiger LD (eds) *Werner's and Ingbar's The thyroid*. Lippincot-Raven, Philadelphia, 1996: 974-983.
41. Udipi SA, Kirksey A, West K, Giacoia G. Vitamin B6, vitamin C and folacin levels in milk from mothers of term and preterm infants during the neonatal period. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 522-30.

42. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (3): 315-329.
43. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH: *Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr* 144: 643-647, 2004
44. Fisher DA: Thyroid hormone and thyroglobulin synthesis and secretion. In Delange F, et al (eds): *Pediatric Thyroidology*. Karger, Basel, 1985: 44- 56
45. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304:702.
46. MacGillivray MH. Congenital hypothyroidism. Pescovitz OH, Eugster EA (Eds) In: *pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations, management*. 1st ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004: 490-507.
47. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-1078.
48. Damante G: *Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. Eur J Endocrinol* 139:563-566,1998
49. Glinöer D, DeNayer P, Bourdoux P, regulations of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
50. Burrow GN. Thyroid status in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 274-275.
51. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. Sperling MA (Ed) In: *Pediatric Endocrinology* 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 2002: 161- 185.
52. Roti E, et al: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983; 4:131.
53. Jacobsen BB, et al: Pituitary-thyroid responsiveness to thyrotropinreleasing hormone in preterm and small for gestational age newborns. *Acta Pediatr Scand* 1977; 66:541.
54. Roti E, et al: Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobulin and iodothyronines after maternal administration of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:813.
55. Engler P et al: Thyrotropin releasing hormone in the circulation of the neonatal rat is derived from the pancreas and other extraneural tissues. *J Clin Invest* 1981; 67:800.
56. Shambaugh G, et al: Thyrotropin releasing hormone activity in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:483.

57. Neary JT, et al: Lower levels of thyrotropin releasing hormone degrading activity in human cord and maternal sera than in the serum of euthyroid nonpregnant adults. *J Clin Invest* 1978; 62:1.
58. Araten-Spire S, Czernichow P: Thyrotropin releasing hormone degrading activity of neonatal human plasma . *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:88.
59. Perelman AH, et al: Cord blood thyrotropin releasing hormone . *Clin Res* 1981; 29:111.
60. Harada A, et al: Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women . *J Clin Endocrinol and metab* 1979; 48:793.
61. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67: 87- 90.
62. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67: 87- 90.
63. d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F et al. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 942–947.
64. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Oversen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12: 879–888.
65. de Benoist B, Delange F, eds. Report of a WHO Consultation on Prevention and Control of Iodine Deficiency in Pregnancy, Lactation and in Children Less Than Two Years of Age. WHO, Geneva, 2006.
66. Moleti M, LoPresti VP, Campolo MC et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2616–2621.
67. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–249.
68. Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 71–87.
69. Lee YL, Ng HP, Lau KS et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril* 2009; 91: 2104–2109.
70. Winkner BN, Sparre LS, Stiller CO et al. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol* 2008; 87: 617– 627.

71. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376–408.
72. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and postpartum. *Expert Opin* 2008; 9: 1–13.
73. McElduff A, Morris J. Thyroid function tests and thyroid autoantibodies in an unselected population of women undergoing first trimester screening for aneuploidy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 478–480.
74. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 267.e1–267.e7.
75. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 160: 841–851.
76. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51: 152–158.
77. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS et al. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457–469.
78. Pop VJ, de Vries E, Van Baar Al et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561–3566.
79. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1–47.
80. Fisher AD, Nelson JC, Carlton EI et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10: 229–234.
81. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51: 152–158.
82. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1319–1338.
83. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–555.
84. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376–408.

85. Rose SR, Brown RS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-303
86. Fisher DA, Odell WD: Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest* 1969; 48:1670.
87. Winkner BN, Sparre LS, Stiller CO et al. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol* 2008; 87: 617– 627.
88. Polk DH, et al: Serum thyroid hormone and tissue 5' monodeiodinase activity in acutely thyroidectomized newborn lambs. *Am J Physiol: Endocrinol Metab* 1986; 14:151.
89. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304:702.
90. De Zegher F, Permasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van Der Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormones evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:3127- 3130
91. Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994; 331:1739-1944.
92. Thorpe Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid functions. *Thyroid* 1992; 3:207-17.
93. Wu SY, et al: Alterations in tissue thyroxine 5' monodeiodinating activity in the perinatal period. *Endocrinology* 1978; 103:235.
94. Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA. Significance of transient hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1981; 68:494-8.
95. Tarım ÖF, Yordan N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr.*1992; 32:197-202
96. Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82:1701-1703.
97. Fischer DA. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in prematures and sick neonates. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1297-312.
98. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182-8
99. 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.

100. 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.
101. Büyükgebiz A, Ören H, Eroglu Y, Sen A, Özdamar F, Yenici O: *İzmir’de Konjenital Hipotiroidi Taraması. Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 4: 113-117, 1994
102. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735-40.
103. Fisher DA. Hypothyroidism. *Pediatr Rev* 1994;15:227-32.
104. Günöz H. Tiroid bezi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 1527-1547.
105. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Vav Vilet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratio and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2502-2506.
106. Vliet GV. Thyroid disorders in infancy. Lifshitz F (Ed) In: *Pediatric Endocrinology* 4th ed. Marcel Dekker, Inc, New York, 2003: 347-358.
107. Kojima K, Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Ohura T, Linuma K. Ultrasonographic findings in neonates screened for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2002; 11 (2): 93-97.
108. Ward L, Chavez M, Huot C et al. Severe congenital hypopituitarism with low prolactin levels and age-dependent anterior pituitary hypoplasia: a clue to a PIT-1 mutation. *J Pediatr* 1998; 132: 1036 –1038.
109. Letarte J, La Franchi S. Clinical features of congenital hypothyroidism. _n: Dussault JH and Walker P, eds. *Congenital Hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker; 1983. p.351-83.
110. Gillam MP, Kopp P. *Genetic defects in thyroid hormone synthesis. Curr.Opin.Pediatr.* 2001/8;13:364-72.
111. World health organization. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies. A practical manual. Geneva, Switzerland, 1991.*
112. Jaruratanasirikul S, Chukamnerd J, Koranantakul O, Chanvitan P, Ruaengrairatanaroj P, Sriplung H. *The relationship of maternal iodine status and neonatal thyrotropin concentration: a study in Southern Thailand. J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:727-32

113. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Budak N, Atabek ME, Karakucuk I, Delange F. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004; 43: 297-303.
114. 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
115. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097-142
116. 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
117. Kurtoglu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 27-29 Eylül 2001 Kayseri
118. Kurtoglu S, Per H, Hasözler AS, Kula M. Geçici konjenital hipotiroidi: iki olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2001;36:84-7
119. Ercan O. Tiroid hormon direnci. In: Akıncı A, editor. *Hormon Direnci*. 1th ed. İstanbul: Mart Yayıncılık; 2005. p. 97-110.
120. Mandel S, Hanna C, Boston B et al. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. *J Pediatr* 1993; 122: 227-230.
121. Vliet GV, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz L, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York : Informa, 2007: 392-404.
122. LaFranchi SH: *Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management*. *Thyroid* 9: 735-740, 1999
123. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:97-108.
124. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *J Am Med Assoc* 2004;292:691-5.
125. Kurtoglu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 1997;32:4-13. Egemen A, Midyat L. *Iodine and iodine deficiency effects to health*. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2: 79 - 90.
126. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel

- iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-60.
127. Wolter R, Noel P, De Cock P, Craen M, Ernould CH, Malvaux P, Verstraeten F, Simons J, Mertens S, Van Broeck N, Vanderschueren Lodeweyceckx M; *Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. Acta Paediatr Scand* 1979;227 (suppl): 41-46
128. Saka N, Bas F, Berik P. Yenidoganın geçici tiroid fonksiyon bozuklukları. *Türk Pediatri Arsivi* 1998;33:187-92.
129. Fetal Neonatal Ed. 2002;87:165-71. *Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedar oğlu D, Ustündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest* 2002; 25: 224-8
130. Osborn DA, Hunt R. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; CD005945
131. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
132. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 57-75.
133. Belet N, Imdat H, Yanik F, Küçüköyük S. Thyroid function tests in preterm infants born to preeclamptic mothers with placental insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1131-5.
134. Kratzsch J, Pulzer F. Methodological problems of measuring thyroid hormones in the premature infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 123-5.
135. Filippi L, Cecchi A, Tronchin M et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 7-13.
136. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000 Jan;1(1-2):97-108.
137. Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi D, Persani L, Papandreou MJ, Asteria C, et al. Pituitary resistance to thyroid hormones. *Horm Res* 1992;38(1-2):66-72.
138. American Academy of Pediatrics American Thyroid Association and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303
139. Demirel F, Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P. L-thyroxin treatment in infants with hyperthyrotropinaemia: 4-year experience. *Int J Clin Pract* 2006;2;(in press)

140. Lucas A, Morley R, Fewtrell MS et al. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient at 8 year follow up. *BMJ* 1996; 312: 1132-1133.
141. Van Wassenae AG, Kok JH, Endert E et al. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks' gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 139-146.
142. van der Berghe G, De Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22: 1747-1753.
143. Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U et al. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res* 1997; 41: 375-379.
144. Van der Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 1-13.
145. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334.
146. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
147. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356: 529-534.
148. Calaciura F, Motta RM, Miscio G et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3209-3214.
149. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53-56.
150. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 525-528.
151. Rastogi MV, LaFranchi HS. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17
152. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O et al. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4353-4357.
153. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE et al. Follow-up of newborn with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20 year

- experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 1998; 132: 70- 74.
154. Connors MH, Styne DM. Transient neonatal athyreosis resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics* 1986;78:287-90.
 155. Kurtoglu S, Tutus A, Aydın K, Genç E, Çaksen H. Persistent neonatal hypoglycemia: An unusual finding of congenital hypothyroidism. *JPEM* 1998;11:277-9.
 156. Rosenstein BJ, Plotnick LP, Blasco PA. Iodide-induced hypothyroidism without a goiter in an infant with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1978;93:261-2.
 157. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;57:529-37.
 158. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics; American Thyroid Association. Committee on public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
 159. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126
 160. Bongers-Schokking JJ, Koat HM, Wiersma D, Verkerk PH, Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136 (3): 292-297.
 161. Belgorosky A, Weller G, Chaler E, Iorcansky S, Rivarola MA. Evaluation of serum total thyroxine and triiodothyronine and their serum fractions in nonthyroidal illness secondary to congenital heart disease. Studies before and after surgery. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:499–5003.
 162. Dimmick S, Badawi N, Randell T. Thyroid hormone supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD004220
 163. Kadivar M ,Parsaei P. Setoudeh A; The Relationship between Thyroxine Level and Short Term Clinical Outcome among Sick Newborn Infants. *Acta Medica Iranica*, Vol. 49, No. 2 (2011)
 164. Harkavy KL et al: Free Thyroxine levels in hospitalized newborns depressed levels in critical, nonthyroidal illness. *J perinatol* Jun 1991 11 p:117-21

165. Kodoma S et al: Thyroid function in premature infants. Kobe J Med Sci 1992 38(2): 109-16
166. Hsu CH et al: Thyroid function in the sick very low birth weight infants. Taiwan Erh Ko Hsueh Hui Tsa Chih 1999 Aug; 40 (4):237-4
167. La Franchi S: Thyroid function in preterm infant. Thyroid 1999 Jan; 9 (1): 71-8
168. Biswas S; Buffery J; Enoch H; Bland JM; Walters D; Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002; 109(2): 222-7
169. Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, Tokita A, Shiga S, Yamashiro Y. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. Pediatr Int 2007;49:447-51.)
170. Hemmati F, Pishva N. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting Singapore Med. J 2009; 50(9) : 875
171. Lim DJ, Herring MK, Leef KH, Getchell J, Bartoshesky LE, Paul DA. Hypothyroxinemia in mechanically ventilated term infants is associated with increased use of rescue therapies. Pediatrics 2005;115(2):406-10.
172. Filippi Le Cecchi A. Tronchin M. Et. At. Dopamine infusion and hypothyroxinemia very low birth weight preterm infants. Eur J Pediatr 2004;163:7-13.
173. Helena Baptista Nunes da Silva.; Maria Cristina Korbage de Araujo;, Edna Maria de Albuquerque Diniz;, Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon Werther Brunow de Carvalho Nonthyroidal illnesses syndrome in full-term newborns with sepsis Arch Endocrinol Metab. 2015;59/6
174. Yildizdas D, Önenli-Mungan N, Yapicioglu H, Topaloglu A K, Sterdemir Y, Yüksel B. Thyroid hormone levels and their relationship to survival in children with bacterial sepsis and septic shock. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17(10):1435-42.
175. den Brinker M, Joosten KF, Visser TJ, Hop WC, de Rijke YB, Hazelzet JA, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct;90(10):5613-20.
176. Sak E, Akin M, Aktu'rk Z, Akin F, Atay E, Aydogdu C, et al. Investigation of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function. Pediatrics Int. 2000;42:514-6.

177. LaFranchi S. *Disorders of the thyroid gland*. In: Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders, 2004; 1870-77
178. Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61:589-92
179. Chen JY. Thyroid function in healthy and sick neonates. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (Taipei) 1994; 54:51-6.
180. Gustavo S. Goldsmit, Martin Valdes, Viviana Herzovich, Susana Rodriguez, Eduardo Chaler², Sergio G. Golombek and Sonia Iorcansky Evaluation and clinical application of changes in thyroid hormone and TSH levels in critically ill full-term newborns. *J. Perinat. Med.* 39 (2011) 59–64
181. Kok JH; Briet JM; van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2001; 25(6): 417-25
182. Ishaik G, Asztalos E, Perlman K, Newton S, Frisk V, Rovet J. Hypothyroxinemia of prematurity and infant neurodevelopment: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(3):172-9.
183. Vanhole C; Aerssens P; Naulaers G; Casneuf A; Devlieger H; Van den Berghe G; de Zegher F. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatric Research*: 42 (1): 87-92
184. Osborn DA . Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):146-150
185. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143(5):587-91.
186. Rapaport R. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended an extension of newborn screening. *J Pediatr* 2003;143(5):556-8.