

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**GESTASYON YAŞI 34 HAFTANIN ALTINDA OLAN PRETERM
YENİDOĞANLARDA TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Saygın Abalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Asuman Çoban

İSTANBUL 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Enstitü Müdürümüz *Sayın Prof.Dr. Riveyde BUNDAK* ve Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof.Dr. Ömer DEVECİOĞLU* olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında bana desteğini esirgemeyen *Sayın Prof.Dr. Asuman ÇOBAN*'a,

Çalışma grubundaki bebeklerin doğumundan itibaren tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tezim için verilerin toplanmasında yardımcı olan başta Neonatoloji BD olmak üzere tüm Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Nöroloji BD çalışanlarına, yardımları için *Uzm.Dr. Dicle Şener* ile *Uzm.Dr. Diana Yanni*'ye,

Tezimin verilerinin değerlendirmesinde yardımını esirgemeyen, tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimi ile beni etkileyen ve bu meslekteki hayallerimin oluşmasına yön veren hocam *Sayın Prof. Dr. Firdevs BAŞ*'a,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili annem *Zülfiye*, babam *İlhan* ve ağabeyim *İlker ABALI*'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan eşim *Dr. Zehra Yavaş ABALI*'ya

içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Saygın Abalı

Mart, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	III
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi	2
2.1.1 Embriyoloji – Fonksiyonel Gelişim.....	3
2.1.2 Moleküler Bakış.....	4
2.1.3 Hipotalamik Hipofiz Tiroid Aksı.....	4
2.1.4 Tiroid Hormon Sentez, Salınım ve Taşınması	5
2.2 Tiroid Hormonlarının Fetomaternal Etkileşimi	8
2.2.1 Fetal Tiroid Fonksiyonları	8
2.2.2 Gebelikte Tiroid Fonksiyonları	10
2.2.3 Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Fetusa Etkisi	13
2.3 Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyonları	15
2.3.1 Postnatal Tiroid Uyumu.....	15
2.3.2 Yenidoğanda Tiroid Sonuçları	16
2.3.3 Yenidoğanda Konjenital Hipotiroidi Dışı Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	21
2.3.4 Pretermelerde Tiroid Fonksiyonları ve Prognoz.....	28
2.4 Prematürite	32
2.4.1 Sıklığı ve Nedenleri	32
2.4.2 Pretermelerde Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Tiroid Hormonları ile İlişkileri.....	36
3. BİREYLER ve YÖNTEM	49
3.1 İstatistiksel Analiz	54
3.2 Etik Kurul Onayı	54

4. BULGULAR	55
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri	55
4.2 Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	64
4.3 Tiroid Fonksiyonlarının Etkileyen Durumların Değerlendirilmesi	74
4.4 Korelasyon	78
4.5 Çoklu Regresyon Analizi.....	80
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	95
7. KAYNAKLAR.....	97
8. EKLER.....	112
9. ÖZGEÇMİŞ	114

TABLolar

Tablo 2.1 Doğumsal hipotiroidide klinik belirti ve bulgular.....	19
Tablo 2.2 Doğumsal hipotiroidinin etiyolojik sınıflandırılması.....	20
Tablo 2.3 Pretermlerde tiroid fonksiyonlarını etkileyen faktörler.	28
Tablo 2.4 Preterm doğumun saptanabilen nedenleri	33
Tablo 2.5 Preterm yenidoğanlarda sorunlar	36
Tablo 3.1 Pretermler için tiroid fonksiyonlarının referans aralıkları	52
Tablo 3.2 Tiroid fonksiyonları referans aralıkları	52
Tablo 4.1.1 Gestasyon haftası gruplarına göre vakaların tanımlayıcı özellikleri	56
Tablo 4.1.2 Doğumdaki klinik ve laboratuvar özellikleri ve bunların gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı	58
Tablo 4.1.3 Hastaların morbiditelerinin gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı	59
Tablo 4.1.4 Son poliklinik ziyaretindeki vücut kitle indekslerinin dağılımı	61
Tablo 4.1.5 Yaşlara göre boy SDS değerlerinin gestasyon haftalarına göre dağılımı	62
Tablo 4.1.6 Bayley gelişimsel değerlendirme puanları ve gruplara göre dağılımı	63
Tablo 4.2.1 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (1)	65
Tablo 4.2.2 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (2).....	66
Tablo 4.2.3 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (3).....	67
Tablo 4.2.4 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (4).....	68
Tablo 4.2.5 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (5).....	69
Tablo 4.2.6 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (6).....	70
Tablo 4.2.7 Tedavi almayan hastaların sT4 ve TSH değerleri	71
Tablo 4.2.8 Tiroid disfonksiyonu sıklığı ve gestasyon gruplarına göre dağılımı	72
Tablo 4.2.9 Tiroid hormonu tedavisi	73
Tablo 4.3.1 Gestasyon yaşına göre ağırlık gruplarının sT4 ortalamaları	74
Tablo 4.3.2 Antenatal steroid tedavisi ve sT4 düzeyleri	74
Tablo 4.3.3 Maternal tiroid hastalığına göre grupların sT4 ve TSH düzeyleri	75

Tablo 4.3.4 İyot maruziyeti durumuna göre sT4 ve TSH düzeyleri.....	76
Tablo 4.4.1 Tüm grupta sT4 ve TSH değerlerinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin araştırılması	77
Tablo 4.4.2 Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sT4 ve TSH değerlerinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin araştırılması	78
Tablo 4.4.3 Tüm grupta sT4 ve TSH değerleri ile büyüme ve gelişim parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması	79
Tablo 4.4.4 Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sT4 ve TSH değerleri ile büyüme ve gelişim parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması	79
Tablo 4.5.1 Preterm yenidoğanlarda ilk sT4 düzeyine etkili GH, entübasyon günü, BPD, dopamin, NEK, sepsis, İVK gibi değişkenlerin çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmesi	80

KISALTMALAR**(alfabetik sıraya göre)**

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	:Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Koleji
ADDA	:Aşırı düşük doğum ağırlıklı
ADH	:Antidiüretik hormon
AGA	:Gestasyon yaşına göre uygun
antiTG	:Tiroglobulin antikoru
antiTPO	:Tiroid peroksidaz antikoru
BPD	:Bronkopulmoner displazi
cAMP	:Siklik adenozin monofosfat
CPAP	:Sürekli pozitif havayolu basıncı
CRP	:C-reaktif protein
ÇDDA	:Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g)
D1	:Tip 1 monodeiyodinaz enzimi
D2	:Tip 2 monodeiyodinaz enzimi
D3	:Tip 3 monodeiyodinaz enzimi
DDA	:Düşük doğum ağırlıklı (<2500 g)
DIT	: diiyodotirozin
E	:Embriyonik
EEG	:Elektroensefalogram
EKO	:Ekokardiyografi
EMR	:Erken membran rüptürü
ENaC	:Epitelyal sodyum kanalı
FSH	:Folikül uyarıcı hormon

GBS	:B grubu streptokok
GH	:Gestasyon haftası
GM-İVK	:Germinal matriks - intraventriküler kanama
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
hCG	:İnsan koryonik gonadotropin
HPT	:Hipotalamus-hipofiz-tiroid
IQ	:Intelligence quotient
İUBG	:İntrauterin büyüme geriliği
İVK	:İntraventriküler kanama
LGA	:Gestasyon yaşına göre büyük
LH	:Lüteinleştirici hormon
L-T4	:Levotiroksin
MIT	:Monoiyodotirozin
MR	:Manyetik rezonans
MSS	:Merkezi sinir sistemi
NADPH	:Nikotinamid adenin dinüklotid fosfat
NEK	:Nekrotizan enterokolit
NIS	:Sodyum iyot simporter
NSAID	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NTD	:Nontiroidal hastalık (Tiroid dışı hastalık sendromu)
PBV	:Pozitif basınçlı ventilasyon
PDA	:Patent duktus arteriyozus
PGE	:Prostaglandin E
PN	:Postnatal
PT	:Protrombin zamanı

PTT	:Parsiyel tromboplastin zamanı
PTU	:Propiltiourasil
PVL	:Periventriküler lökomalazi
RDS	:Solunum g�çl�g� sendromu
ROP	:Prematüre retinopatisi
SDS	:Standart sapma skoru
SGA	:Gestasyon yaşına göre küçük
rT3	:Reverse triiyodotironin
sT3	:Serbest triiyodotironin
sT4	:Serbest tiroksin
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin
TBG	:Tiroksin bağlayıcı globulin
TFH	:Tiroid foliküler hücresi
TG	:Tiroglobulin
TPO	:Tiroid peroksidaz
TRAK	:Tiroid reseptör antikoru
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
USG	:Ultrasonografi
VKİ	:Vücut kitle indeksi
YDYBÜ	:Yenidoğan yoğun bakım �nitesi
YÜT	:Yardımcı �reme tekniği

ÖZET**GESTASYON YAŞI 34 HAFTANIN ALTINDA OLAN PRETERM YENİDOĞANLARDA TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

AMAÇ: Preterm yenidoğanların tiroid fonksiyonları ve bunlara etki eden olası faktörler ve uzun dönem izleme etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2006-2009 yılları arasında yatırılarak izlenen gestasyon yaşı 34 haftanın altındaki 428 preterm yenidoğan çalışma grubunu oluşturdu. Vakaların maternal faktörler, doğum bilgileri ve yenidoğan dönemindeki morbiditelere ve tiroid fonksiyonları, büyüme ve gelişim izlem parameterlerine ait veriler hastane veritabanı ve dosya bilgilerinden toplandı. Çalışma grubu gestasyon haftalarına göre üç gruba ayrıldı (<28 hafta, 28 - 316/7 hafta ve 32 – 336/7 hafta). Tiroid fonksiyonları ile bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışma grubunda gestasyon yaşı 23.9-33.9 hafta, doğum ağırlığı 496-3190 g arasındaydı. Yüzde 25'i gestasyon haftasına göre küçük doğmuştu. Annelerin %69.4'üne antenatal steroid tedavisi uygulanmıştı. Olguların %20'sinde bronkopulmoner displazi, %13'ünde patent duktus arteriyozus, %36'sında intraventriküler kanama, %3'ünde nekrotizan enterokolit saptandı. Vakaların poliklinik izlem %55 saptandı. Boy SDS ortalamaları 6 ay, 1 ve 2 yaş boy ölçümleri arasında gruplar arası fark anlamlı bulunurken, 3 ve 4 yaş boy SDS ortalamaları arasında fark anlamlı değildi. İlk tiroid değerlendirmesi ortalama 18 günde yapılmıştı. sT4 ortalaması <28 gestasyon haftanın altında anlamlı düşük bulundu. Tüm grupta hipotiroksinemi sıklığı %25, hipotiroidi sıklığı %0.8 saptandı. L-T4 tedavisi 51 bebekte başlandı, tedavisi kesilen 23 bebek ortalama 1.6 yıl tedavi almıştı. Çalışma grubumuzda prenatal ve postnatal faktörlerin tiroid fonksiyonları üzerinde belirgin etki saptanmadı. **YORUM :**Preterm yenidoğanlarda morbidite oranları gelişmiş ülke verileri ile benzer saptandı. Tiroid fonksiyonları erken gestasyon haftası gruplarında düşük bulundu. Bu durum immatürite ile açıklanabilir. Preterm yenidoğanlarda “normal” tiroid fonksiyonu kavramı için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler : Preterm yenidoğan, tiroid

ABSTRACT**EVALUATION OF THYROID FUNCTION IN PRETERM NEWBORNS WITH GESTATIONAL AGE UNDER 34 WEEKS**

OBJECTIVE: This study presents data on thyroid functions of preterm infants and evaluation of factors affecting thyroid functions and long their term effects.

METHODS: Perinatal, neonatal data and thyroid functions were collected from 428 preterm infants born with gestational age under 34 weeks, in Istanbul Faculty of Medicine Department of Pediatrics Neonatal Intensive Care Unit between 2006 and 2009. Outpatient clinic data were used for the evaluation of growth and development parameters. The study group divided into three subgroups according to gestational weeks (<28, 28 - 316/7 and 32 – 336/7).

RESULTS: In overall study group gestational age is between 23.9-33.9 weeks, birth weight between 496-3190 g. Twenty five percent of infants were born small for gestational age. Rate of antenatal steroid treatment is 70%. Overall, 20% had bronchopulmonary dysplasia, 13% patent ductus arteriosus, 36% intraventricular hemorrhage, 3% necrotizing enterocolitis. Follow-up rate was 55%. Mean height SDS in six, twelve and twenty four months of corrected age is statistically lower in infants born under 28 GW but there is no difference between groups in ages of three and four. Mean age at first thyroid function evaluation was 18 days. Mean fT4 level was statistically lower in infants born under 28 GW. Overall, prevalence of hypothyroxinemia and hypothyroidism were 25% and %0.8, respectively. Levotyroxine treatment were given to 51 infants. Mean treatment period was 1.6 years. In this study there was no significant effect of prenatal and postnatal factors on thyroid functions.

CONCLUSION: Morbidity rate in preterm newborns is similar to developed countries. Thyroid functions were lower in early gestational age subgroup, probably related to immaturity. More studies are needed to understand what is normal thyroid functions for preterm newborns.

Key words : Preterm newborn, thyroid

1. GİRİŞ

Tiroid hormonlarının gelişim ve metabolizmanın devamı için vazgeçilmez olduğu yüzyılı aşkın süredir bilinmektedir. Özellikle konjenital hipotiroidi vakalarında da görüldüğü üzere; gelişmekte olan beyinde tiroid hormon yetersizliği kalıcı fonksiyonel bozukluğa neden olur (1). Antenatal dönemde tiroid sistemi, fetusa ait gelişimsel faktörlere ek olarak maternoplasental çevrenin de etkisiyle belirlenmektedir. Doğum sonrası, yenidoğanın tiroid sistemi yeni çevreye uyum sağlamalıdır. Bu sürecin normal seyretmesi için gerekli uyum kapasitesini yenidoğanın matüritesi ve perinatal koşullar belirler (2).

Preterm doğum, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan önce doğması olarak tanımlanmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) preterm doğum oranı %12.7'dir. Son 25 yılda preterm doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (4). Preterm bebeklerde mortalite neonatal tıptaki ilerlemeye paralel olarak da azalmaktadır. Özellikle gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan yenidoğanlarda sağkalım oranlarında antenatal steroid ve surfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasından sonra büyük aşamalar kaydedilmiştir (5).

ABD'de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) pretermelerde mortaliteyi 1990-91 yıllarında %20, 1997-2002 yıllarında %15 olarak saptanmıştır (6). Atlan ve ark. yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yaptıkları araştırmada 2000-2004 yılları arasında ÇDDA bebeklerde mortaliteyi %17.5 oranında bildirmiştir (7).

Türk Neonatoloji Derneği'nin neonatolog bulunan birimlerin çok merkezli yenidoğan mortalite verilerine göre 2004-2007 yıllarında 33 gestasyonel haftadan önce doğan ve doğduğu merkezde izlenen preterm yenidoğanlarda mortalite %19.5 olarak saptanmaktadır. Aynı grup için yenidoğan yoğun bakım ünitemizde mortalite oranı %14.4'tür (8,9,10,11). Yine ünitemizde 2008 yılında 23-26. haftalar için sağkalım %68 saptanmıştır.

Sağkalımda artışın sonucu olarak klinik araştırmaların odağı, preterm doğan çocukların uzun dönem fiziksel, nörolojik, mental ve sosyal gelişimlerine doğru kaymaktadır.

Özellikle daha immatür bebeklerin sağkalımındaki artışlar, kronik akciğer hastalığı, enfeksiyona eğilim, büyüme geriliği ve kötü nörogelişimsel prognoz gibi komplikasyonları beraberinde getirmektedir (12). Morbiditeler olmadan sağkalımı arttırmak ve uzun dönem nörogelişimsel sorunları önlemek için yeni stratejilere ve tedavilere gereksinim vardır.

Tiroid sisteminin postnatal uyum kapasitesini matürite ve perinatal koşulların belirlediği düşünüldüğünde 34 gestasyon haftanın altındaki pretermelerde tiroid sorunlarının sık olması beklenen bir durumdur. Nörogelişimi etkileyen önemli parametrelerden biri de tiroid hormonları olduğu için, tiroid fonksiyonları preterm yenidoğanlarda yaşamsal sorunların gölgesinde kalmamalıdır.

Preterm yenidoğanlarda bu nedenle önemli olan tiroid fonksiyonları ile ilgili olarak, tiroid fonksiyon bozukluğunun sıklığı, olası nedenleri, sağaltım ve izlem yaklaşımı birçok çalışmaya konu olmaktadır. Bu yaş grubunda normal değerlerin ne olduğu bile halen çalışma konusudur. Kimlere tedavi verileceği, hatta profilaktik tedavi tartışmaları son dönemlerde devam etmektedir.

Bu çalışmada, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde izlenen, 34. gestasyon haftasından önce doğan yenidoğanların tiroid fonksiyonları ve bunlara etki eden olası faktörler ve uzun dönem izleme etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzda;

- Tiroid disfonksiyonunun gestasyon yaşına göre sıklıkları,
- Tiroid disfonksiyonu ile prenatal, natal ve postnatal sorunların ilişkisi
- Tiroid replasman tedavisi başlanan bebeklerin endokrinolojik izlemi ve tedavi süreleri
- Büyüme ve gelişmeleri değerlendirilmiş bebeklerde, bunların tiroid fonksiyonları ile ilişkisi ile ilgili sorulara yanıt bulunmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

İlk olarak Aristo tarafından “*phlegm*” veya “*pituita*” olarak adlandırılan organdan kaynaklı ve vücudun dört temel sıvısından birinin beyinden vücuda yayıldığı fikri ile hipofiz bezi ile ilgili ilk bilimsel düşünceler ortaya atılmış, bu düşünceler bundan 500 yıl sonrasında Bergama’lı Galen tarafından hipofiz bezinin “*sella turcica*” içerisinde tanımlanmasına kadar değişmeden kalmıştır. Galen “*sella turcica*”nın sinir ağları ile bağlı olduğu boyundaki “soft flesh”i bedenin enerji kaynağı olarak tanımlamıştır. Rönesansa kadar da tiroid bezi ile ilgili yeni bir tanımlama yapılmamıştır (13). 1656’da Thomas Warton tarafından Yunanca “*kalkan*” anlamına gelen “*thyreos*” sözcüğü kullanılmış ve tiroid bezi bugünkü adını almıştır. Geç 1800’lerde Claude Bernard tarafından hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksı yeniden tanımlanmıştır. Guatr ise M.Ö 2000’li yıllarda Çin tıbbında tanımlanmış bir durumdur ve nedenleri belirtilmiştir. MS 1.yüzyılda ise Roma’lı hekimler Alp Dağları’nda endemik guatrı yazmışlardır (14).

2.1.1 EMBRİYOLOJİ - FONKSİYONEL GELİŞİM

Tiroid bezi, insan embriyosunda ilk gelişen endokrin bezdir. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının üretildiği tiroid foliküler hücreleri (TFH) ve kalsitonin üreten parafoliküler hücreler (C hücreleri) olmak üzere iki tip hücreden oluşur. İki hücre tipi farklı embriyolojik yapılardan köken alır. TFH, tiroid öncülünden; C hücreleri ultimobrankiyal cisimlerden köken alır.

Tiroid öncülü, primitif farinks tabanındaki endodermal hücrelerin kalınlaşmasıyla oluşur. Yaklaşık embriyonik 16.günde (E-16) görünür hale gelen tiroid tomurcuğu ventrale doğru bir divertikül şeklinde genişler ve hızlı proliferasyon başlar. Bu sırada tiroglossal kanal olarak bilinen tübüler bir sapla farengeal tabanla bağını koparmaz. Progenitör tiroid hücreleri distale ve sonra laterale doğru proliferer olur ve arada isthmus ile bağlı olan iki loblu yapı oluşur. E-24 – E-32 civarında kaudale doğru göç gerçekleşir, bu sırada tiroglossal kanal uzayarak dejenere olur. Tiroid bezi final lokalizasyonuna E-40 – E-50’de ulaşır. Foramen cecum, dilin kökünde, primitif farinks tabanında tiroid bezinin başlangıç yerinin kalıntısıdır. Tiroid morfogenezinde kritik olayların çoğu embriyonik yaşamın ilk 60 gününde gelişir. Bu

nedenle, bu dönemde gerçekleşecek morfogenez sorunlar gelişimsel tiroid anomalilerine yol açacaktır (15).

Pirimitif foliküler hücreler, E-29'a kadar erken bir dönemde tiroglobulin (TG) oluşturmaya başlar. İlk folikül yapısı ise E-50'de görülür (16). İyot konsantre etme ve tiroksin (T4) sentezleme yeteneği yaklaşık 11-12. gestasyonel haftada oluşur. Bundan sonra anneye verilen radyoaktif iyot kaçınılmaz şekilde fetal tiroid dokusunda birikecektir (17).

2.1.2 MOLEKÜLER BAKIŞ

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ve normal migrasyonu birçok transkripsiyon faktörünün birlikte çalışması ile gerçekleşir. *Ttf-1/Nkx2-1*, *Foxe1*, *Pax8* ve *Hhex* TFH oluşturacak primitif faringeal hücrelerde aynı anda eksprese olur ve yine tiroid bezinde eksprese olan proteinleri kodlayan spesifik genlerin transkripsiyonu *Ttf-1*, *Pax8*, *Foxe1*, *Hhex* ve bazı diğer transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. *Ttf-1* (tiroid transkripsiyon faktörü-1) tiroid foliküler hücrelerdeki TG, tiroid peroksidaz (TPO) ve *Tshr* genlerinin transkripsiyonunu düzenler. *Pax8* (paired box gen-8) tiroid hücre farklılaşmasında ve farklılaşmanın devamında önemli rol oynar ve tiroid hücre proliferasyonu için esansiyeldir (18). *Foxe1* (forkhead box E 1 veya tiroid transkripsiyon faktör-2) TFH'nin migrasyonunda çok önemlidir ve *Ttf-1* ve *Pax8*'den farklı bir role sahiptir; hücrelerin yaşamı ve/veya farklılaşmasından sorumludur. *Hhex* (haematopoietically expressed homeobox) tiroid hücrelerinin erken belirteçidir ve tiroid organogenezinde *Ttf-1* ve *Pax8*'in ekspresyonunu sağlamaktadır (15). Tüm bu bilinenlere rağmen, tiroid organogenezindeki spesifik gen ekspresyonunu düzenleyen sistem belirgin değişikliklerden geçmekte ve *Ttf-1*, *Pax8*, *Foxe1* veya *Hhex*'in oynadığı role benzer başka bilinmeyen faktörler olduğu düşünülmektedir. Tiroid transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar konjenital tiroid bozuklukları başta olmak üzere tiroid gelişiminde anormalliklere neden olabilir (19, 20).

2.1.3 HİPOTALAMİK- HİPOFİZ-TİROİD AKSI (HPT)

Tiroid fonksiyonları hipotalamik-hipofizer kontrol altındadır. Hipotalamus tarafından salınan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) tripeptid yapıdadır ve geni 3.kromozom üzerinde bulunmaktadır. Hipotalamusta TRH salgılayan nöronlar yoğun bir şekilde katekolamin ve nöropeptid-Y içeren aksonlar tarafından innerve 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. 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 ektoderimde 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 (21). Alfa alt birimi TSH ile birlikte, LH, FSH ve hCG hormonlarında da bulunmaktayken, beta alt birimi TSH molekülüne özgüdür (15). 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.

2.1.4 TİROİD HORMON SENTEZ, SALINIM VE TAŞINMASI

Tiroid folikül hücresi (TFH), TG sentezi, iyodid alımı, depolanması, organifikasyonu ve tiroid hormon sentezinde görev alır. TFH'ler uzun kübik yapıları içinde sitoplazmalarında TG sentezler ve kolloid lümen içinde depolar. Sitoplazmaları ayrıca tiroid hormon sekresyonunda görev alan lizozomları da içerir. 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 arttırır. Hücrelerin bazal yüzeyleri kapiller dolaşım ile iki tabakalı bazal membran aracılığı ile temas halindedir (15).

İyot, TFH'ye inorganik iyodid olarak alınır ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşür. Oksidasyonda hidrojen peroksit (H_2O_2), TG ve TPO gereklidir (22). Normal tiroid bezi plazmaya göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. Bu gradiente rağmen iyodidin aktif transport işlemini gerçekleştiren, TFH'nin bazolateral membranında yer alan sodyum/iyodid simporter (NIS) adı verilen bir proteindir. Tiroid içine alınan iyodid hızlı bir

şekilde TPO enzimi ile H_2O_2 kullanılarak okside edilir. Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya “*iyodun organifikasyonu*” denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiodotirozin (MIT) oluşurken, iki iyot molekülünün tirozin ile birleşmesiyle diiodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT ve DIT’in alanin zincirini birleşirken kaybetmesi sonucunda triiodotironin (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 eksikliğinde ise bu oran azalır. TPO oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin eşleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar (23).

Tiroid hormon gereksinimi olunca; 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 oluşur. T4 bu nedenle daha aktif olan T3 için rezervuar veya bir prohormon 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. Deiyodinizasyonda üç enzim görev alır. 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 2 monodeiyodinaz enzimi (D2); dış halka deiyodinizasyonu katalizler; beyin için önemlidir. Beyin, spinal kord, plasenta, kalp, böbrek, tiroid ve pankreasta bulunur. T4’ün T3’e ve rT3’ün T2’ye dönüşümünü katalizler. 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 katalize eder ve MIT ve DIT’taki iyodu serbestleştirir ve serbestleşen iyot hücre içi iyot havuzuna gönderilir (23, 24).

Tiroid hormonlarının biyosentezindeki en önemli kontrol faktörleri, plazma iyot düzeyi ve TSH düzeyidir. İyodun az alımı; tiroid hormonlarında yetersiz senteze, 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

üretimini ve dolayısıyla TG iyodinizasyonunun azalmasıdır (25). 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 (15).

Tiroid hormonları plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanır. En önemli T4 taşıyıcı protein %70'nin bağlandığı tiroksin bağlayıcı globulindir (TBG). TBG düzeyleri gebelikte, yenidoğanda, östrojen alımında artar; androjenin, anabolik steroidlerin, glukokortikoidlerin etkisiyle düşer. Bu değişiklikler TBG'nin karaciğerdeki sentezi üzerinden gerçekleşir. TBG düzeyinde düşme nefrotik sendrom gibi idrar kaybı ile de oluşabilir. Diğer taşıyıcı proteinler ise albümin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbümin (%20)'dir. T3 en çok TBG'ye ve albümine bağlanır. T4'ün sadece %0,03'ü ve T3'ün %0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmamış serbest hormonlar şeklindedir. Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez (26).

Tiroid hormonlarının etkileri özgül nükleer reseptörlerine bağlanarak gerçekleşir. Sütçocuğu 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, karbohidrat, protein, nükleik asit ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde de etkileri vardır (26).

2.2 TİROİD HORMONLARININ FETOMATERNAL ETKİLEŞİMİ

2.2.1 FETAL TİROİD FONKSİYONLARI

Tiroid hormonları tüm vertebralı canlılarda normal embriyonik gelişim için esansiyeldir (27). İnsanlarda bu en belirgin olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimine olan katkısı ile karşımıza çıkar ki, hem tiroid hormon eksikliği hem de fazlalığı anormal beyin gelişimi ile sonuçlanır (28).

Tiroglobulin fetal tiroid dokusunda gestasyonun 5. haftası gibi erken bir dönemde saptanabilmesine rağmen, folliküler boşlukta 10-11. gestasyon haftasında bulunur. TG sekresyonunun olgunlaşması çok daha fazla zaman alır. Gestasyonel 12. haftada tiroid, iyodun da katılımıyla fetal tiroid hormon sentezi başlar. TSH sekresyonu ise 10-12 hafta öncesinde görülmediğinden, tiroidin bu erken büyüme ve gelişmesinin TSH'dan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (29, 30). Tüm bu hızlı gelişime rağmen anlamlı düzeyde fetal tiroid hormonu üretimi 20. gestasyonel haftada başlar.

Fetal beyin dokusunda erken dönemlerden itibaren tiroid hormon reseptörlerinin varlığının gösterilmiş olması ilk trimesterden itibaren tiroid hormonlarının beyin gelişimini etkilediği hipotezini desteklemektedir (31). Gebeliğin erken haftalarında maternal tiroksinin fetusa geçişi, fetal tiroid eksenini geliştirmekteyken anahtar rol oynar. Çok düşük miktarlardaki hormonlar bile fetal gelişim için anlamlı fizyolojik bir role sahiptir (32). Görece düşük tiroksin düzeyli annelerin bebeklerinde yapılan nörogelişimsel çalışmalar bu durumu destekler (33).

Maternal T4 plasentayı fizyolojik açıdan anlamlı miktarlarda geçebilir. Bu durum hipotiroidik bebeklerde doğumda nispeten normal fenotipte olma nedenini açıklar (34). T3 ve TSH'nın plasentayı geçmediği kabul edilir.

Maternal T4'ün fetusa geçişi ne kadar önemliyse, fazla miktarlarda geçmemesi de o kadar önemlidir. Uteroplasental birim, gelişen embriyoyu yüksek düzey maternal tiroid hormonlarından korumak, primer olarak fetal gelişim programına uygun bir tiroid hormon geçişine izin verecek şekilde programlanmıştır. Blastosit implantasyonu ile birlikte kısa süre içinde uterin D3 ekspresyonu, maternal tiroid hormonlarının geçişine karşı etkili bir bariyer görevi görmek için 200 kat artar (35). Buna ek olarak plasentanın da fetal dolaşıma maternal tiroid hormonlarının geçişini sınırlandırmak için D3 aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir

(36). Bu yüksek D3 düzeylerine rağmen maternal T4'ün fetal dolaşıma gereksinim kadar geçebilmesini sağlayan D2 ekspresyonu da olmaktadır (28).

Fetal beyin dokusu gelişimi için, gelişen beyin dokusunda yer alan D2 ve D3 enzimlerinin ekspresyonları da gestasyonel yaşa ve farklı beyin bölgelerine göre farklılık gösterir. Beyin dokusunda fetal gelişimin erken dönemlerinde az eksprese edilen D2 doğuma doğru artarken, D3 ekspresyonu için de tersi geçerlidir. Yani spesifik beyin bölgelerinde, spesifik gelişim evrelerinde deiyodinaz aktiviteleri farklılık gösterir (37, 38, 39, 40). Örneğin; dolaşımdaki T3'ün normal işitsel gelişim için gerekliliği bilinmektedir ve gösterilmiştir ki D2 eksikliği oluşturulan farelerde, sistemik hipotiroidi veya tiroid hormon reseptör delesyonu olanlara benzer defektif işitsel fonksiyonlar saptanmıştır (41).

Fetal tiroid hormon metabolizmasında MSS dışı dokularda (böbrek, karaciğer ve plasenta) D3 aktivitesi baskındır. Bu durumda maternal ve endojen T4 periferik olarak rT3'e dönüştürülür. Bu da olasılıkla doku termogenezini azaltmaya ve anabolizmayı arttırmaya yardım eder.

Sulfotransferaz enzimi normal tiroid hormon metabolizmasında önemli bir role sahiptir. T4'ün sulfatlanması dış halkanın deiyodinizasyonunu bloke ederken iç halkanın deiyodinizasyonu arttırma yolu ile inaktif rT3 üretimini arttırır. Karaciğer gibi dokularda sulfotransferaz aktivitesi ayrıca tiroid hormon kullanılabilirliğinin belirlenmesinde önemli rol oynar (42).

HPT aksının maturasyonu ile TSH düzeyleri 12. gestasyon haftasından ikinci trimester sonuna dek hızla yükselir (30, 43). Bu dönemden sonra TSH göreceli olarak ya değişmez ya da artar (32, 33). Maternal düzeyden daha yüksek düzeyde kalır.

Kordon kanında ve fetal kanda T4 düzeyleri doğuma kadar gestasyonla artar. Fetal T4 düzeyleri term yenidoğanda gestasyonun 12. haftasındaki değerinin 10 katına ulaşmış olur (44, 45). T4'ün serbest kısmı gestasyon boyunca, T4 düzeyine paralel olarak artar ama üçüncü trimester sonunda azalır (43). Bu artışı, ikinci trimesterde TSH düzeyindeki artışın tetiklendiği düşünülebilir. İlginç olarak, kord sT4 düzeyi maternal düzeylerden ve gebe olmayan kadınlarınkinden daha yüksektir.

Gestasyonel 20.haftaya dek fetal T3 oldukça düşük düzeydedir. Bu haftadan itibaren T3 değeri artar; ancak, term yenidoğanda bile erişkinden daha düşüktür. Bu durum T4'ün rT3'e deiodinasyonu ile ilişkilidir (43,46). Düşük fetal T3 düzeyi doku düzeylerini yeterli ölçüde yansıtmayabilir. Örneğin; insan fetal beyin korteksinde T3, serumdaki konsantrasyonundan çok daha yüksektir. Bu durum ise T3'ün plasma membranından aktif transportu, ekstrasellüler ve intrasellüler TBG farkı veya iyodotironinlerin lokal deiodinasyonu ile açıklanabilir (43).

Doğumda maternal serum ile fetal serum TSH, T3, T4, TBG arasındaki korelasyonun tamamen kaybı, fetal tiroid aksının otonomi kazandığını gösterir (43).

Preterm yenidoğanlarda serum sT4 düzeyleri, aynı gestasyon haftasındaki fetusun düzeylerine göre düşüktür (47). Williams ve ark. preterm yenidoğanların kord kanında T4 düzeyinin gestasyonel yaşla birlikte arttığını; ancak, 27 haftadan küçük yenidoğanlarda ise T4 düzeyinin doğumdan sonra düştüğünü göstermiştir (48). Bu gözlemler ileri gestasyon haftalarında da fetusun maternal T4 tarafından desteklendiğini düşündürmektedir.

2.2.2 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 (49). Gebelikte iyot eksikliği, maternal guatrla birlikte 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 (50). Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebelikte en az 250 mikrogram/gün iyot alınması önerilmektedir (51).

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 (52), 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 (53).

Gebelikte paternal doku uyum antijenlerine rağmen fetal–maternal allograftın sürdürülmesi için, genel bir immunsupresyon vardır (54). Otoimmün hastalıklarda klinik iyileşme gözlenebilir.

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 (55). Hipertiroidi, gestasyonel geçici tirotoksikozdan (hiperemesis gravidarumla birlikte) ayrılmalıdır. Bu durum, hCG'nin TSH reseptör uyarıcı etkisine bağlıdır (56, 57), 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 (58), koanal atrezi, meme hipoplazisi gibi teratojenik etkiler ortaya çıkabileceği için (59) 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 (60).

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 ışınlanması 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 (53).

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. “Blok 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 (53).

Gebelikte Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi görülme oranı %2.5'tir (52). 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 (53).

Moleti ve ark 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 hipotiroksinemi 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 (61).

İyot eksikliği bölgelerinde maternal T4 düşük, TSH normaldir. Tanı sT4 düşüklüğü ve TSH yükselmesiyle konular ve subklinik hipotiroidizm de hipotiroidi kadar önemlidir. Gebeliğin ilk aylarında, hCG'nin tirootropik etkisiyle TSH düşüklüğü olabilir ve tek başına sT4 düşüklüğü de gebelikte anlamlıdır (53). Gebelikte hipotiroidinin diğer nedenleri geçirilmiş tiroidektomi sonrası tiroksin tedavisine uyumsuzluktur. Gebe kaldığı bilinen hipotiroidili kadınlarda L-T4 arttırılmalı, sT4 ve TSH izlemi yapılmalıdır (62).

2.2.3 GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARININ FETUSA ETKİSİ

Maternal ve fetal tiroid sistemleri arasında çok yönlü fonksiyonel etkileşim vardır. Bu etkileşim iki temel parametreye dayanmaktadır ki bunlar gebelik boyunca maternal tiroid durumu ve fetal tiroid durumunun nasıl olduğudur. Annenin gebelikteki tiroid durumu, annenin tiroid hastalığına ek olarak, annenin diğer hastalıkları, ilaçlar ve tiroid durumunu etkileyebilecek tiroid antikoları ile iyot rezervi gibi durumlarına bağlıdır. Fetal durumu ise fetusun tiroid bezi ve HPT aksının gelişimini belirleyen genetik faktörler etkiler (32).

Gebelik kayıpları ile gebenin tiroid fonksiyonları arasında ilişki bulunmaktadır. Hipotiroidik gebelerde ilk trimester abortusları siktir. Ötiroid ve otoantikör negatif kadınlarda abortus riski %3.3-8.4 iken ötiroid ve otoantikör pozitif gebelerde bu risk %13-22'ye yükselmektedir (63). Lee ve ark tarafından otoimmün tiroiditli hayvan modellerinde antiTPO antikörlerinin embriyo membranlarına preimplantasyon aşamasında bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum otoimmün tiroid hastalığında, erken abortusların ve infertilitenin artış nedeni olabilir (64).

Tiroid hormonları beynin normal gelişimi için major belirleyicilerdendir. Tiroid hormon yetersizliğinde, nöronal hücre farklılaşması ve migrasyonu, aksonal ve dendritik gelişim, myelin formasyonu ve sinaptogenez olumsuz etkilenir ve ağır nörolojik bozukluklara yol açar (37). Bu durum iyot eksikliği bölgelerinde özellikle ilk trimester maternal T4 düşüklüğü ile birlikte daha iyi tanımlanmıştır. İyot yeterli bölgelerde de maternal tiroid disfonksiyonları (hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm veya hipotiroksinemi) 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 (33). 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 (65). Hayvan deneylerinde; düşük tiroksin, normal TSH durumunda hipokampus ve kortekste nöronal gelişim için gerekli gen ekspresyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (66).

Winkner ve ark. 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 (67).

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 antikörlerin uyarıcı karakterden blokan karaktere dönüşmesi akla gelmelidir (53).

Tüm bu bilgilere rağmen gebelikte tiroid disfonksiyonunun taranması halen tartışmalı bir durumdur. İyot eksikliği bölgesindeki ülkelerde tiroid bozukluklarının insidansının anlamlı olarak yüksek olması (68), iyot durumundan bağımsız olarak tiroid antikör pozitifliğinin prevalansının %5 ila 18 olarak bildirilmesi (69, 70); tiroid disfonksiyonunun sadece tiroid otoantikör varlığında dahi maternal ve fetal etkilerinin bilinmesi nedenleriyle bazı uzmanlar konsepsiyondan önce veya en azından gebelik saptandıktan sonra taramayı önermektedir (69). Thung ve ark., gebelikte subklinik hipotiroidi taramasının paha-etkin (*cost effective*) olduğunu

bildirmiş (71), Dosiou ve ark. da benzer şekilde bebeğin mental durumuna katkısı olmasa da gebelikte tiroid taramasının paha – etkin olduğunu saptanmışlardır (72).

Sonuç olarak, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) rutin taramayı kanıtlanmış bir kârı olmadığı için önermemekle birlikte (73), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği taramayı önermektedir (74). Endokrin Topluluğu ise riskli gebelerde (kişisel ya da ailede tiroid hastalığı öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması) taramayı önermektedir (75).

2.3 YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

2.3.1 POSTNATAL TİROİD UYUMU

Fetal tiroid fonksiyonu ve HPT aks gebelik boyunca olgunlaşmaya devam eder, serum T4, sT4, TG ve TSH düzeyleri gebelik sonuna kadar artar (44). Doğum sonrası vücut sıcaklığında düşme ile birlikte ilk yarım saatte zirve düzeyine ulaşan akut TSH salınımı olur, TSH ilk üç gün içerisinde bazal seviyelere düşer. Bununla ilişkili olarak tiroid hormon salınımı ve D2 aktivitesi ile bağlantılı periferik T4 dönüşümü olur ve yaşamın ilk saatlerinde belirgin T3 artışı gerçekleşir. Ayrıca postnatal 36 saat civarında postnatal T4 zirvesi olur. Artan sT4 düzeyleri yaşamın ilk haftalarında nispeten yüksek devam eder (76).

Kratzch ve ark. tarafından yapılan, endokrin hastalığı ya da tiroid fonksiyonunu etkileyebilecek ciddi endokrin dışı hastalıkları olan yenidoğanların alınmadığı çalışmada, araştırmacılar tarafından bildirilen en önemli bulgu doğum sonrası ilk 30 dakikada TSH'daki dramatik yükseliştir (en yüksek 100 mU/L, median 6.9; n=70) (19).

Soğuk uyarısı ile gelişen postnatal TSH yükselişinin kısa süreli oluşu ve doğumdan 72-96 saat sonra TSH düşüşü; hipotalamik ve/veya hipofizer düzeyde uyarının sonlanmasına veya T4 tarafından “*feedback*” inhibisyona bağlı olabilir (19).

İlk üç aylık dönemde TSH değerlerinde düşme görülürken, olasılıkla TSH etkisinde artışa bağlı olarak T4 ve sT4 düzeyleri yenidoğan dönemi ile kıyaslandığında neredeyse değişmeden kalır. T3 ve sT3 düzeyleri de, periferik dokularda deiodinazların artmış aktivitesine bağlı olarak artar. Paralel olarak, serum rT3 düzeyleri azalır (19).

Preterm yenidoğanlarda da term bebekler için anlatılan tiroid adaptasyonu benzer şekilde gerçekleşir. Ancak pretermelerde bu geleneksel değişiklikler immatür bir HPT aks tarafından düzenlenir. T4, sT4 ve T3 düzeyleri preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk iki haftasında term bebeklerden daha düşük kalır.

Kordon kanında normal TSH düzeyleri, geçici azalmış T4 ve FT4 ile paralellik gösterir. TSH'daki varyasyonlar bir ölçüde doğumun tipine de bağlıdır; vajinal doğum, elektif sezaryene oranla daha yüksek değerlere neden olur. Kord serumunda düşük TBG düzeyleri anestezi ve maternal sigara içiciliği ile ilişkilidir. TBG düzeylerinin gestasyon boyunca ve maternal tiroid hastalıkları ile arttığı görülmüştür (19).

2.3.2 YENİDOĞANDA TİROİD SORUNLARI

Yenidoğan döneminde görülebilen tiroid disfonksiyonları özellikle sinir sistemi olmak birçok sistemin gelişimi açısından etkili olduğu için önemlidir. Sıklığı ve yenidoğanın gelişimindeki önemi nedeniyle özellikle iyot eksikliği ve konjenital hipotiroidi önemli yer tutmaktadır.

İyodun tiroid fonksiyonlarına etkisi

Tiroid hormonlarının sentezi için gerekli olan iyot miktarı, minimal gereksinimleri karşılamak için yeterli olmalı; ancak tiroid fonksiyonlarını bloke edecek dozu aşmamalıdır.

Ülkemizin de aralarında bulunduğu dünyanın birçok bölgesi iyot eksikliği sorunu yaşamaktadır. Türkiye'de endemik guatr ülkesi olarak (guatr oranı %30) iyot eksikliği ülkesidir (77).

İlk trimesterin sonunda iyot yakalama yeteneği kazanan fetal tiroid dokusu iyot gereksinimini transplasental geçen maternal iyotla karşılar. Kadınlarda 100 µg/gün olan iyot gereksinimi, gebelik boyunca serbest T4 düzeylerini normal sınırlarda tutabilmek için 200-250 µg/gün'e kadar artar. Bu yüksek gereksinimin nedenleri; artan maternal tiroksin üretimi, fetusa iyot transferi ve artmış renal iyot klirensi olarak sayılabilir (78). Gebelerde iyot alımının 100 µg/gün'ün altına inmesi iyot kısıtlılığına, 50 µg/gün'ün altına inmesi ise ağır iyot eksikliğine neden olur (77). Gebe olan veya olmayan kadınlarda iyot alımının değerlendirilmesinde üriner iyot konsantrasyonu bakılması önerilmektedir. Gebelikte üriner iyot konsantrasyonu 150 – 249 µg/L arası olmalıdır (78). Yetersiz iyot alımı hem anneyi hem

de fetusu etkiler. Annede tiroid volümü 22 ml'yi geçer, T4 düzeyi azalırken T3 normal veya yüksek bulunur. Serum tiroglobulin düzeyi 30 ng/ml'yi geçerken orta – şiddetli derecede TSH yükselmesi gözlenir. Fetal iyot yetersizliği bulgu ve belirtileri; ölü doğum, erken ve geç gebelik kayıpları, düşük doğum ağırlığı (toplumda %6.8 iken, iyot eksikliği grubunda %22), meningomyelosele başta olmak üzere konjenital malformasyonlarda artış, mikrosefali, perinatal mortalitede artış, fetal guatr, kretenizm, tiroid disgenezinde artmadır. Orta derecede iyot eksikliği gösteren gebelerin çocuklarında hiperaktivite-dikkat eksikliği, psikomotor ve mental sorunlar görülebilmektedir (77, 79). İyot eksikliğinin fetal beyin gelişiminde etkisi sadece annede oluşan hipotiroidi ve fetal T4 desteğinin yetersizliği şeklinde değil, aynı zamanda tiroid hormonlarından bağımsız olarak immatür beynin büyüme ve gelişmesinde iyodun primer rol oynadığı şeklindedir. Hem maternal hem fetal hipotiroidinin ortak etkisi de bulunmaktadır. Fetal beyin dokularına T4 daha iyi ulaşır ve lokal T4-T3 dönüşümü ile beyinde T3 düzeyi yükselir. İyot eksikliği görülen bölgelerde yapılan 18 çalışmanın meta analizinde, iyot eksikliğinin 13.5 puan IQ düşüklüğünden sorumlu olduğu gösterilmiştir (80). Hafif- orta iyot eksikliğinin gelişimsel anormallikler ve hayatın ileri dönemlerinde okul aktivitelerinde başarısızlık ile ilişkisi gösterilmiştir (81, 82). Ağır eksikliğinde fetal kretenizm gözlenir (83).

Neonatal tiroid bezinde 0.1 mg gibi çok düşük iyot rezervi vardır. Bu nedenle postnatal iyot desteğinin sürmesi şarttır. Fetal iyot eksikliğinin devamı şeklinde olabilir. Yetersiz iyot alımı devam eden anneler (iyotsuz tuz alımı, vejeteryan diyet), anne sütü yoluyla da iyot desteği yapamadıklarından bu durum neonatal iyot eksikliğine neden olabilir. Yenidoğan ünitelerinde yatan bebeklerde ise formülalarda iyot düşüklüğü, uzun süren parenteral beslenme ve diüretik kullanımı iyot eksikliğine yol açabilir (83). Çalışmalarda anne sütünde ortalama iyot konsantrasyonu $25.8 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ olarak saptanırken, formüller yaklaşık 10-20 $\mu\text{g/dl}$ iyot içerir. Normalde iyot eksikliği durumunda anne sütüne geçen iyot miktarı NIS ekspresyonunun artışı ile yükseltilir. Ancak anne sigara içiyorsa tiosiyanat bu mekanizmayı bozarak anne sütüne geçen iyot miktarını düşürmektedir (84). Sadece formüle ile beslenen preterm yenidoğanların çoğunda iyot alımının önerilen miktarlardan düşük olduğu gösterilmiştir. Enteral beslenmesinin %50'si ve üstü anne sütü olan pretermelerde iyot alımı, önerilen düzeylere ulaşmaktadır. Standart parenteral beslenme solüsyonlarında da önerilen değerlerin altında iyot bulunmaktadır (83). Enteral ve parenteral beslenen 27-30 haftalardaki yenidoğanlarda iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi %30 oranındadır (85).

Neonatal dönemde iyot eksikliği guatr, neonatal hipotiroidi, konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırılma oranında artma, neonatal hipertiroitropinemi ve tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı aşırı duyarlılığında artma şeklinde sonuçlara yol açabilir (77). Yenidoğanlarda pozitif iyot deposunu sağlamak için termlerde en az 15 µg/kg/gün; pretermelerde 30 µg/kg/gün iyot alımı gereklidir. Düşük iyot alımlarına rağmen gestasyon yaşı 27-33 hafta arasında olan yenidoğanlarda idrarla iyot atılımı sağlıklı term yenidoğanlara göre 1.5 kat fazladır. Ares ve ark. 32 gestasyon haftasından önce doğan pretermelerde ilk üç haftada negatif iyot dengesinin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Aşırı pretermelerde iyot deposu negatif dengenedir (85).

Tiroid disfonksiyonu açısından iyot eksikliği kadar iyot fazlalığı da önemli bir sorundur. Gebelikte annenin gıda ve ilaçlar yoluyla aşırı iyot alması fetusu etkiler. İyot plasentayı geçerek fetusta iyot yüksekliğine yol açar. Fetal yüklenme ile tiroid hormon sentezi duraklar “*Wolf – Chaikoff etkisi*”, guatr ve hipotiroidi ortaya çıkar. Perinatal dönemde ise sezaryen ve normal doğumlarda iyotlu antiseptik kullanımı iyot yüklenmesi ve TSH yüksekliğine yol açabilmektedir. İyot fazlalığı olan anneler anne sütü yoluyla da bebeğe iyot yüklemeye devam edebilir. Neonatal dönemde iyot yüklenmesi, sık antiseptik kullanımı, iyotlu radyokontrast kullanımı ile meydana gelebilir. Neonatal dönemde günlük 100 mcg/kg üzerinde iyot alımı yüksek iyot alımı olarak tanımlanabilir.

Plevral bölgenin iyotlu antiseptiklerle temizlenmesini izleyerek iyotla oluşan hipertiroidi tablosu bildirilmiş olmakla birlikte, neonatal iyot yüklemesi daha çok tiroid fonksiyonlarında baskılanma ile sonuçlanmaktadır. İyot yüklenmesi varsa idrar iyot düzeyi 20 µg/dl üzerinde bulunur. Hipotiroidi saptanırsa hasta L-T4 tedavisine alınır (83).

DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ

Doğumdan itibaren görülen tiroid hormon eksikliği ya da etkisizliğidir. Sıklığı tarama programlarının başlamasıyla küresel olarak ortalama 1/4000 olarak düşünülmekteyken, tarama yöntemlerindeki ilerlemelerle son verilerde 1/2500'lere kadar yükselmektedir. Sıklığı toplumlar arası farklılık gösterir, Asya kökenli ABD'li yenidoğanlarda sıklık 1/1000 civarındadır (86). Türkiye'de sıklığı 1/2700 olarak bildirilmektedir (26).

Hastalığın belirti ve bulguları, annenin tiroid durumu ve hipotiroidinin şiddetine göre değişmekle birlikte başlangıç zamanlarına göre **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1 Doğumsal hipotiroidide klinik belirti ve bulgular (24)

Doğumda	Erken dönem	Geç dönem
Postmatürite, LGA	Beslenme güçlüğü	Makroglossi
Geniş arka fontanel	Kabızlık	Kaba sesli ağlama
Umbilikal herni	Solunum sorunları	Kuru deri ve saç
Guatr	Periferik siyanoz	Gelişme geriliği
	Ödem	Büyüme geriliği
	Uzamış sarılık	
	“Kreten” görünüm	

Hastalığın ilk dönemlerinde hiçbir belirti göstermeyebilmesi, toplumdaki sıklığı ve tedavi edilebilirliği düşünüldüğünde tarama yapılması mutlaka gereklidir. Tarama term yenidoğanlarda postnatal 3.-5.günlerde kapiller tam kanda TSH veya T4 ölçümü ile yapılabilmektedir. Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde TSH kullanılırken, ABD’de T4 ile tarama yapılmaktadır. 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 (26). Doğumsal hipotiroidi etiyolojisi **Tablo 2.2**’de görülmektedir.

Tedavi, tarama ile belirlenip venöz ölçümlerle tanısı kesinleşmiş yenidoğanlara günde tek doz mide boşken 10-15 µg/kg/gün L-T4 verilerek yapılır. Etiyolojik tetkikler için tedavi ertelenmemelidir. 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 (26).

Geçici hipotiroidi düşünülen vakalarda nörolojik gelişimin tamamlandığı üç yaşlarında tedavi 4-6 hafta süre ile kesilir, TSH ve tiroid hormon düzeyleri ile tanı kesinleştirilir (26).

Tablo 2.2 Doğumsal hipotiroidinin etiyolojik sınıflandırılması (87)

PRİMER HİPOTİROİDİ	
Tiroid disgenezi	Tiroid gelişimsel anomalileri: ektopi, aplazi, hipoplazi Mutasyonlar (TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-9) vakaların sadece %2'sinde saptanabilirken, vakaların %98'inde etyoloji bilinmemektedir.
Dishormonogenez	Sodyum-iyodid simporter, tiroid peroksidaz, pendrin, TG, deiyododinaz defektleri
TSH direnci	TSH reseptör defekti veya G proteini mutasyonu
SEKONDER HİPOTİROİDİ	
İzole TSH eksikliği	TSH beta alt birim gen mutasyonu
TRH eksikliği	İzole eksiklik, hipotalamik lezyon (hamartom)
TRH direnci	TRH reseptör gen mutasyonu
Hipofiz gelişim bozuklukları	HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonu
PERİFERİK HİPOTİROİDİ	
Tiroid hormon direnci	Tiroid reseptör beta mutasyonu
Tiroid hormon transport defekti	MCT8 gen mutasyonu
GEÇİCİ DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ	
Maternal antitiroid ilaç kullanımı	
Maternal TSH reseptör blokan antikörlerin transplasental geçişi	
Maternal ve neonatal iyot eksikliği ya da fazlalığı	
Doğumsal hepatik hemanjiom / hemanjioendotelyoma	

2.3.3 YENİDOĞANDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ DIŞI TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Sekonder (hipofizer/hipotalamik) hipotiroidizm

Sekonder hipotiroidi hipotalamik ya da hipofizer uyarının bozulması ile ortaya çıkan sT4 ve T3 düzeyleri düşüklüğünde, TSH'nın da düşük veya normal olması şeklinde karşımıza çıkan bir bozukluktur. TRH'ya TSH yanıtı normal, azalmış veya hatta TRH eksikliğine bağlı ise artmış olabilir. Bir yenidoğanda düşük serbest T4 düzeyi ile normal TSH birlikteliği varsa sekonder hipotiroidi dışlanmalıdır. İzole santral hipotiroidi çok nadir bir durumdur. TSH beta alt birimini kodlayan gende mutasyona bağlı olabileceği gibi (88) TRH reseptörünü kodlayan gende mutasyona da bağlı olabilir (89). Sıklıkla santral hipotiroidi çoğul hipofiz hormon eksikliğinin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Anterior hipofizin diğer hormonlarının da eksikliği söz konusudur ve hasta hipofizer hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir. Yenidoğanda yarık damak, dudak ve optik sinir hipoplazisi ile birlikte olduğunda bu tanı daha da ön plana çıkmaktadır. 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 (90), ön hipofiz boyutlarında artış varsa *PROP-1* mutasyonu (91) düşünülmelidir.

Bağlayıcı protein bozuklukları

Tiroid hormonlarının ana taşıyıcı proteini TBG'nin eksikliği X'e bağlı kalıtlı ve erkeklerde insidansı 1:2400 olarak bildirilmektedir. Kuzey Amerika'da toplam sıklığı 1:4000-4300'dür (92, 93). Total T4 ve T3 düzeyleri düşüktür, ama serbest fraksiyonlar normaldir. Hipotiroidemi tanımı 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 (94).

Tiroid dışı hastalık sendromu “*Nonthyroidal Disease*” (NTD)

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 (95). Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük yenidoğanlarda tiroksin tedavisi T3 düzeylerini arttırmaz (96).

Ağır hastalık durumunda veya cerrahi işlemler sonrası tiroid hormon sekresyonlarının belirgin olarak suprese olduğu gösterilmiştir (97, 98). 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 (99). 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 organizmanın minimum metabolik gereksinimlerine karşılık adaptif bir yanıt olarak kabul edilebilir (100). 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 (101).

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 (102).

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

Tiroid fonksiyonlarının geçici bozuklukları

Geçici hipotiroidi ve hipertirotropinemi

TSH'da yükseklikle birlikte tiroid hormon düzeylerinin yaşa göre normal (hipertirotropinemi) veya düşük (hipotiroidi) olması heterojen bir grup bozukluktur. Hafif düzeyde tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar tarama programları veya farklı nedenlerle tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmesiyle saptanırlar. Yaşamın ilk birkaç ayında tiroid fonksiyonlarının normalleşecek olmalarına rağmen, bazı bebeklerde hafif bir kalıcı tiroid bozukluğu da olabilir (103, 104). Geçici tiroid disfonksiyonunun iyi tanımlanmış nedenleri vardır ancak, altta yatan bir dishormonogenez süperpoze de olmuş olabilir. Geçici hipotiroidi nedenleri arasında intrauterin antitiroid ilaç maruziyeti (105), iyot eksikliği (47, 106) ve topikal iyotlu antiseptik maruziyeti sayılabilir.

Geçici hipotiroidi sıklığı YDYBÜ'deki yenidoğanlarda %5'lere kadar çıkmaktadır (107). Bu oran ÇDDA yenidoğanlarda %0.4 (108) ve gestasyon yaşı 29 haftanın altındaki yenidoğanlarda %1.8'dir (109).

Hüdaoğlu ve ark tarafından yapılan iyotlu antiseptik maruziyeti ile ilgili olarak 57'si preterm (30-35 GH'de) toplam 86 bebeğin dahil olduğu bir çalışmada, iyotlu antiseptik maruziyeti olan bebeklerin, postnatal 7.günde bakılan TSH düzeyleri ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; sT4, T4 ve T3 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Postnatal 21.günde iki grubun TSH düzeyleri benzer bulunmuştur. Bebeklerin izlemleri sürdürülmüş yedi yıl sonra yapılan değerlendirmede gruplar arasında tiroid fonksiyonlarında fark saptanmazken, psikiyatrik değerlendirmede iyot maruziyeti olan preterm doğanlarda artmış hiperaktivite saptanmıştır. Bu durum iyot maruziyetinin geçici tiroid disfonksiyonu ve kalıcı nörogelişimsel etkilerini göstermektedir (110).

Linder ve ark. da iki ayrı merkezden yürütülen çalışmada; antiseptik olarak iyotlu solüsyonların kullanıldığı merkezdeki preterm yenidoğanlarla (n=73), klorheksidin kullanılan merkezdeki yenidoğanların (n=55) postnatal 10.gün T4 düzeyleri arasında fark saptanmamış; TSH düzeyi iyoda maruz kalan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur (15.4 vs 7.8, p<0.01) ve daha da önemlisi TSH >30 mIU/L olma sıklığı ilk grupta %13.7 iken klorheksidin grubunda %0 olarak bulunmuştur. Benzer çalışma aynı merkezdeki iki grup preterm üzerinde tekrarlanmış ve TSH >30 mIU/L olma sıklığı iyotlu antiseptik grubunda (n=24) %20.5 iken

klorheksidin (n=22) grubunda %0 olarak bulunmuştur. İdrar iyodu, cilt yoluyla yüksek iyot emilimini yansıtacak şekilde artmış bulunmuştur (111).

İyot fazlalığı nedenleri arasında yüksek anne sütü iyot içeriği de olabilmektedir. Kore’de emziren kadınların anne sütü iyot içeriği postpartum tükettikleri kahverengi “*seaweed*” çorbası nedeniyle daha yüksek olabilmektedir. Chung ve ark tarafından 31 preterm yenidoğanda yapılan çalışmada ortalama anne sütü iyot içerikleri 355-8484 µg/L gibi oldukça yüksek değerlerde saptanmıştır. Üriner iyot atılımı da alımdaki fazlalığa paralel olarak yüksek saptanan preterm yenidoğanlarda subklinik hipotiroidi sıklığı da artmış saptanmıştır (112).

Geçici hipotiroidi ayrıca tirotropin reseptör bloke edici antikörlerin transplasental geçişine bağlı olarak da olabilir. Bu durum konjenital hipotiroidilerin %2’sini oluşturur (113). Gerçek geçici santral hipotiroidi için bir özel durum iyi tedavi edilmemiş Graves’ hastalıklı anne bebeğidir. Maternal kaynaklı yüksek tiroksin ile baskılanmış fetal hipofizer TSH’nın normal salgılanmaya başlaması birkaç ayı bulabilir (114). Higuchi ve ark, üç Graves’li anne bebeği ile ilgili yazılarında bebeklerde santral hipotiroidinin altı aydan uzun süre persiste ettiğini bildirmişlerdir. Aynı yazıda bir vakanın annesinin 31.GH’den itibaren medikal tedavi ile ötiroid olmasına rağmen bebekte hipotiroidinin gelişmiş olması ile ilgili olarak tirotoksikozlu anneden fetal etkilenme için kritik dönemin 32 GH’den öncesi olduğu yorumu yapılmıştır (115).

Geçici hipotiroidi

Geçici hipotiroidi; düşük T4 ve sT4 düzeyleri ile geçici veya kalıcı hipotiroididen farklı olarak artmamış TSH düzeyleri karakterizedir. Fetal yaşamda serum T4 değerleri gestasyonel hafta ile arttığı için tüm preterm bebeklerde belli bir derecede hipotiroidi vardır. Preterm yenidoğanlarda düşük tiroksin seviyeleri normal maternal tiroksin desteğinin kesilmesi ve HPT aksın immatüresini yansıttığı kadar fetal dönemdeki tiroid hormonunun rT3’e dönüştürülmesi eğiliminin devamı (D1 enziminin görece immatürasyonu) gibi etmenler de bunda rol oynar. Yaşamın ilk haftası boyunca tiroksin düzeyleri gestasyon yaş ile ilişkilidir ve doğumdan sonraki 7-14 günde kordon kanı değerlerinin altına düşebilir ama progresif matürasyon ile birlikte iki-üç haftada sıklıkla düzelmesi beklenir (116). 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 (117).

Preterm yenidoğanlarda, serum sT4 düzeyleri doğumdan sonraki ilk günlerde gestasyon yaşı ile bağlantılı olarak farklılık gösterir. Ancak term yenidoğanların aksine, sT4 düzeyi postnatal 10-14.günlerde en düşük düzeye iner ve bu düşüş gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (107). Tiroid hormon düzeyleri yaklaşık üç hafta sonra normal düzeylere çıkmaya başlar, bu artış postnatal 6-8. haftalara kadar sürer (118). Reuss ve ark. ciddi T4 düşüklüğü oranını, 23 GH'de %40, 28 GH'de %10.2 olarak saptamıştır (109). Ayrıca preterm yenidoğanlarda sT4 düzeyi benzer gestasyon haftasındaki normal fetusa göre de düşüktür (44). Preterm yenidoğanlarda bu dönemde olan düşük tiroid hormon düzeyleri prematüritenin geçici hipotiroksinemisi olarak adlandırılır ve bugün için preterm yenidoğanlarda geçici hipotiroksinemi için tanımlanmış tiroid düzeyleri üzerinde bir uzlaşma bulunmamaktadır (119).

Rooman ve ark. tarafından gestasyon yaşı 26-41 hafta arasında değişen 263 yenidoğanın postnatal 1. ve 14.günlerde sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilmiştir. Vakaların %5'inde geçici hipotiroidi saptanmış (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 (107).

Fisher bütün ÇDDA yenidoğanların nispeten düşük, gestasyonel yaş ve total tiroksin konsantrasyonu ile orantılı TBG konsantrasyonuna sahip olduklarını göstermiş, ÇDDA yenidoğanlarda geçici primer hipotiroidi sıklığı %0.41 ve geçici santral hipotiroidi sıklığı %5-10 oranında saptanmıştır (119).

Carrascosa ve ark. tarafından gestasyon haftaları 30-36 arasında değişen 76 hasta preterm yenidoğanın tiroid fonksiyonları longitudinal olarak izlenmiştir. Hipotiroksinemi tanımı, kontrol grubu olarak alınan benzer gestasyon haftadaki 75 sağlıklı preterm bebeğin benzer postnatal yaştaki sT4 ortalamasının -2SD altında olması olarak kabul edilmiştir. 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 PN 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 (120).

Gestasyonel yaşa bağlı olarak referans aralıklar değişkendir. Adams ve ark., gestasyon yaşı 25-36 hafta arasında değişen 104 preterm yenidoğanın postnatal ilk haftasında sT4 düzeylerini ölçerek preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonları için referans aralıklarını oluşturmuşlardır. Bu çalışmada sT4 düzeyleri gestasyonel yaşla pozitif korelasyon göstermektedir (121).

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 (ÇDDA) yenidoğanlarda gestasyonel yaş, hipotiroksinemi için ana risk faktörüdür ve doğumdan sonraki 6 hafta boyunca tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir (19).

Geçici hipotiroksinemi için risk faktörleri arasında düşük gestasyonel yaşa ek olarak, plasental yetersizlikle birlikte olan maternal preeklampsi, IUBG, perinatal asfiksi, solunum güçlüğü sendromu, mekanik ventilasyon, düşük diyastolik kan basıncı ve dopamin infüzyonu olarak sıralanabilir (119).

Preeklampsi plasental yetersizliğe neden olarak tiroksinin plasental geçişini engeller düşüncesinden yola çıkarak Belet ve ark. preeklampsiye bağlı plasental yetersizliği olan yenidoğanlarla (n=31), olmayanları (kontrol grubu=31) tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırmışlardır. Kordon T3, sT3 ve sT4 düzeyleri çalışma grubunda düşük saptanırken, TSH ve TBG düzeyleri kontrol grubunda düşük saptanmıştır (122).

Tiroid hormonları ile ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. İstenmeyen ilaç etkisi açısından iki ana mekanizma bulunmaktadır. Mekanizmaların ilki, ilaçların (dopamin ve glukokortikoidler) TSH sekresyonunu inhibe etmesi ikincisi bazı ilaçların (furosemid, NSAİD, heparin vd) tiroid hormonları yerine TBG, transtretein ve albumine 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 (123).

Dopamin infüzyonun preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi üzerine etkisi ile ilgili Filippi ve ark 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 (124).

Geçici hipotiroksinemi etiyojisi multifaktöryel olduğundan kullanılabilecek stratejiler; parenteral beslenmede iyot eksikliğinin düzeltilmesi, tiroid dışı hastalıkların azaltılması ve HPT aksını etkileyen ilaçların değiştirilmesi şeklinde sıralanabilir (19). Unutmamalıdır ki, hipotiroksinemili preterm yenidoğanların kalıcı bir tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olup olmadıkları sadece daha uzun dönem izlemde anlaşılabilir (92).

İyot eksikliği ve pretermelerde geçici hipotiroksinemi bağlantısı bilindiği için iyot replasmanının pretermelerde morbidite ve mortaliteye etkisini araştıran yayınların Cochrane derlemesi yapılmış, enteral veya parenteral >30 µg/kg/gün iyot desteğinin karşılaştırıldığı bir randomize çalışma bulunmuştur. Gestasyon yaşı 33 haftadan küçük yenidoğanlara (n=121) randomize olarak iyot destekli formula (40-50 µg/kg/gün iyot) ve formula (12-16 µg/kg/gün iyot) verilmiş; postkonsepsiyonel 30, 35 ve 40. haftalarda alınan tiroid fonksiyonları (T4, T3, sT4 ve TSH) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arası fark bulunmamıştır. Çalışma boyunca kontrol grubundan sadece bir yenidoğan ölmüştür. Çalışmada nörogelişimsel sonuçlar değerlendirilmemiştir. Bu sonuçlarla tamamlayıcı iyot desteğinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri hakkında karar verilemeyeceği yorumuna ulaşılmıştır (125).

Preterm yenidoğanlarda parenteral nutrisyonda aminoasit desteğinin tiroksin düzeylerine etki edebileceği düşünülmüş ve 23 – 29 6/7 gestasyon haftası aralığında yenidoğanlardan 2.5 g/kg/gün (n=58) ve 3.5 g/kg/gün (n=64) aminoasit desteği olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Aminoasit desteğinin miktarının tiroksin düzeylerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (126).

Teknik nedenler de tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sorunlara yol açabilir. Teknik nedenler arasında preterm yenidoğanlarda kan alım işleminin zorluğu, yeterli miktarda kan alınamaması, kan alımı sırasında oluşan hemoliz, serum bilirubin ve serbest hemoglobin düzeylerinin yüksekliği sayılabilir (123).

Pretermelerde tiroid durumunu etkileyen faktörler **Tablo 2.3**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Pretermelerde tiroid fonksiyonlarını etkileyen faktörler (127)

HPT aksın immatüritesi
İyot konsantrasyonu, tiroglobulin sentez ve iyodinizasyonunda tiroid immatürtesi
Tiroid hormonları için artmış gereksinim (termogenez, kardiyak fonksiyon ve kaslar için)
Materno-fetal T4 transferinin ani kesilmesi
Tiroid hormon metabolizmasında immatürite (yüksek rT3 ve sülfatlanmış iyodotironin)
Neonatal hastalıkların etkisi (Tiroid dışı hastalık sendromu)
İyot eksikliği
İyot fazlalığı (iyot içeren antiseptikler ve radyopak ajanlar)

2.3.4 PRETERMLERDE TİROİD FONKSİYONLARI VE PROGNOZ

Preterm yenidoğanlarda tiroid disfonksiyonu çoğunlukla geçicidir ve hastalıklardan etkilenir. Clemente ve ark tarafından yapılan çalışmada gestasyon yaşı 27-29 hafta arasında olan 80 preterm yenidoğan sağlıklı (n=17) ve hasta (n=63) olarak gruplandırılmış tiroid fonksiyonları benzer postnatal yaştaki 30-35 GH'de doğan bebeklerle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı grup tiroid değerleri, 30-35 GH doğanlara göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol grubunun ortalama değerlerinin -2SD değerinden yüksek saptanmıştır. Hasta grubun tiroid değerleri her iki gruba göre düşük saptanmış olmakla birlikte tüm bireyler postnatal 4.ayda değerlendirildiğinde -2SD değerinin üzerinde sT4 düzeyleri bulunmuştur (128).

Tüm dokular tiroid hormonları için hedef olmakla birlikte, kuşkusuz beyin bunların en önemlisi olarak kabul edilebilir. Beyin maturasyonu için tiroid hormonu esansiyeldir. Tiroid hormonları hücre migrasyonu; nöron, oligodendrosit, astrosit ve mikroglia farklılaşması ve neokorteks, hippokampus ve serebellumda tabakaların oluşumu için gereklidir. Örneğin hipotiroidi durumunda serebellumda Purkinje hücre sayısında azalma, dendritik uzantıların dağılım bozukluğu ve azalmış sinaptik bağlantılar saptanmaktadır. Tiroid hormon eksikliği

durumunda bozulmuş oligodendrosit farklılaşmasının sonucu olarak akson myelinizasyon oranında azalmaya neden olur. Feto-maternal tiroid hormonlarının geçici ve orta dercede düşüklüğünde migrasyonda bozukluk oluşabildiği ve erişkin dönemde davranış bozukluğu olarak karşımıza çıkabildiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (129, 130).

Pretermelerde tiroid disfonksiyonu çoğunlukla geçici olmasına rağmen, düşük T4 değerlerinin nörogelişimsel düzeyde etkileri bilindiği için, gelişimin farklı alanları ile ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma yapılmaktadır.

Preterm doğanlarda (n=62) düzeltilmiş 6.ayda yapılan görsel yetilerinin karşılaştırılmasına yönelik bir çalışmada kontrast duyarlılığı, renkli görme gibi bazı yetilerin düşük tiroid hormonları, düşük gestasyonel hafta ve diğer medikal morbiditeler ile ilişkili olarak azaldığı gösterilmiştir (131). Preterm bebeklerde neonatal dönemde düşük tiroid hormon düzeylerinin düzeltilmiş 3.aydaki seçici görsel dikkat, görsel dikkatin devam ettirilmesi gibi alanlarda bozukluklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (132).

Simic ve ark tarafından yapılan 61 preterm yenidoğanın 33 sağlıklı term yenidoğanla karşılaştırıldığı çalışmalarında postnatal 2. ve 4. haftada tiroid fonksiyonları değerlendirilmiş, düzeltilmiş üçüncü ayında bebeklere nörogelişimsel testler uygulanmıştır. Preterm yenidoğanların sT4 düzeylerinin “dikkat” ile ilgili psikometrik ölçüm değerleri ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (133).

Delahunty ve ark. (*İskoç Preterm Tiroid Grubu*) tarafından gestasyon yaşı 34 haftanın altında yenidoğanların (n=442) postnatal 7., 14./28. ve 100.günlerde sT4 düzeyleri ölçülüp 5.5 yıllık izlem sonrasında nörogelişimsel durumlarının değerlendirildiği çalışmada; psikometrik testlerde hipotiroksinemik bireylerin puanları ötiroid bireylerden düşük saptanmıştır. Nörogelişimsel sonuçları etkileyen diğer faktörler (ailesel özellikler, yaşam olayları, diğer hastalıklar vb) ile birlikte değerlendirildiğinde hipotiroksinemik bireylerin bilişsel ve sözel alan puanları ötiroid bireylerden düşük saptanmıştır (134).

Geçici hipotiroksinemisi olan preterm yenidoğanlara postnatal tiroid hormon tedavisi ile ilgili yapılan Cochrane derlemesinde meta-analize uygun sadece bir yayın bulunmuştur (119). Bu çalışmada doğum ağırlığı <1250 g olan 25-28 GH arası geçici hipotiroksinemi saptanan 23 yenidoğan içinden randomize olarak belirlenen çalışma grubuna postnatal 15.günde başlayıp yedi hafta süreyle 10 µg/kg/gün L-T4 tedavisi, kontrol grubuna plasebo

başlanmıştır. İki grup arasında neonatal mortalite, kronik akciğer hastalığı, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi, tartı alımı, baş çevresi ve boy arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum sonrası 3.haftadan itibaren iki grup arasında T4 düzeyleri arasında da fark bulunamamıştır.

Preterm yenidoğanlarda tiroid hormonlarının farklı organ sistemleri üzerinde etkisi nedeniyle düzeyden bağımsız olarak profilaktik tiroid hormon suplementasyonu ve bunun klinik ve nörogelişimsel etkilerinin değerlendirilmesi ile ilgili çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (129)

Pretermilerin tiroksin ve/veya triiodotronin desteğini rutin alıp almaması tartışmalıdır. Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük yenidoğanlarda ekzojen tiroksin verilmesinin 2.5 ve 7 yaşlarında değerlendirildiğinde gelişimsel sonucu değiştirmedeği görülmüştür (118, 135). Ayrıca, 29 haftadan büyük pretermelerde T4 tedavisinin bilişsel fonksiyona zararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Profilaktik tiroid hormon suplementasyonunun hiçbir çalışmada mortalite üzerine de etki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmalarının derlendiği Cochrane meta-analizinde T4 suplementasyonunun mortalite üzerine etkisine dair kanıt yoktur (136).

van Wassenaer ve ark tarafından profilaktik tiroid hormon replasmanı yapılan yenidoğanlar 5.7 yaşına kadar nörogelişimsel sonuçlar açısından izlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde gestasyon yaşı 27 haftanın altında olan T4 tedavisi yapılan çocukların iki yaşında plasebo grubuna göre IQ'larında 18 puan yükseklik olduğu görülmüştür, gestasyon yaşı <29 olanlarda 5.7 yaşında yapılan değerlendirmede serebral palsi sıklığı tedavi grubunda plaseboya göre düşüktür. Ancak 29 GH'de doğanlarda bilişsel ve nöromotor sonuçlar plasebo grubunda daha iyi bulunmuştur (137).

Vanhole ve ark., gestasyon yaşı 31 haftanın altında olan intravenöz bolus T4 tedavisi yaptıkları (n=17) yenidoğanları düzeltilmiş 7. ayda kontrol grubu ile (n=17) ile karşılaştırmış, nörogelişimsel (Bayley ile) ve klinik olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (135).

Tiroid hormon suplementasyonunun endokrin etkilerini değerlendiren çalışmalarda T4 uygulaması sT4 düzeylerini anlamlı olarak artırırken, T3 uygulaması plazma sT3 konsantrasyonunu artırır. Tiroid hormon metabolizmasındaki immatüriteye bağlı olarak T4 tedavisi ile rT3 düzeyleri artar. Hem T4 hem de T3 tedavisi ile tirotropin sekresyonu baskılanır. Düşük tirotropin düzeyi sonucu tiroidal T3 yapımı ve sekresyonu baskılanır ve T4

ile tedavi edilen bebeklerde plazma T3 düzeyleri artmaz. Hatta iki haftalık T4 tedavisi ile T3 düzeyi azalır. T3 tedavisi ile de yine tirotropin supresyonu mekanizması ile plazma sT4 düzeyleri azalır. Bolus T3 + sürekli T4 tedavisi ile sürekli T4 tedavisi karşılaştırıldığında sT4 düzeylerinde bir fark olmadığı ama klinik olarak çok önemli olmasa da uzun dönemde T3 konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ne T3 tedavisi ne de T4 tedavisi kortizol düzeyine etki etmez (138, 139, 140).

Tüm hormon değişiklikleri serum veya plazmada ölçülmektedir. Bu düzeylerin klinik etkileri varsa bu durumda sellüler tiroid hormon düzeyleri de hipotiroidi vakalarında bozulmakta ve tedavi ile normalleştirilebilmektedir. Büyük olasılıkla bolus tiroid hormon uygulaması hücresel düzeyde ötiroidiyi sağlamak için optimal bir yöntem değildir. Çünkü T4 veya T3 zirve konsantrasyonları uygulamadan kısa süre sonra deiyodinaz inaktivitesini uyarır ve bu durum da hücresel düzeyde T3 konsantrasyonlarını düşürür (141, 142). Bu nedenle sürekli intravenöz tiroid hormonu infüzyonu en etkin ve fizyolojik yoldur.

2.4 PREMATÜRİTE

2.4.1 SIKLIĞI VE NEDENLERİ

Prematürite, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 haftadan (259 gün) önce doğması olarak tanımlanmaktadır. Bu grup içinde 34 haftadan sonra doğanlar için “sınırdaki prematürite”, “geç prematüre” terimleri kullanılabilir (3). Sınırdaki pretermilerin de bakım ve izleminde önemli noktalar olmakla birlikte, gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan pretermelerde sağkalım oranlarında özellikle 90’lı yıllarda antenatal steroid ve surfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasından sonra büyük aşamalar kaydedilmiştir (6).

Özellikle daha immatür bebeklerin sağkalımındaki artışlar, kronik akciğer hastalığı, enfeksiyona eğilim, büyüme geriliği ve kötü nörogelişimsel prognoz gibi komplikasyonları beraberinde getirmektedir (12). Morbiditeler olmadan sağkalımı arttırmak ve uzun dönem nörogelişimsel sorunları önlemek için yeni stratejilere ve tedavilere gereksinim vardır. Nörogelişimi etkileyen önemli parametrelerden birinin de tiroid fonksiyonları olduğu düşünülürse, tiroid fonksiyonlarının preterm yenidoğanlarda yaşamsal sorunların gölgesinde kalmamalıdır.

Prematürite ile ilgili sorunların çözülmesinde en akılcı yol, preterm doğumların önlenmeye çalışılmasıdır. Ancak tüm dünyada özellikle yardımcı üreme tekniklerinde artışın da etkisiyle yardıma gereksinim duyan bebek doğumlarında artış olmaktadır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı doğum oranı 1980’de %1.2 iken 2006’da %1.5 olmuştur (143). Ülkemizde neonatolog bulunan birimlerin çok merkezli yenidoğan verilerine göre 2007 yılında yatan tüm yenidoğanların beşte birini 33 gestasyonel haftadan önce doğan pretermier oluşturmaktadır. Bu birimlerde tüm yenidoğanlar içinde mortalite %6.1 iken, bu grupta mortalite %20’dir (11).

Preterm doğumda etyolojinin birçok değişkene bağlı olduğu; maternal, fetal ve çevresel nedenlerin tek başına ya da bir araya gelerek preterm doğuma neden olduğu düşünülmektedir. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri **Tablo 2.4**’te gösterilmiştir.

Tablo 2.4.1 Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (144)

A. Fetal nedenler Fetal distres, çoğul gebelik, hidrops fetalis
B. Plasental nedenler Plasenta previa, ablasyo plasenta
C. Uterus ile ilgili nedenler Uterus anomalileri, servikal yetersizlik
D. Maternal nedenler Preeklampsi, kronik hastalık, enfeksiyon (koryoamniyonit, üriner enfeksiyonlar), madde bağımlılığı, sık doğum, anne yaşının <17 veya >35 olması
E. Diğer Erken membran rüptürü, polihidramniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik düzey

Preterm doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde preterm doğumlar %40-45 oranında preterm eylem, %25-40 preterm erken membran rüptürü (EMR), %30-35 medikal nedenlere bağlıdır. Medikal nedenler sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Preterm doğumların artışından medikal nedenlerin, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin artması sorumlu tutulmaktadır. Preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü birlikte spontan doğumlar olarak tanımlanır ve enfeksiyon/enflamasyon, vasküler hastalık (desidual kanama veya tromboz), uterusun aşırı gerilmesi gibi nedenleri olabilir (145).

Tiroid hastalığı ve preterm doğum arasındaki ilişki ise ilk kez 1969 yılında Jones ve Man tarafından bildirilmiş ve bu konu günümüze değin birçok çalışmaya konu olmuştur (146).

Preterm doğum nedenleri arasında, üzerine yazılabilecek konulardan biri de maternal tiroid hastalığıdır. Maternal tiroid hastalığının gebeliğin sonuçlarına etkilerinin

anlaşılmasında özellikle son yirmi yıldır önemli araştırmalar bulunmaktadır. Subklinik hipotiroidinin ilk iki trimester düşükleri ile ilişkili olduğu (147, 148), benzer olarak ötiroid gebelerde tiroid otoantikor pozitifliğinin, artmış abortus ve tekrarlayan abortuslarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (149, 150).

Glinoeer ve ark., ilk trimesterden itibaren izledikleri tiroid peroksidaz ve/veya tiroglobulin antikorları pozitif 87 ötiroid gebede kontrol grubuna göre preterm doğum oranında anlamlı bir yükseklik saptamıştır (%16 vs %8, $p < 0.005$) (133). Iijima ve ark.'nın 1179 Japon kadının gebelikte otoantikor pozitifliği antitiroid peroksidaz (antiTPO) %10.6, antitiroglobulin antikorları (antiTG) %3 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada ise herhangi bir tiroid otoantikoru pozitifliği olan gebelerle, otoantikor negatif gebeler karşılaştırıldığında preterm doğum sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (151). Pakistan'da yapılan ve 1500 gebenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada AntiTPO pozitif ötiroid gebelerde preterm doğumun arttığı gösterilmiştir (%26.8 vs %8, $p < 0.01$) (152). Benzer şekilde Negro ve ark. tarafından antiTPO negatif ötiroid gebelerde preterm doğum sıklığı %8.2, antiTPO pozitif ötiroid gebelerde ise %22.4 olarak bildirilmiştir ($p < 0.01$). Yine bu çalışmada antiTPO pozitif 115 gebenin yarısına gebeliğin kalan kısmında L-T4 tedavisi (0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) başlanırken diğerleri tedavisiz izlenmiştir ve L-T4 tedavisi almış antiTPO pozitif grubun, tedavi almamış antiTPO pozitif gruba göre preterm doğum sıklığı düşük bulunmuştur (%7 vs %22.4, $p < 0.05$). Ayrıca tiroid hormon replasman tedavisi alan antiTPO pozitif gebelerle, antiTPO negatif gebelerin PTD sıklığı arasında da istatistiksel fark saptanmamıştır (153).

Subklinik hipotiroidinin preterm doğum sıklığıyla ilişkisi ile ilgili olarak yapılan 17298 gebenin değerlendirildiği çalışmada subklinik hipotiroidi ≤ 20 gestasyonel haftada serbest T4 değerinin normal ve TSH'nın $>97.5\text{p}$ olması şeklinde tanımlanmış, 404 gebede subklinik hipotiroidi (%2.3) saptanmıştır. Subklinik hipotiroidili gebelerde ≤ 34 gestasyonel haftada doğum sıklığı kontrol grubuna (15689 gebe) göre yüksek bulunmuştur (%4 vs %2.5, $p < 0.05$) (146).

Subklinik hipertiroidinin ise 25765 gebenin izlendiği prospektif bir çalışmada preterm doğum hızına bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (154).

Stagnaro ve ark.'nın prospektif izledikleri 953 gebeliğin %13'ü preterm doğum ile sonuçlanmıştır. Bu gebelerin ikinci trimesterde alınan serum örneklerinden yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile preterm doğum grubu arasında hipotiroidi veya otoimmün

tiroid hastalığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, 32. gestasyonel haftadan önce doğum yapan gebelerde hipotiroidi insidansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%14.3 vs %5.7, $p<0.05$) (155). Retrospektif olarak 55001 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada tiroid disfonksiyonu %1.4 ($n=748$) oranındadır ve araştırmacılar bu düşük oranı çalışmanın retrospektif olması nedeniyle sadece ciddi tiroid disfonksiyonu olan gebelerin saptanabilmiş olmasına bağlamaktadırlar. Tiroid disfonksiyonu olan gebelerde 32. haftadan önce doğum sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%2.7 vs %1.5, $p<0.05$). İki grup arasında preterm doğum açısından anlamlı fark bulunmamıştır (146). Sadece preterm eyleme bağlı preterm doğumların alındığı bir çalışmada 35. haftadan önce preterm eyleme bağlı doğum yapan 46 gebe ile 124 term doğum yapan gebenin ilk trimesterde bakılan TSH, T3, T4, antiTPO ve antiTG ortanca değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (156).

Sonuç olarak otoimmün tiroid hastalığı ve hipotiroidinin özellikle sınırda preterm değil de daha küçük haftalarda preterm doğumlara neden olduğu söylenebilir. Ancak bunun hangi mekanizmalarla gerçekleştiği ile ilgili yorumlar için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

2.4.2 PRETERMLERDE SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR VE TİROİD HORMONLARI İLE İLİŞKİLERİ

Perinatal dönem fetusun hızla büyüdüğü ve organ sistemlerinin gelişimlerini tamamladığı bir dönemdir. Doğumla birlikte yenidoğan, uterusun koruyucu ortamından dış dünyaya hızlı bir geçiş yapar. Bu geçişi yapabilmesi için bazı fizyolojik değişiklikleri başarabilmesi gerekmektedir. Pretermler immatür organ sistemleri nedeniyle bu geçiş sırasında birçok sorunla karşı karşıya kalırlar. Pretermlerin organ sistemlerinin bu hassas dönemde ekstrauterin çevreye ve aldıkları yaşam desteğine verdiği yanıtın, erken ve geç dönemdeki morbidite ve nörogelişimsel sorunlar üzerinde etkisi büyüktür. Bu sorunlar aynı zamanda preterm doğumun etyolojisinden, maternal ve ailesel risk faktörlerinden, yoğun bakım ünitesinde ve taburculuk sonrası bakımdan da etkilenmektedir (157). **Tablo 2.4'**de preterm bebeklerin sorunları görülmektedir. Nörogelişimsel sorunlara etkisi çok olan ve tiroid fonksiyonları ile etkileşimi olan sorunlardan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Tablo 2.5 Preterm yenidoğanlarda sorunlar (157)

Etkilenen sistem	Erken dönem
Solunum	Solunum güçlüğü sendromu, hava kaçağı, bronkopulmoner displazi, prematüre apnesi
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, patent duktus arteriyozus, pulmoner hipertansiyon
Metabolik/Endokrin	Hipo/hiperglisemi, hipokalsemi, hipotiroksinemi, hipokortizolemi
Renal	Sıvı- elektrolit bozuklukları, asit baz dengesizliği
Gastrointestinal	Hiperbilirubinemi, reflü, nekrotizan enterokolit
Hematolojik	Kanama eğilimi, prematüre anemisi
İmmunolojik	İmmun yetersizlik, perinatal ve nozokomiyal enfeksiyonlar
Merkezi sinir sistemi	Germinal matriks-intraventricüler kanama, periventricüler beyaz cevher hasarı, hidrosefali
Oftalmolojik	Prematüre retinopatisi

SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ SENDROMU (RDS)

Genellikle preterm yenidoğanlarda akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. RDS, gestasyon yaşı 28 haftadan küçük doğanların çoğunda görülür. Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük yenidoğanlarda RDS sıklığı %50 iken 35-36 hafta arasındaki bebeklerde bu oran %2'ye iner. Prematürite en önemli risk faktörü olmakla birlikte sezaryen ile doğum, maternal diyabet, perinatal asfiksi RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. Erkek bebeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülür (158).

RDS'de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde, alveol yüzey gerilimini azaltan surfaktan eksikliği yatmaktadır. Fetal akciğerde 20.gestasyonel haftadan itibaren saptanan surfaktan tip II alveoler hücreler tarafından üretilir. Amniyotik sıvıda 28 -32. haftalarda görülmeye başlar. Yeterli düzeye 35. gestasyonel haftada ulaşır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi gibi durumlar özellikle hipovolemi, hipotansiyon, hipotermi ile birlikteyse surfaktan sentezini bozar. Yüksek oksijen konsantrasyonu, yüksek basınçlarla uygulanan mekanik ventilasyon da epitel hasarı yaparak surfaktan sentezine engel olur (158).

Klinik belirtiler doğumdan sonra dakikalar içinde, en geç ilk 4-6 saatte başlar. Solunum sıkıntısı ve siyanoz görülür. RDS postnatal 3.gün zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2 – 7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve intraventriküler kanama (İVK) ile ilişkilidir.

Tanı; klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Hipoksemi RDS'nin değişmez bulgusudur ve hiperkapni eşlik eder. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır, daha ileri olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Klinik ve radyolojik bulgular RDS için tipik olsa da özgün değildir. Doğumsal pnömoni, erken başlangıçlı sepsis, siyanotik kalp hastalıkları ile karışabilir (158).

Antenatal steroid tedavisinin neonatal ölüm, RDS, solunum desteği ve yoğun bakımda yatış süresini, postnatal ilk 48 saat içinde sistemik enfeksiyon riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Kortikosteroidler fetal akciğerin morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal gelişimini in vitro ve in vivo hızlandırır. Glikojen tüketimini, fosfolipid sentezini, surfaktan proteinlerinin yapımını hızlandırdıkları gösterilmiştir. Ek olarak tip II pnomosit ve β

adrenerjik reseptör sayısını ve elastin ve kollajen üretimini arttırlar (159). Gestasyon yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler steroid tedavisi almalıdır, kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazon önerilmektedir. Tekrarlayan dozlar fetal büyümeyi ve fetal beyinde nöronal maturasyonu etkileyebildiği için önerilmemektedir (158).

Fetal akciğer gelişimi ile tiroid hormonlarının ilişkisi çok sayıda deneysel düzeyde araştırmaya konu olmuştur. Fetal akciğer maturasyonu için gerekli “fetal akciğer sıvısı” doğumla beraber solunumun başlayabilmesi için absorbe olmalıdır (160). Bu görevi gestasyonun son döneminde akciğer epiteline görülen epitelyal sodyum kanalları (ENaC) üstlenmektedir. Absorbtif mekanizmanın çalışması için fetal tiroid hormonları ve kortizol önemli rol oynar. Fetal koyunlarda tiroid hormonu ve hidrokortizon yokluğunda ENaC aktivasyonu için gerekli adrenerjik uyarıya yanıtın gerçekleşmediği gösterilmiştir (161). Tiroid hormonlarının ENaC ve ilişkili cAMP oluşumunu intrasellüler uyarı iletimi yoluyla etkilediği düşünülmektedir. Tiroid hormonlarının diğer etkileri fosfolipid sentez hızının artışı ve fosfotidilkolin üretiminin artırılması olarak sayılabilir; ancak, tiroid hormonlarının fosfotidil gliserol sentezini veya surfaktan spesifik proteinleri yapımını artırıcı etkisi yoktur (162, 163).

Tiroid hormonlarının akciğer gelişiminde kortikosteroidler ile sinerjistik etkisi de bilindiği için antenatal TRH, kortikosteroid tedavisine ek olarak solunum sorunlarını azaltmak için bazı çalışmalarda kullanılmıştır. Antenatal randomize kortikosteroid ve TRH tedavisi alan ile tek başına kortikosteroid alan anneden doğan preterm yenidoğanların nörogelişimsel değerlendirilmelerinin yapıldığı iki çalışma vardır. İlk çalışmada, çalışmaya katılan 1282 yenidoğanın 1117’si izlenmiş ve TRH ile tedavinin motor, sosyal, duysal gelişim geriliği açısından riski arttırdığı gösterilmiştir (164). Diğer çalışmada, TRH alan gruptaki 24 bebeğin 12. ve 24. aylarda mental gelişim skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (165).

Antenatal kortikosteroidlere ek olarak TRH tedavisini konu alan 13 çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde TRH’nin taburculuk öncesi ölüm, RDS ve kronik akciğer hastalığı açısından yararlı etkisi bulunmamıştır hatta TRH ile tedavi edilen grupta solunum desteği gereksinimi artmıştır. Nörogelişimsel yan etkiler kesinleşmiştir. Annedeki yan etkiler (bulantı, kusma, “urgency”, yüzde “flushing”) TRH tedavisinde daha sıktır (166). Tiroid hormonları akciğer gelişiminde rol oynar, etkilerin çoğu kortikosteroidlerle sinerjistik etki ile

olur; ancak, preterm doğum riski olan gebelere akciğer maturasyonunu hızlandırmak için verilecek TRH tedavisi önerilmemektedir.

Amniyon kesesi içine T4 uygulamasının lesitin/sfingomyelin oranına olumlu etkileri saptanmış (167); ancak, uygulamanın invaziv bir işlem olması ve bu konuda maternal steroid uygulamasının etkinliğinin kanıtlanmış olması nedenleriyle uygulama ile ilgili hiçbir zaman randomize çalışmalar yapılamamıştır (168).

RDS tedavisi, genel destek tedavisi, surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir. Normal vücut sıcaklığının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA izlemi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır. Yeterli fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveoler havalanma sağlanamadığı için sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanması önerilir. Entübasyon, maske ile pozitif basınçlı ventilasyona yanıt vermeyen ve surfaktan gereksinimi olan bebekler için düşünülmelidir. Surfaktan tedavisinin mortaliteyi ve hava kaçağı riskini azalttığı gösterilmiştir. Gestasyon yaşı 27 haftadan küçük olan tüm preterm yenidoğanlar doğumdan itibaren 15 dakika içinde profilaktik olarak surfaktan tedavisi almalıdır. 30 haftadan küçük bebeklerde, entübasyon gereksinimi olursa veya anne antenatal steroid almamışsa profilaktik surfaktan tedavisi düşünülmelidir. Profilaksi almamış ve izleminde oksijen gereksinimi artan bebeklere erken kurtarma tedavisi yapılmalıdır. Durumu stabil olan bebeklerde surfaktan sonrası veya en erken şekilde ekstübasyon ve CPAP'a geçiş önerilmektedir (158).

Tiroid hormonlarının daha önce de bahsedildiği gibi surfaktan sentezi ve sıvı reabsorpsiyon mekanizması olmak üzere akciğer maturasyonu için olumlu etkileri ile T4 ve T3 düzeylerinin, preterm yenidoğanlarda, RDS'si olmayan yenidoğanlara göre daha düşük saptanması profilaktik tiroid hormon replasmanının solunum etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmasına neden olmuştur.

Biswas ve ark tarafından yürütülen randomize çift kör kontrollü çok merkezli çalışmada, doğumdan sonraki beş saatin içindeki 30 haftadan küçük yenidoğanlardan; bir gruba yedi gün boyunca intravenöz devamlı infüzyon şeklinde T3 ve hidrokortizon verilmiş ve placebo grubu ile karşılaştırılmıştır (T4 deiyonidizasyonunun immatüritesinin sonuçları etkilemesini engellemek için T3 seçilmiş, hidrokortizon preterm yenidoğanlarda eksikliği olduğu için değil; T3 ile sinerjistik etkisini ortaya koymak amacıyla verilmiştir). İlk bir

haftada ölüm veya ventilatöre bağımlılık, ikinci haftada ölüm veya O₂ bağımlılığı değerlendirilmiştir. sT3 ve sT4 değerleri ile sonuçlar arasında sT3 ve sT4 ne kadar yüksekse, respiratuvar sonuçların o kadar iyi olduğu şeklinde anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. T3 ve hidrokortizon tedavisinin yararı bulunmamıştır. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri de T3 tedavisi alan bebeklerde sT4 düzeylerinde anlamlı bir baskılanma olmasıdır. Araştırmacılar tedavi grubunda belirgin bir yarar saptanmamasının bu durumla bağlantılı olabileceği yorumunu yapmışlardır (138).

RDS olan bebeklerin bir kısmında prematüriteye, bazılarında ise tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Mekanik ventilasyona bağlı pnömoni, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem gelişebilir. Yüksek konsantrasyonda oksijen ve uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle doğum tartısı 1000 g altında olan yenidoğanlarda İVK, PDA, hipotansiyon, NEK ve böbrek yetersizliğine neden olabilir (169). Uzun dönemde BPD, İVK, ROP varlığına bağlı olarak nörogelişimsel sorunlara yol açar.

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD)

Bronkopulmoner displazi, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermelerde %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (170). BPD, 32. gestasyonel haftadan küçük doğan ve postnatal 28.günde oksijen gereksinimi devam eden pretermelerde, PK 36. haftada hava soluyanlarda hafif, <%30 oksijen gereksinimi olanlarda orta, >%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi olanlarda ağır olarak sınıflandırılır (171). BPD sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3'ü <1000 g ve 28. GH'den küçük doğan pretermelerdir (170).

İlk olarak 1967'de pretermelerde mekanik ventilasyon ve yüksek düzeylerde oksijen tedavisi sonucunda oluşan akciğer hasarı olarak tanımlanan "klasik BPD" belirgin hava yolu hasarı, epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi, amfizem ve parankimal fibroz alanlarıyla karakterizedir. Gestasyon yaşı 27 haftanın altında olan bebekler akciğer gelişiminin kanalikuler fazında (24 – 26. haftalar) doğmaktadır. Bu nedenle oksijen toksisitesi ve mekanik ventilasyona bağlı görülen akciğer hasarı ve fibrozu olarak değerlendirilen "klasik BPD" yerini akciğer gelişiminde bir bozukluk olan "yeni BPD" ye bırakmıştır (172). Klasik BPD hasar onarım mekanizmalarıyla açıklanırken yeni BPD, akciğerlerde terminal maturasyon ve alveolarizasyon için gerekli olan sinyalizasyonun engellenmesi sonucu oluşan, alveoler

septasyon ve yüzey alanında azalma, alveoler ve kapiller hipoplaziyle karakterize gelişimsel bir bozukluktur (173).

Koryoamniyonit ve postnatal enfeksiyon BPD riskini artırmaktadır. Artmış sıvı yükü, PDA, nutrisyonel yetersizliğin de BPD oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Sürfaktan ve diğer proteinlerin bozulmuş ekspresyonu, sentez ve metabolizmasındaki bozukluklar, vasküler endotelyal büyüme faktörlerini kodlayan genlerde polimorfizm gibi daha birçok genetik yatkınlık nedeni araştırılmaktadır (170).

Klinik olarak obstüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir.

Tedavide, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarını azaltmak önemlidir. Yeterli gaz değişimini sağlayan minimum basınçlar ve volümler kullanılmalıdır. Sürfaktan tedavisi RDS mortalitesini düşürmüştür ancak BPD sıklığını azaltmamıştır. Sıvı kısıtlaması, diüretik ve bronkodilatör kullanımı, agresif beslenme, A vitamini, kafein sitrat kullanımı BPD’de diğer tedavi seçenekleridir. Steroid tedavisini akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ventilatör bağımlı bebeklerde ekstübasyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Ancak hiperglisemi, hipertansiyon, intestinal perforasyon gibi komplikasyonlar, uzun dönemde nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsi sıklığını arttırması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Seçilmiş pretermelerde geç dönemde düşük doz olarak kullanım bildirilmektedir (170).

BPD nedeniyle postnatal steroid tedavisi alan preterm yenidoğanlarda, bu tedavinin tiroid fonksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır. Arai ve ark tarafından gestasyon yaşı 28 haftadan küçük yenidoğanlar solunum sorunları nedeniyle deksametazon alanlar (n=8) ve almayanlar (n=73) olarak gruplandırılmış, demografik ve neonatal hastalıklar açısından birbirine benzeyen gruplar arasında steroid alanlarda sT4 ve TSH düzeyleri düşük saptanmıştır. Steroid tedavisi bitiminden sonra sT4 düzeyinde artış, steroid tedavisi almayanlardan daha fazla olmuştur (174).

Tiroid hormon replasman tedavilerinin solunuma etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, ventilatör parametreleri, FiO₂, BPD insidansı ve ciddiyeti üzerine etkisi bulunmamıştır. Smith ve ark. tarafından yapılan intravenöz T4 tedavisinin BPD’ye etkisi değerlendirildiği çalışmada T4 tedavisinin BPD sıklığına etkisi bulunamıştır (175). İki çalışmanın dahil olduğu Cochrane

meta-analizinde T4 suplementasyonunun BPD insidansı üzerine etkisine dair kanıt yoktur (176).

BPD'li bebeklerde reaktif hava yolu hastalığı, bronşiyolit ve pnömoni siktir. Bu bebeklerin 1-2/3'ünde iki yaşına geldiklerinde büyüme geriliği görülmektedir (170). BPD tanılı pretermelerde serebral palsi, nörosensoryal ve diğer motor bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. BPD tanılı bebeklerde bilişsel ve motor fonksiyonlarda bozuklukla birlikte davranış sorunları da bildirilmiştir (157).

PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS (PDA)

Pulmoner vasküler direncin yüksek olduğu fetal dolaşımında, akciğerlere giden kan pulmoner arterden duktus arteriyozus ile aortaya aktarılır. Doğumda solunumun başlamasıyla arteriyel oksijen basıncı artar, pulmoner vasküler direnç azalır, endotelin sentezi artar, duktusun açık kalmasını sağlayan prostoglandin E'nin (PGE) en önemli kaynağı olan plasentayla bağ kopar. Bunun sonucu olarak duktusta konstriksiyon ve fonksiyonel kapanma, daha sonra da anatomik kapanma gerçekleşir. Kapanmaması patent duktus arteriyozus olarak tanımlanır. PDA için en önemli iki neden immatürite ve RDS'dir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, ADDA pretermelerde %35-50 arasında bildirilmiştir.

PDA'da soldan sağa şant oluşur, pulmoner akım ve sol ventrikül volüm yükü artar; sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner ödem gelişir. Belirgin soldan sağa şant olması bağırsaklar, böbrekler, deri ve kaslara giden kan akımının azalmasına, metabolik asidoz, İVK ve NEK'e neden olur (177).

Klinik olarak, en iyi pulmoner odakta duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgulardır. Takipne, apne, CO₂ retansiyonu, oksijen gereksiniminde ve basınç gereksiniminde artış gelişir. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme, pulmoner vasküler izlerde artış veya akciğerlerde radyoopak görünüm izlenebilir. Kesin tanı için EKO gereklidir.

PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Diüretik tedavisi yapılabilir. Prostoglandin salınımını arttıran furosemid yerine hidroklorotiazid tercih edilmelidir. Destek tedavisine 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir. Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazin %80 etkili olduğu gösterilmiştir. Kontrendikasyonları; trombositopeni, kanama diyatezi, oligüri, kan üre azotunda artış,

kreatinin artışı, dışkıda gizli kan pozitifliği ve NEK varlığıdır. İbuprofen, son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay almıştır ve indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir (178). İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda veya kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır (170).

Fetal hipotiroidinin kanıtlandığı ya da hipotiroidili pretermelerde duktusun geç kapandığı tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda T4 veya T3 tedavisinin PDA sıklığını bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Tedavi gereksinimini azaltıp azaltmadığı net değildir (168).

GERMİNAL MATRİKS – İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (GM-İVK)

Germinal matriks-intraventricüler kanama preterm yenidoğanlarda en sık görülen ve kendine özgü patolojisi olan intrakranyal kanama şeklidir. GM-İVK'nın komplikasyonları (periventricüler hemorajik infarkt, posthemorajik hidrosefali) ve sıklıkla GM-İVK'ya eşlik eden sorunlar (periventricüler lökomalazi, serebellar kanama) uzun dönem nörogelişimsel sorunların en önemli belirleyicileridir. Görülme sıklığı günümüzde %15-25 arasındadır, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça risk artmaktadır (179).

Paul ve ark. tarafından yapılan 247 ÇDDA yenidoğanda yapılan çalışmada postnatal 1.haftada ve 2-4 haftalarda İVK olan (n=43) ve İVK olmayanlarda T4 ve TSH düzeyleri değerlendirilmiştir. Doğum sonrası 1.haftada İVK olan grupta düşük T4 riski artmış olarak saptanmış, ancak daha sonraki ölçümlerde her iki grup arasında fark bulunmamıştır (180).

GM kapiller ağı, geniş, düzensiz, ince duvarlı ve immatür, dolayısıyla rüptüre eğilimli damarlardan oluşur ve arteryel iskemi-reperfüzyon hasarı, venöz staz ve konjesyondan hemen etkilenir. Bu durum, GM-İVK ve komplikasyonlarının gelişmesinde önemli rol oynar (144).

GM-İVK tanısı %50 oranında ilk gün, %90 oranında ilk 4 günde konur. Bu bebeklerin %20-40'ında kanama ilerlemeye devam eder. GM-İVK genellikle klinik olarak asemptomatiktir (%25-50). Spontan hareketlerde değişikliklerle seyreden saltatuvar sendromla veya akut katastrofik bozulmayla kendini gösterebilir. Geniş kanaması olan ve posthemorajik enfarkt gelişen bebeklerde klinik kötüleşme, hematokritte düşme, fontanel bombeliği, konvülsiyon, anormal göz hareketleri görülebilir. Klinik konvülsiyonlar genellikle tonik ve subtil şekildedir ve olgularının %17'sinde bildirilmiştir. EEG ile çalışmalarda evre 3 GM-İVK olgularında konvülsiyon görülme sıklığı %60-75 oranında bildirilmiştir (157).

Manyetik rezonans (MR) incelemenin üstünlüklerine rağmen kullanım zorluğu nedeniyle GM-İVK tanısında kraniyal ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Gestasyon yaşı <32 hafta olan tüm pretermlere kraniyal USG yapılmalıdır. Değişik merkezler farklı günlerde tarama yapılmasını önermektedir. Özellikle 32 haftadan küçük bebeklerde ilk 24 saatte yapılması ve buna göre izlemin belirlenmesini, 3., 7., 30., 60. günlerde rutin olarak yapılmasını önerenler vardır (144).

GM-İVK şiddetini değerlendirmek için farklı evreleme sistemleri kullanılmıştır. Ultrasonografi bulgularına dayanarak yapılan evrelemede evre 1 kanama germinal matrikste sınırlıdır. Evre 2 ventrikül içine kanama, evre 3 lateral ventrikülün genişlemesine neden olan kanama, evre 4 parankim içine kanamadır (144).

GM-İVK tedavisi destek tedavisidir. Birincil amaç korunma olmalıdır bu nedenle anne karnında transfer, antenatal steroid tedavisi önemlidir. Doğum sonrası optimal mekanik ventilasyon ve hemodinamik kontrolün yapılması GM-İVK'nın önlenmesinde ve ilerlemesinin durdurulmasında büyük önem taşımaktadır (157).

Prognoz İVK'nın şiddetine, parankimal lezyonların varlığına, konvülsiyon varlığına, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlıdır. Evre 1 ve 2 GM-İVK'da nörogelişimsel sekel görülme sıklığı normal kraniyal USG sonucu olanlara göre hafif artmıştır. Evre 3 İVK'da risk belirgin artmış; sekel %35-50 oranında bildirilmiştir. Posthemorajik hidrosefali ise en ciddi komplikasyondur. Yaşayanların ancak %5-30'u sekelsiz kalır. Şant gereksinimi olanların %50'sinde çok ağır nörolojik sekel (kuadriparetik serebral palsy) saptanmıştır (157).

PERİVENTİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL)

Periventriküler beyaz cevher hasarı özellikle ≤ 32 hafta pretermelerde beyin hasarının en sık görülen şekli ve geç dönem nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir (170). İVK, periventriküler hemorajik enfarkt, hidrosefali, serebellar hasar bu grup pretermelerde görülen diğer patolojiler olmakla birlikte serebral beyaz cevher hasarı en baskın lezyondur (144). YDYBÜ'deki gelişmeler İVK sıklığını azaltmıştır ancak periventriküler beyaz cevher hasarı değişmemiştir. PVL ve GM-İVK'nın %75 oranında eş zamanlı görüldüğü bildirilmiştir (157).

Periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar ve/veya diffüz beyaz cevher hasarıyla karakterizedir. Fokal lezyonlar derin beyaz cevherdeki nekroza bağlıdır. Tüm hücresel elementlerin kaybı sonucunda makroskopik kistler oluşur. PVL patogenezinde

tetikleyici faktörler serebral iskemi, intrauterin (veya neonatal) enfeksiyon ve fetal (veya neonatal) sistemik enflamasyondur. Uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit ve neonatal sepsisin PVL ve serebral palsi riskini arttırdığı saptanmıştır (181).

PVL olumsuz nörogelişimsel prognoz için bağımsız risk faktörüdür ve 32. haftadan önce doğan pretermelerde bilişsel, davranışsal, motor ve duysal sorunların esas nedenidir. Doğum tartısı <1000 g olan pretermelerin yaklaşık %10'unda görülen serebral palsi, %50'sinde izlenen okul çağındaki öğrenme güçlüğü'nün en sık nedeni PVL'dir (181).

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT (NEK)

Nekrotizan enterokolit YDYBÜ'deki pretermelerin morbidite ve mortalitesinin önemli bir nedenidir ve 32 haftadan küçük bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır.

NEK en sık terminal ileum, çekum ve çıkan kolon olmak üzere sindirim kanalının herhangi bir yerinin enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder (144). İskemi, luminal substratlar, enfeksiyon gibi faktörlerin mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. IUBG, perinatal asfiksi, hipoksi, şok, umbilikal kateterizasyon, PDA, polisitemi, anemi, trombositoz, kan değişimi, indometazin ve metilksantin tedavisinin NEK sıklığını arttırdığı öne sürülmüştür. Gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür. Uzun süre yoğun bakımda kalan ve antibiyotiklere maruz kalan pretermelerde patojen bakterilerin çoğalması ve invazyonu, enflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve NEK'e neden olur. Kullanılan formulaların ozmolalitesi, anne sütünde olan immunoprotektif faktörleri içermemesi, enteral beslenmeye başlama zamanının NEK gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir.

NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir, bu süre üç aya kadar uzayabilir. Bulgular beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon ve kanlı dışkılamadır. Sistemik bulgular ısı düzensizliği, apne, hiperbilirubinemi, letarji, dolaşım bozukluğu olabilir. Fizik bakıda karında hassasiyet, bağırsak seslerinde azalma, karın duvarında renk değişikliği olabilir. Laboratuvar bulguları sepsise benzerdir. Hastalık ilerledikçe bakterilerin neden olduğu submukozal ve subserozal gaz varlığı direkt karın grafisindeki bulgusu pnömatozis intestinalis patognomonik bulgudur. NEK, modifiye Bell kriterlerine göre evrelendirilir. Evre

I'de NEK şüphesi vardır. Klinik bulgular; gastrointestinal bulgular, apne ve ısı düzensizliğidir. Direkt karın grafisinde bağırsak anslarında dilatasyon görülür. Evre II, kesin NEK'tir. Klinik bulgulara karında hassasiyet, trombositopeni, metabolik asidoz eklenir. Direkt grafide, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz görülebilir. Evre III, ilerlemiş NEK'tir. Önceki bulgulara ek olarak hipotansiyon, ağır asidoz, nötropeni, yaygın damar içi pıhtılaşma görülebilir. Perforasyon geliştiğinde direkt grafide pnömoperitoneum izlenir (144).

NEK şüphesinde enteral beslenme kesilir, nazogastrik dekomprese alınır, genel destek tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Perforasyon düşündürülen klinik ve radyolojik bulgular cerrahi girişim endikasyonudur (144). Etkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin önlenmesi (asfiksi, hipotermi, hipovolemi, enfeksiyonlar), dikkatli beslenme uygulamaları (anne sütüyle beslenme, verilen besinin miktarının yavaş artırılması) ve trofik beslenmenin koruyucu etkisi olabilir (144).

Tiroid reseptör alfa geninin intestinal endoderimde ve daha sonra da villus formasyonu sırasında intestinal epitelde eksprese olduğu gösterilmiştir. Farklı gelişim evrelerinde yapılan hayvan deneylerinde reseptör disfonksiyonunda epitel hücrelerinin ve villus yüksekliklerinin azaldığı gösterilmiştir. Tiroid hormon tedavilerinin mukoza fonksiyonlarına etkisinin görülmesi için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır (182).

Tiroid hormon replasman tedavisinin intestinal fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili geniş çalışmalar bulunmamaktadır. Tiroid hormon replasmanı ile parenteral beslenme süresi, tartı alımı ve NEK insidansı fark saptanmamıştır (129).

SEPSİS

Sepsis yenidoğanlarda özellikle pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Pretermeler hem erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) hem de hastane kaynaklı sepsis için risklidirler. Erken başlangıçlı sepsise en sık grup B streptokoklar neden olurken son yıllarda GBS'ye yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanılması gram negatif mikroorganizmaları ön plana çıkarmıştır. Erken başlangıçlı sepsis için maternal risk faktörleri; tedavi edilmemiş genitoüriner sistem enfeksiyonları, intrapartum ateş (>37.5°C), koryoamniyonit ve uzamış membran rüptürüdür (>18 saat). Yenidoğana ait risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyettir (157).

De Felice ve ark. histolojik olarak kanıtlı koryoamniyonitin prematüritenin geçici hipotiroksinemisi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 155 ÇDDA preterm yenidoğanın postnatal 4.gün ve postkonsepsiyonel 40. haftada T4 ve TSH düzeyleri değerlendirildiğinde, koryoamniyonit pozitif bebeklerde 4.günde T4 düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmış, diğer değerlerde bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu durumun oluşumunda fetal sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun rolü olduğunu sonucuna varmışlardır (183).

İmmatür bağışıklık sistemi nedeniyle enfeksiyona açık olan preterm doğumdan hemen sonra enfeksiyon için taranmalı ve gerektiğinde kültür sonuçları çıkana kadar amprik antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Erken başlangıçlı sepsis belirtileri doğumdan sonra ilk 24 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı en sık görülen belirtidir. Kesin tanı pozitif kan kültürüdür. Kültürleri negatif olan buna rağmen uzun süreli (>5 gün) amprik antibiyotik alan preterm bebeklerde NEK ve ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kan kültürlerinin teknik nedenlerden dolayı negatif gelebildiği de bilinmektedir. Bu nedenle sepsis tanısını destekleyecek diğer laboratuvar yöntemleri araştırılmaya devam etmektedir. Lökositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, CRP yüksekliği, metabolik asidoz, PT, PTT uzunluğu sepsisi düşündürülen bulgulardır.

Geç başlangıçlı neonatal sepsis YDYBÜ'lerdeki preterm için doğumdan genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı (<750g), invaziv girişimler, uzamış mekanik ventilasyon, umbilikal ve santral venöz kateterler, enteral beslenmenin gecikmesi, parenteral beslenme ve lipid tedavileri, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, PDA, BPD, NEK, hastanede kalma süresinin uzamasıdır. Geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Pnömoni ve menenjit diğer önemli enfeksiyonlardır. Neonatal menenjit nozokomiyal sepsisin mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli komplikasyonudur. Nöromotor ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, işitme kaybı riski yüksektir. Hidrosefali gelişebilir.

HİPERBİLİRUBİNEMİ

Pretermelerde sıklıkla indirekt hiperbilirubinemi görülür. Fizyolojik düzeylerdeki bilirubin yenidoğana olumsuz etkisinin olmadığı bilinmektedir, ancak; bilirubin düzeyi izlemi, yenidoğanı yüksek bilirubin düzeylerinin nörotoksik etkilerinden korumak için önemlidir.

Yenidoğanda eritrosit volümü yüksek, yaşam süresi daha kısadır ve inefektif eritropoez artmıştır. Bu nedenle bilirubin üretimi daha fazladır. Bilirubinin konjugasyonu,

ligandin düzeyi, üridin difosfoglukuronil transferaz enzim aktivitesi az olduğundan sınırlıdır. İntestinal motilitenin az olması, beta glukuronidaz aktivitesi, özellikle de enteral beslenmenin gecikmesiyle intestinal floranın oluşmaması enterohepatik dolaşımın artmasına neden olur. Bütün bu etkenler pretermelerde daha belirgindir; bu nedenle indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ve nörotoksisite riski yüksektir. Asfiksi, sepsis, asidoz, hiperkarbi, hiperozmolalite, hipertansiyon kan beyin bariyerini bozarak; hipoalbuminemi, albumin için yarışan ilaç kullanımı bilirubinin serbest kalmasına neden olarak nörotoksisite riskini artırır. Pretermelerde fototerapi ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri daha düşüktür; gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre farklı belirlenmiştir. Bunun yanında ilk günlerde veya daha geç başlaması, hızlı yükselmesi, uzun sürmesi, direkt hiperbilirubinemi patolojik nedenleri akla getirmelidir. Hiperbilirubinemi kanama, sepsis veya NEK gibi diğer hastalıkların habercisi olabilir.

Yüksek düzeylerde serbest konjuge olmayan bilirubin özellikle bazal gangliyonlarda olmak üzere beyinde birikir ve çöker. Doğumdan sonra ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri akut bilirubin ensefalopatisi olarak tanımlanır. İlk günlerde letarji, hipotoni daha sonra irritabilite, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş ve konvülsiyonlar görülür. Bunu retrokollis ve opistotonus izler. Bilirubinin kronik ve kalıcı sekelleri için kronik bilirubin ensefalopatisi veya kernikterus terimi kullanılır. Ekstrapramidal bulgular, işitme sorunları, bakış anomalileri, nöromotor retardasyon görülür.

Nörogelişimsel prognoz için bilirubinin en yüksek düzeyi ve yüksek kaldığı sürenin önemli olduğu öne sürülmüştür. Bu bebeklerde daha önceki yıllarda güvenilir olduğu düşünülen bilirubin düzeylerinde kernikterus, nöromotor retardasyon, serebral palsy bildirilmiştir. Tedavide total serum bilirubin düzeyi temel alınmaktadır. Ancak pretermelerde serbest (albumine bağlı olmayan) bilirubin, bilirubin toksisitesini öngörmeye daha güvenilir parametredir, bu nedenle bilirubin albumin oranının kullanılmasını önerilmektedir (184).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde 01 Ocak 2006 – 31 Aralık 2009 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş, gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan (üst sınır: 33 6/7 GH) preterm yenidoğanlar çalışma grubunu oluşturdu. Bebeklerin prenatal, natal, postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Yatış kayıtlarından alınan bilgilere göre gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 666 yenidoğanın yatışı olduğu saptandı. Hastanemiz kayıtlarında tiroid fonksiyonlarının hiç değerlendirilmediği saptanan 129 bebek, tiroid fonksiyonları değerlendirilemeden ölen 69 bebek, dosya bilgilerine ulaşamayan 37 bebek ve tiroid fonksiyonları değerlendirilemeden başka ünitelere sevk edilen 3 bebek çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 428 bebeğin dosyalarından maternal bilgiler (tiroid hastalığı, ilaç ve sigara kullanımı), prenatal bilgiler (yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik, antenatal steroid tedavisi, fetal distres), doğum bilgileri (gestasyon yaşı, tartı, boy, baş çevresi, doğum şekli, APGAR skoru, kordon pH ve baz açığı değeri, resüsitasyon gereksinimi), neonatal dönem bilgileri (solunum desteği, surfaktan kullanımı, BPD, postnatal steroid kullanımı, dopamin kullanımı, parenteral beslenme günü, eser element desteği, enteral beslenme bilgileri, İVK, operasyon/girişim durumu, kateter kullanımı, kontrastlı görüntüleme, sepsis, NEK, hiperbilirubinemi ve PDA) oluşturulmuş formlara aktarıldı (Bkz. EK-1).

Prenatal, natal ve postnatal veriler şu şekilde tanımlanmış ve gruplandırılmıştır:

Gestasyon haftası: Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen hafta

SGA/AGA/LGA: Lubchenco eğrisi kullanılarak gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları 10.persantilin altında kalan bebekler SGA, 10-90. persantiller arasında olan bebekler AGA ve 90.persantilin altında kalanlar LGA olarak kabul edildi (185).

Uzamış membran rüptürü: Amniyotik membranların doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce yırtılması olarak tanımlandı.

Maternal tiroid hastalığı: Bu veri sadece tiroid hastalığı olup olmadığı şeklinde gruplanmıştır. Bu veri tiroid hastalığının tipi, annenin ilaç tedavisi alıp almadığı, doğum

sırasındaki tiroid değerleri, antikor varlığı gibi durumları ve hastalığın gebelik öncesi ya da gestasyonel başlangıçlı olup olmadığı bilgilerini içermemektedir.

Maternal ilaç kullanımı: Gebelikte rutin yapılan vitamin ve demir desteği dışındaki tüm ilaçlar dahil edilmiştir.

Antenatal steroid: Doğumdan önce anneye betametazon tedavisi uygulanmış olmasıdır.

APGAR skorlaması: Bebeğin görünümü, nabızı, refleks yanıtı, tonusu ve solunumu değerlendirildi. Her parametre için 0, 1 veya 2 puan verildi. APGAR 1.dk skoru <5 ve ≥ 5 olarak; APGAR 5.dk skoru <7 ve ≥ 7 olarak gruplandırıldı.

Resusitasyon: Postnatal dönemde pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), endotrakeal entubasyon (ETT) ve kardiyak masaj/ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.

Mekanik ventilasyon: Uygulanıp uygulanmadığı ve uygulanan bebeklerde ne kadar sürdüğü (gün olarak) kaydedilmiştir.

BPD: Oksijen gereksiniminin en az 28 günlükken var olmasıdır. Gestasyonel yaşı 32 haftanın altında olanlarda bu sürenin 36. postkonsepsiyonel hafta olarak da değerlendirilmesi gerekir. BPD, postkonsepsiyonel 36 haftada veya taburcu olurken oda havası soluyanlarda hafif, oksijen gereksinimi $<30\%$ olanlarda orta, oksijen gereksinimi $>30\%$ ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi olanlarda ağır olarak sınıflandırıldı (171).

Postnatal steroid: BPD nedeniyle bebeklere verilen sistemik deksametazon veya inhale budesonid tedavisidir. Her iki tedaviyi de alanlar sistemik tedavi grubuna dahil edildi.

Dopamin: Bebeklerde dopamin kullanılıp kullanılmadığı, kullanım varsa tiroid tetkiki sırasında ya da öncesinde alıp almadığı şeklinde gruplanmıştır.

İyot maruziyeti: İyot içeren antiseptiklerin kullanımına bağlı olan iyot yüklenmesini değerlendirmek için hastalar standart ve artmış olarak iki gruba ayrıldı. Standart iyot maruziyeti grubuna en fazla iki kez umbilikal kateter takılmış, periferik kateter girişimi ve operasyon öyküsü olmayan hastalar dahil edilirken; artmış iyot maruziyeti grubuna >2 kateter girişimi veya umbilikal katetere ek olarak periferik kateter öyküsü veya operasyon öyküsü olanlar dahil edildi.

NEK: Modifiye Bell sınıflamasına göre evrelendi. NEK olmaması, evre 1, evre 2 ve üzeri şeklinde üç gruba ayrıldı.

İVK: Bebeklerin tümüne, doğumdan sonra ilk bir haftada, eğitim almış Neonatoloji öğretim görevlisi, Çocuk Nöroloji uzmanı veya Radyoloji uzmanı tarafından kraniyal USG yapıldı. Ultrasonografi bulgularına dayanarak yapılan evrelemede evre 1 kanama germinal matrikste sınırlıdır. Evre 2 ventrikül içine kanama, evre 3 lateral ventrikülün genişlemesine neden olan kanama, evre 4 parankim içine kanamadır (144).

PDA: Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografi ile değerlendirilerek veya durumu transport için uygun olmayan bebeklerde klinik bulgular ile tanı konulan bebekler içinde sadece tedavi edilenler (indometazin ve/veya ibuprofen ile) PDA “var” grubuna alındı.

Sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde kültürlerinde üreme olanlar kanıtlı, olmayan ancak aksi kanıtlanamayanlar klinik sepsis olarak tanımlandı

Hastalar gestasyon haftalarına göre; 32 – 33 6/7 GH arası, 28 – 31 6/7 GH ve <28 GH olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu grup prenatal, natal ve postnatal veriler açısından karşılaştırıldı. Prenatal, natal ve postnatal veriler aşağıda tanımlanmıştır.

Bebeklerin tiroid fonksiyonları, sT4 ve TSH değerleri ile değerlendirildi. Ünitimizde bebeklerden düz tüpe alınan kanlardan İTF Merkez Biyokimya Laboratuvarı’nda çalışılmış olan sT4 ve TSH değerleri hastane verilerinden tarihleri ile hasta formuna kaydedildi. Tiroid fonksiyonları bebeğin postnatal yaşı ve gestasyon haftasına uygun olarak Adams ve ark. tarafından pretermiler için belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirildi (**Tablo 3.1**). Postkonsepsiyonel yaşı itibariyle terme ulaşan bebeklerde ünitimizde ve/veya ayaktan kontrollerinde alınan sT4 ve TSH değerleri de kaydedildi. Kaydedilen değerler, hastanın düzeltilmiş yaşına uygun olarak İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı referans aralıklarına göre değerlendirildi (**Tablo 3.2**).

Tablo 3.1. Pretermler için tiroid fonksiyonlarının referans aralıkları (121)

Gestasyon haftası	sT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
25 – 27	7.7 – 28.3	0.2 – 30.3
28 – 30	7.7 – 43.8	0.2 – 20.6
31 – 33	12.9 – 48.9	0.7 – 27.9
34 – 36	15.4 – 56.6	1.2 – 21.6

**Tablo 3.2. Tiroid fonksiyonları referans aralıkları
(İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı)**

Düzeltilmiş yaş	sT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
4 – 30 gün	10.6 – 39.8	0.43 – 16.1
2 – 12 ay	6.2 – 30.1	0.62 – 8.05
2 – 6 yaş	11.0 – 22.5	0.54 – 4.53

Belirtilen referans aralıkları kullanılarak sT4 ve TSH için standart sapma değerleri hesaplandı. Hesaplanan standart sapma (SD) değerlerine göre sT4 için; -2SD'nin altındaki değerler **düşük**, -2SD ve -1SD arası **alt sınırdaki**, -1SD – ortalama arası **alt normal**, ortalama ve 2SD arası **üst normal**, 2SD üzeri değerler **yüksek** olarak kabul edildi. TSH için; -2SD'nin altındaki değerler **düşük**; -2SD – ortalama arası **alt normal**, ortalama ile 2SD arası **üst normal**, 2SD üzeri değerler **yüksek** olarak kabul edildi.

Bir bebekten farklı zamanlarda alınan her bir tiroid fonksiyonu (sT4 ve TSH) “değerlendirme” olarak tanımlandı. Terme ulaşmadan alınmış ilk tiroid fonksiyonu **değerlendirme 1** olarak kabul edildi. Terme ulaşmadan alınmış izleyen ilk iki tetkik sırasıyla **değerlendirme 2** ve **değerlendirme 3** olarak kabul edildi. Terme ulaşmadan üç defadan fazla

tetkik yapılmış bebeklerde birbirine yakın tarihli (<7 gün) tetkikler çalışmaya alınmadı. Terme ulaştıktan sonra düzeltilmiş ilk iki ayda alınan tetkik **değerlendirme 4** ve postnatal iki ay sonrası alınan tetkikler **değerlendirme 5 ve 6** olarak kabul edildi. Her bir değerlendirme için tanımlanan gruplar arasında; postnatal gün, postkonsepsiyonel hafta veya düzeltilmiş yaş, sT4 ve TSH ortalamaları, sT4 ve TSH grupları ve levotiroksin tedavisi alma durumları karşılaştırıldı.

Hastalarda tiroid disfonksiyonu sT4 ve TSH değerlerine göre değerlendirildi. sT4 <-2SD iken TSH'nın ortalamasının altında olması **hipotiroksinemi**, sT4 <-2SD iken TSH'nın >2SD olması **hipotiroidi** olarak tanımlandı. sT4 yüksekliği **hipertiroidi**, sT4 normalken TSH yüksekliği **subklinik hipotiroidi** olarak tanımlandı (22).

Bebeklerin üniteden taburculuk sonrası Yenidoğan Poliklinik izlemleri değerlendirilmiştir. Yenidoğan poliklinik izlemi olma durumu **en az iki** poliklinik ziyareti olmuş ve izlemi **en az düzeltilmiş 12 aya** kadar devam ettirilmiş olma şeklinde kabul edilmiştir.

Yenidoğan poliklinik izlemi olan çocukların boy ve tartı ölçümleri Yenidoğan Polikliniği izlem dosyalarından tarihleri ile kaydedildi. Boy ölçümlerinin düzeltilmiş yaşa göre Türk çocukları için (15 gün - 60 ay arası) oluşturulan değerler kullanılarak standart sapma skorları hesaplandı (186). Çocukların son poliklinik başvurusundaki vücut kitle indekslerinin ($VKİ = \text{tartı (kg)} / (\text{boy (m)})^2$) Türk çocukları için oluşturulan değerler kullanılarak düzeltilmiş yaşa göre standart sapma skorları hesaplandı (186).

Yenidoğan poliklinik izlem dosyasından hastaların gelişim durumları ile ilgili bilgiler kayda geçirildi. Bir uzmanlık tezi (Yanni D) nedeniyle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bir çocuk gelişim uzmanı tarafından uygulanan ve Yenidoğan poliklinik izlem dosyalarına kaydedilen Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği puanları (kognitif, dil ve motor) hasta bilgi kayıt formuna aktarıldı (157). Gestasyon yaşı 32-336/7 hafta grubuna ait yapılmış Bayley sonucu olmadığı için grup ikiye ayrıldı.

Bebeklerin taburculuk sonrasında hastanemizde yapılmış MSS görüntülemeleri (kraniyal ultrasonografi veya manyetik rezonans) hastanemiz bilgisayar veri tabanından formlara aktarıldı. Kanama sekeli, PVL, hidrosefali ciddi bozukluk olarak, myelinizasyon gecikmesi, subaraknoid aralıkta minimal genişleme gibi durumlar hafif bozukluk olarak kabul edildi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde yatışı sırasında levotiroksin tedavi başlanan hastalardan tiroid disfonksiyonu nedeniyle izlemine sürdürmüş olanların İTF Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD Polikliniği ve Yenidoğan Poliklinik dosyalarından tedavi kesim durumu ile ilgili bilgiler edinildi.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar SPSS paket programı (*15.0 version, LEAD Technologies Inc, 2006*) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için ANOVA testleri, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı: r) korelasyon testleri kullanıldı. Korelasyonlarda erken dönem tiroid fonksiyonları için değerlendirme 1 tercih edilirken, daha ileri etkiler için değerlendirme 5 tercih edildi. Değerlendirme 6 vaka sayısı az olduğu için tercih edilmedi. Faktörlerin sT4 düzeyine etkileri çok değişkenli regresyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı ≤ 0.05 olarak alındı.

3.2 ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 20.10.2010 tarihinde onaylandı (*Dosya No: 2010/707-199*).

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde 2006 – 2009 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş, gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan preterm yenidoğan sayısı 666 olarak bulundu. Hastanemiz kayıtlarında tiroid fonksiyonlarının hiç değerlendirilmediği saptanan 129 bebek, tiroid fonksiyonları değerlendirilemeden ölen 69 bebek, dosya bilgilerine ulaşılamayan 37 bebek ve tiroid fonksiyonları değerlendirilemeden başka ünitelere sevk edilen 3 bebek çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada 428 bebeğin tiroid fonksiyonları değerlendirildi.

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 428 preterm bebeğin (215 erkek / 213 kız) gestasyon yaşı 23.9 – 33.9 hafta (30.5 ± 2.4); doğum tartısı 496 – 3190 g (1339 ± 496) aralığındaydı. Tüm grupta sezaryen oranı %83.6 saptandı. Bebeklerin 300'ü (%70.1) gestasyon haftasına göre uygun ağırlıklı (AGA), 107'si (%25.0) gestasyon haftasına göre düşük ağırlıklı (SGA) ve 21'i (%4.9) gestasyon haftasına göre yüksek ağırlıklı (LGA) doğmuştu.

Tüm grup gestasyon haftasına göre 32 – 33 6/7 GH, 28-31 6/7 GH ve <28 GH olarak gruplandırıldı. Gestasyon haftası gruplarına göre vakaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı **Tablo 4.1.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1. Gestasyon haftası gruplarına göre vakaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

	Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup	
	<u>Grup 1</u> 32 – 33 6/7	<u>Grup 2</u> 28 – 31 6/7	<u>Grup 3</u> < 28	X ² , p		
Hasta sayısı n(%)	145 (33.9)	204 (47.9)	79 (18.2)		428 (100.0)	
Doğum ağırlığı (g) ort ± SD (median; aralık)	1755 ± 448 (1730; 750-3190)	1231 ± 365 (1220; 566 – 2760)	852 ± 180 (857; 496 - 1240)	p:0.000	1338 ± 495 (1260; 496-3190)	
Doğum boyu (cm) ort ± SD (median; aralık)	41.0 ± 3.1 (41; 32 – 48)	37.5 ± 3.9 (38; 28 – 49)	33.5 ± 2.6 (34; 28 – 39)	p:0.000	38.0 ± 4.3 (38; 28 – 49)	
Doğum BÇ (cm) ort ± SD (median; aralık)	29.7 ± 2.1 (30; 25 – 38)	26.9 ± 2.3 (27; 21 – 33)	24.4 ± 1.6 (24; 21.5 – 29)	p:0.000	27.4 ± 2.8 (27.5; 21 – 38)	
Cinsiyet (K/E)	46 / 33	108 / 96	59 / 86	X²:7.864 p:0.020	213 / 215	
Sezaryen n (%)	115 (79.3)	181 (88.7)	62 (78.5)	X²:7.380 p: 0.025	358 (83.6)	
Gestasyon yaşına göre ağırlık n (%)	AGA SGA LGA	106 (73.1) 26 (17.9) 13 (9.0)	134 (65.7) 62 (30.4) 8 (3.9)	60 (75.9) 19 (24.1) 0 (0.0)	X²15.587 p:0.004	300 (70.1) 107 (25) 21 (4.9)
YÜT n (%)	31 (21.4)	26 (12.7)	18 (23.1)	X²6.228 p:0.044	75 (17.5)	
Çoğul gebelik n (%)	38 (26.2)	54 (26.3)	23 (29.5)	X ² 0.251 p:0.882	115 (26.9)	
Antenatal steroid n (%)	77 (58.8)	128 (74.4)	53 (76.8)	X²10.775 p:0.005	258 (69.4)	
Fetal distress n (%)	58 (46.4)	103 (58.9)	50 (71.4)	X²11.924 p:0.003	211 (57)	

BÇ: baş çevresi; **AGA:** gestasyon yaşına göre uygun ağırlıklı, **SGA:** gestasyon yaşına göre düşük ağırlıklı, **LGA:** gestasyon haftasına göre yüksek ağırlıklı; **YÜT:** yardımcı üreme tekniği

Bilinen maternal hastalıklar değerlendirildiğinde, hipertansif hastalık (preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyon) sıklığı tüm grupta %27.8 oranında mevcuttu. Gestasyon haftalarına göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Maternal diyabet %5.1 bebekte saptandı. Maternal diyabet; grup 1'de %9.0, grup 2'de %3.9, grup 3'te ise %1.3 olarak saptandı, gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p:0.025). Uzamış membran rüptürü/koryoamniyonit sıklığı %17.1 saptanmış olup, grup 3'te sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%33.3; p:0.000). Maternal sigara kullanımı %4 oranında saptandı, gruplar arasında fark yoktu.

Maternal bilinen ilaç kullanımı vakaların %34.6'sında mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İki vakada fetal supraventriküler taşikardi nedeniyle annenin gebelikte amiodaron kullanımı mevcuttur.

Çalışma grubunun anneleri değerlendirildiğinde gebelikte tiroid hastalığı sıklığı %6.5 (n_{gebe}: 397) olarak bulunmuştur. Bu gebelerde tiroid hastalığının tipi, tiroid antikör durumu ve tiroid fonksiyonları bu çalışmada belirlenmemiştir. Maternal tiroid hastalığı ise çoğul gebelerin de etkisiyle %7.2 oranında bulunmuştur, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan bebeklerin doğumdaki klinik ve laboratuvar özellikleri ile postnatal morbiditelerinin gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı **Tablo 4.1.2** ve **Tablo 4.1.3**'te verilmiştir.

Tablo 4.1.2. Doğumdaki klinik ve laboratuvar özellikleri ve bunların gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı

Doğum bilgileri		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		<u>Grup 1</u> 32 – 33 6/7	<u>Grup 2</u> 28 – 31 6/7	<u>Grup 3</u> < 28	X ² , p	
APGAR 1.dk n:389 ort ± SD (median; aralık)		7 ± 2 (8; 1 – 9)	6 ± 2 (7; 0 – 10)	5 ± 2 (5; 0 – 9)	p:0.000	6 ± 2 (7; 0 – 10)
APGAR 1.dk < 5 n(%)		14 (10.2)	26 (14.4)	27 (38.0)	X ² :27.307 p :0.000	67 (17.2)
APGAR 5.dk n:379 ort ± SD (median; aralık)		9 ± 1 (9; 3 – 10)	8 ± 2 (9; 0 – 10)	7 ± 2 (7; 3 – 10)	p:0.000	8 ± 2 (9; 0 – 10)
APGAR 5.dk < 7 n(%)		11 (8.1)	21 (11.8)	23 (35.4)	X ² :28.407 p :0.000	55 (14.5)
Kordon pH n:336 ort ± SD (median; aralık)		7.28 ± 0.10 (7.29; 6.80 –7.46)	7.28 ± 0.12 (7.31; 6.69 –7.54)	7.29 ± 0.12 (7.31; 6.70 –7.45)	p : 0.936	7.29 ± 0.11 (7.30; 6.69-7.54)
Kordon pH n(%)	< 7.10	6 (5.2)	10 (6.3)	3 (5.0)	X ² :0.481 p :0.975	19 (5.7)
	≥ 7.25	90 (77.6)	123 (76.9)	45 (75.0)		258 (76.9)
Kordon BE n:329 ort ± SD (median; aralık)		-3.4 ± -4.2 (-2.7; -18 – 7.6)	-3.9 ± 5.4 (-2.3; -30 – 4.5)	-3.4 ± 5.6 (-2.4; -32 – 4.3)	p : 0.704	-3.7 ± 5.1 (-2.5; -32 – 7.6)
Kordon BE ≤ -10 n(%)		7 (6.0)	17 (11.0)	5 (8.5)	X ² :2.072 p :0.355	29 (8.8)
Resüst. n(%)	Yok	68 (54.8)	71(8.6)	8 (11.1)	X ² :79.529 p :0.000	147 (39.0)
	PBV	37 (29.8)	62 (33.7)	12 (16.4)		111 (28.9)
	ETT	15 (12.1)	46 (25.0)	49 (67.1)		110 (28.6)
	Kardiyak – ilaç	4 (3.2)	5 (2.7)	4 (5.5)		13 (3.4)

Resüst.: Resüsitasyon, PBV:pozitif basınçlı ventilasyon, ETT: endotrakeal entübasyon,

Tablo 4.1.3. Hastaların morbiditelerinin gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı

Morbidite	Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup	
	<u>Grup 1</u> 32 – 33 6/7	<u>Grup 2</u> 28 – 31 6/7	<u>Grup 3</u> < 28	X ² , p		
Mekanik ventilasyon n(%)	54 (37.2)	143 (71.5)	68 (87.2)	X²:66.755 p:0.000	265 (62.6)	
ET (gün) n:195 ort ± SD (median; aralık)	7.7 ± 22.3 (2; 1-120)	6.5 ± 13.8 (2.8; 2-120)	10.6 ± 13.1 (6; 3-71)	p:0.001	8.0 ± 15.2 (3; 1-120)	
Toplam ventilasyon (gün) (ET + CPAP) ort ± SD (median; aralık) n:265	6.0 ± 16.8 (2; 2-120)	8.9 ± 17.5 (3.4; 1-170)	18.2 ± 17.2 (11.8; 7-71)	p:0.000	10.7 ± 17.8 (4; 1-170)	
BPD n(%)	Yok	144 (100.0)	152 (79.6)	29 (40.8)	X²117.268 p:0.000	325 (80.0)
	Hafif-orta	0 (0.0)	38 (19.9)	33 (46.5)		71 (17.5)
	Ağır	0 (0.0)	1 (0.5)	9 (12.9)		10 (2.5)
PN steroid n(%)	Yok	144 (100.0)	161(84.3)	35 (47.9)	X²95.740 p:0.000	340 (83.3)
	İnhale	0 (0.0)	12 (6.3)	12 (16.4)		24 (5.9)
	sistemik	0 (0.0)	18 (9.4)	26 (35.6)		44 (10.8)
Dopamin n(%)	2 (1.4)	17 (8.8)	6 (9.0)	X²8.630 p:0.013	25 (6.2)	
NEK n(%)	Yok	123 (91.8)	143 (77.7)	45 (70.3)	X²22.150 p:0.000	311 (81.4)
	Evre 1	8 (6.0)	38 (20.7)	14 (21.9)		60 (15.7)
	Evre 2+	3 (2.2)	3 (1.6)	5 (7.8)		11 (2.9)
IVK n(%)	Yok	132 (93.6)	104 (54.7)	22 (31.0)	X²108.164 p:0.000	258 (64.2)
	Evre 1-2	9 (6.4)	78 (41.0)	37 (52.1)		124 (30.9)
	Evre 3+	0 (0.0)	21 (11.1)	12 (16.9)		20 (5.0)
PDA n(%)	1 (0.8)	26 (15.6)	21 (30.9)	X²37.734 p:0.000	48 (13.0)	

Çalışmada yer alan tüm bebeklerin %44.7'si surfaktan tedavisi almışlardı. Gestasyon yaşı 32-33 6/7 hafta arası olan bebeklerde surfaktan verilme oranı %13.9 iken, 28 haftanın altında olanların %8.1'ine surfaktan verilmemişti. Beklendiği gibi gestasyon haftalarına göre gruplar arasında surfaktan tedavisi alma açısından anlamlı fark saptandı.

Bebeklerin %62.6'sına yardımcı solunum desteği uygulanmıştı. Bu bebeklerde toplam ventilasyon günü 10.7 ± 17.8 (median 4 gün; aralık: 1-170) olarak saptandı. Vakaların %20'sinde bronkopulmoner displazi tanısı mevcuttu ve bu nedenle %16.7'si inhale ve/veya sistemik steroid tedavisi almıştı. Vakaların %6.2'sine dopamin tedavisi uygulanmıştı. Hiçbir vaka tiroid hormon tetkikleri yapıldığı sırada dopamin almamıştı. Uygulanan tüm dopamin tedavileri tetkik öncesi verilmiş ve kesilmişti. Bebeklerin %18.6'sında nekrotizan enterokolit, %35.9'unda intraventriküler kanama ve %13'ünde medikal tedavi gerektiren patent duktus arteriozus tanısı konmuştu. Gestasyon haftalarına göre gruplar arasında tüm bu özellikler açısından anlamlı fark mevcuttu.

Vakaların %88'i sepsis tanısı almıştı, sepsis tanısı alan bebeklerin %20.6'sında kültür sonuçları pozitif saptandı. Üreme ile kanıtlı sepsis gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerde anlamlı olarak yüksek bulundu.

Artmış iyot maruziyeti %6.1 (n=26) bebekte mevcuttu. Bu bebeklerin gestasyon haftasına göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bebeklerin taburculuk sonrası Yenidoğan Polikliniği izlem oranı %54.2 olarak saptandı. İzlem oranları gestasyon haftası gruplarında sırasıyla %45.1, %55.4 ve %67.1 olarak bulundu ve en yüksek izlem oranı <28 GH grubundaydı, gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p: 0.007).

Son poliklinik ziyaretindeki boy ve tartı ölçümleri ile hesaplanan düzeltilmiş yaşa göre vücut kitle indeksi dağılımı, gestasyon haftası gruplarına göre **Tablo 4.1.4**'te verilmiştir.

Tablo 4.1.4. Son poliklinik ziyaretindeki vücut kitle indekslerinin dağılımı

	Gestasyon yaşına göre gruplar			p	Tüm grup n:233
	32-33 6/7 n:66	28-316/7 n:114	<28 n:53		
Değerlendirme yaşı (yıl) (ort±SD) (aralık)	2.0 ± 0.8 (0.9 – 3.9)	2.2 ± 0.9 (0.6 – 4.7)	2.2 ± 0.9 (1.0 – 4.0)	0.353	2.1 ± 0.9 (0.6 – 4.7)
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) (ort±SD) (median) (aralık)	-0.3 ± 1.3 -0.3 (-3.8 - 2.7)	-0.5 ± 1.2 -0.5 (-3,9 - 2.6)	-0.4 ± 1.5 -0.3 (-4.1 - 3.2)	0.446	-0.4 ± 1.3 -0.5 (-4.1 - 3.2)

Poliklinik izlemleri sırasındaki yaşlara göre boy SDS'leri ve gruplar arası dağılımı **Tablo 4.1.5**'te verilmiştir. İlk iki yaşta gruplar arasında saptanan istatistiksel fark, üç-dört yaşlarda saptanmamıştır.

Tablo 4.1.5. Yaşlara göre boy SDS değerlerinin gestasyon haftalarına göre dağılımı

BOY SDS	Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
	32 – 33 6/7 GH	28 – 31 6/7 GH	< 28 GH	p	
6 ay Boy SDS n:215 (ort±SD), (median; aralık)	-1.42 ± 1.41 (-1.50; -5.40/+1.40)	-2.50 ± 1.30 (-2.50; -5.70/+0,10)	-2.94 ± 1.31 (-3.00; -5.20/-0.50)	0.000	-2.33 ± 1.88 (-2.30; -5.70/+1.40)
1 yaş Boy SDS n:198 (ort±SD), (median; aralık)	-0.83 ± 1.31 (-0.90; -4.60/+2.40)	-1.63 ± 1.12 (-1.60; -4.40/+0.60)	-1.83 ± 1.47 (-2.20; -4.30/-1.70)	0.000	-1.44 ± 1.30 (-1.40; -4.60/+2.40)
2 yaş Boy SDS n:109 (ort±SD), (median; aralık)	-0.25 ± 0.95 (-0.20; -2.50/+1.10)	-1.06 ± 1.16 (-1.00; -4.20/+1.40)	-0.74 ± 1.44 (-0.70; -3.40/+2.00)	0.014	-0.77 ± 1.22 (-0.60; -4.20/+2.00)
3 yaş Boy SDS n:42 (ort±SD), (median; aralık)	-0,18 ± 0.99 (-0.32; -1,60/+1.75)	-0.48 ± 1.05 (-0.40; -2.50 /+1.40)	-0.86 ± 1.38 (-1.00; -2.80/+1.00)	0.466	-0.46 ± 1.09 (-0.45; -2.80/+1.75)
4 yaş Boy SDS n:13 (ort±SD), (median; aralık)	-0.80 ± 0.84 (-0.80; -1.40/-0.20)	-1.00 ± 2.10 (-0.10; -5.00/+0.90)	-0.17 ± 0.60 (-0.10; -0.80/+0.40)	0.799	-0.77 ± 1.69 (-0.20; -5.00/+0.90)

Vakaların gelişimsel değerlendirmeleri için kullanılan Bayley Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği puanları ve gruplar arası dağılımı **Tablo 4.1.6**'da verilmiştir.

Tablo 4.1.6 Bayley gelişimsel değerlendirme puanları ve gruplara göre dağılımı

	Gestasyon yaşına göre gruplar			< 32 GH n:62
	28 – 31 6/7 GH n: 28	< 28 GH n:34	p	
Bayley yaşı (ay) (ort ± SD) (median, aralık)	21.7 ± 6.0 (27; 11.8 – 34.2)	22.6 ± 5.7 (32; 12.3 – 34.0)	0.552	22.1 ± 0.8 (23; 11.8 – 34.2)
Bayley kognitif (ort ± SD) (median, aralık)	95 ± 8 (95; 80 – 110)	87 ± 15 (90; 55 – 115)	0.027	90 ± 13 (93; 55 – 115)
Bayley dil (ort ± SD) (median, aralık)	96 ± 10 (94; 77 – 112)	91 ± 15 (91; 65 – 124)	0.112	93 ± 13 (91; 65 – 124)
Bayley motor (ort ± SD) (median, aralık)	97 ± 12 (97; 73-118)	89 ± 18 (91; 46-124)	0.042	92 ± 15 (97; 46-124)

Hastanemiz bilgisayar veritabanı kayıtlarına göre taburculuk sonrası vakaların 171'ine kranial ultrasonografi yapılmıştı. Bu vakaların 1/3'ünde ultrasonografide patoloji saptanmazken, 13 hastada (%8) ciddi sonografik patoloji saptanmıştı. Manyetik rezonans ile kranial görüntüleme 42 vakada yapılmıştı. Bu vakaların ise %43'ünde önemli patoloji mevcuttu.

4.2 TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 428 preterm yenidoğanın 382'sinin terme ulaşmadan en az bir kez tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir, 46 bebekte ise tiroid tetkikleri postkonsepsiyonel 40 hafta dolduktan sonra bakılmıştır.

Postkonsepsiyonel 40 hafta öncesi bakılan testlerin sırasıyla değerlendirme 1, değerlendirme 2 ve değerlendirme 3 olarak kabul edildiği bu çalışmada, düzeltilmiş 0- 6 ayda bakılan tetkikler değerlendirme 4, düzeltilmiş 6 ay sonrası tetkikler değerlendirme 5 ve 6 olarak gruplanmıştır. Tüm değerlendirmeler düşünüldüğünde tiroid tetkiki en erken postnatal 3.günde yapılmıştır. En son değerlendirme ise 4 yaşında yapılmıştır.

Değerlendirme 1'de sT4 düşüklüğü oranı tüm vakaların %25.7'sini oluşturmaktadır. sT4 düşüklüğü ($<-2SD$) izleyen değerlendirmelerde sırasıyla %46.0, %41.7, %3.0, %0.0 ve %0.0 olarak saptanmıştır. TSH düşüklüğü ($<-2SD$) ise değerlendirmelerde sırasıyla %11.6, %15.4, %21.7, %1.0, %3.7 ve %0.0 olarak bulunmuştur.

Hiçbir değerlendirmede vakalarda sT4 yüksekliği ($>2SD$) saptanmamıştır.

Değerlendirme 1'de gestasyon haftası gruplarına göre sT4 ve TSH ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Değerlendirme 2'de benzer şekilde gruplar arası fark mevcuttur. İlk iki değerlendirmede hem sT4 hem de TSH düzeyleri <28 hafta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gruplar arası sT4 ortalamalarındaki istatistiksel anlamlı fark, değerlendirme 3, 4, 5 ve 6'da bulunmamaktadır.

Her bir değerlendirmenin gestasyon haftası gruplarına göre özellikleri sırasıyla **Tablo 4.2.1, Tablo 4.2.2, Tablo 4.2.3, Tablo 4.2.4, Tablo 4.2.5 ve Tablo 4.2.6**'da verilmiştir.

Tablo 4.2.7'de de ilk üç değerlendirmedeki tiroid disfonksiyonu sıklığı ve gestasyon gruplarına göre dağılımı verilmiştir.

sT4 ve TSH düzeylerine ek olarak idrar iyodu bakılan vakaların hepsinde tetkik öncesi levotiroksin tedavisi başlanmış olduğundan idrar iyodu çalışmada değerlendirilmedi. Postnatal ilk 6 ayda tiroid otoantiklorları hiçbir vakada bakılmamıştır ve ilk 6 ay sonrasında bakılan vakaların hiçbirinde antikor pozitifliği saptanmadı.

Tablo 4.2.1. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (1)

Değerlendirme 1 n: 394		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN gün ort ± SD (median; aralık)		15.9 ± 9.1 (14; 3 - 47)	18.1 ± 11.6 (15; 3 - 67)	22.5 ± 17.4 (16; 6 - 85)	p:0.001	18.3 ± 12.5 (15; 3 - 85)
PK hafta ort ± SD (median; aralık)		35.1 ± 1.4 (35.0; 31.4 - 39.7)	32.8 ± 2.1 (32.6; 29.0 - 39.9)	29.9 ± 2.6 (29.3; 25.7-38.6)	p:0.000	32.9 ± 2.7 (33.1; 25.7-38.6)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		17.7 ± 3.9 (17.2; 8.9 - 32.0)	14.1 ± 3.3 (13.9; 5.1 - 27.1)	12.0 ± 3.1 (11.5; 4.7 - 22.0)	p:0.000	14.8 ± 4.0 (14.5; 4.7 - 32.0)
TSH ort ± SD (median; aralık)		4.3 ± 3.9 (3.1; 0.08 - 23.3)	4.5 ± 13.5 (2.5; 0.07- 158)	2.3 ± 2.4 (1.3; 0.05 – 10.9)	p:0.000	4.0 ± 9.9 (2.5; 0.05- 158)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	25 (21.9)	59 (31.2)	13 (17.6)	X ² : 9.874 p:0.130	97 (25.7)
	-2SD/-1SD	79 (69.3)	118 (62.4)	51 (68.9)		248 (65.8)
	-1SD/Ort	9 (7.9)	12 (6.3)	9 (12.2)		30 (8.02)
	Ort/2SD	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)		2 (0.5)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	18 (15.5)	19 (10.0)	7 (9.5)	X ² : 7.696 p:0.261	44 (11.6)
	-2SD/Ort	91 (78.4)	163 (85.3)	67 (90.5)		321 (84.5)
	Ort/2SD	6 (5.2)	6 (3.2)	0 (0.0)		12 (3.2)
	>2SD	1 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)		3 (0.8)
L-T4 tedavisi başlanan n (%)		0 (0.0)	7 (3.6)	6 (7.7)	X ² : 8.634 p:0.013	13 (3.3)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.2.2. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (2)

Değerlendirme 2 n:204		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN gün ort ± SD (median; aralık)		26.0 ± 12.6 (25; 7 - 74)	33.7 ± 13.7 (32; 10 - 75)	47.5 ± 20.5 (48; 13-109)	p:0.000	36.0 ± 17.4 (32; 7 - 109)
PK hafta ort ± SD (median; aralık)		36.6 ± 1.7 (36.4; 33.4– 43.3)	34.9 ± 2.2 (34.6; 30.4– 40.0)	33.5 ± 3.0 (33.5; 28.9-39.9)	p:0.000	34.8 ± 2.6 (34.9; 28.9-43.3)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		16.0 ± 3.1 (15.7; 9.4 - 24.7)	13.8 ± 4.2 (13.3; 7.0 – 39.5)	13.2 ± 3.2 (13.3; 6.8 - 20.0)	p:0.001	14.1 ± 3.9 (13.7; 6.8 - 39.5)
TSH ort ± SD (median; aralık)		3.7 ± 3.1 (3.6; 0.22 - 13.8)	4.0 ± 7.6 (2.7; 0.04- 77)	2.8 ± 2.4 (2.2; 0.01 – 10.7)	p:0.222	3.6 ± 5.8 (2.5; 0.01- 77)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	10 (26.3)	58 (54.7)	24 (42.9)	X ² : 15.057 p:0.02	92 (46)
	-2SD/-1SD	27 (71.1)	39 (36.8)	30 (53.6)		96 (48)
	-1SD/Ort	1 (2.6)	8 (7.5)	2 (3.6)		11 (5.5)
	Ort/2SD	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.5)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	6 (15.4)	17 (16.0)	8 (14.3)	X ² : 1.533 p:0.957	31 (15.4)
	-2SD/Ort	32 (82.1)	87 (82.1)	47 (83.9)		166 (82.6)
	Ort/2SD	1 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.8)		3 (1.5)
	>2SD	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)		1 (0.5)
L-T4 tedavisine başlanan ve devam edilenler n (%)		0 (0.0)	24 (22.0)	13 (23.0)	X ² : 10.719 p:0.005	37 (18.1)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.2.3. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (3)

Değerlendirme 3 n:84		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN gün ort ± SD (median; aralık)		32.0 ± 1.4 (32; 31 - 33)	46.6 ± 12.7 (45; 27 - 80)	68.3 ± 17.6 (66; 35 - 119)	p:0.000	54.3 ± 18.2 (50; 27 - 119)
PK hafta ort ± SD (median; aralık)		36.9 ± 0.2 (36.9; 36.7 – 37)	36.4 ± 1.8 (36.3; 33.2 –39.9)	36.5 ± 2.5 (36.4; 32.6-44.9)	p:0.949	36.4 ± 2.0 (36.4; 32.6-44.9)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		14.2 ± 0.8 (14.2; 13.6 –14.8)	14.6 ± 2.9 (14.6; 9.2 – 24.1)	15.2 ± 3.4 (15.7; 7.7 - 21.7)	p:0.660	14.8 ± 3.12 (14.6; 7.7 - 24.1)
TSH ort ± SD (median; aralık)		8.2 ± 8.9 (8.2; 1.9 - 14.5)	3.3 ± 3.1 (2.3; 0.02- 12.1)	2.2 ± 2.1 (1.8; 0.01 – 8.14)	p:0,163	3.0 ± 3.0 (2.0; 0.01- 14.5)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	1 (50.0)	23 (45.1)	11 (35.5)	X ² : 1.799 p:0.773	35 (41.7)
	-2SD/-1SD	1 (50.0)	25 (49.0)	16 (51.6)		42 (50.0)
	-1SD/Ort	0 (0.0)	3 (5.9)	4 (12.9)		7 (8.3)
	Ort/2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	0 (0.0)	11 (21.6)	7 (23.3)	X ² : 9.217 p:0.056	18 (21.7)
	-2SD/Ort	1 (50.0)	36 (70.6)	23 (76.7)		60 (72.3)
	Ort/2SD	1 (50.0)	4 (7.8)	0 (0.0)		5 (6.0)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
L-T4 tedavisine başlanan ve devam edilenler n (%)		0 (0.0)	29 (56.9)	12 (38.7)	X ² : 4.496 p:0.106	41 (48.8)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.2.4 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (4)

Değerlendirme 4 n:101		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN ay ort ± SD (median; aralık)		2.54 ± 0.47 (2.60; 1.77– 3.30)	3.00 ± 0.55 (2.88; 2.03- 4.2)	3.85 ± 0.77 (3.62; 2.87– 5.33)	p:0.000	3.04 ± 0.76 (2.93; 1.77 – 5.33)
Düzeltilmiş yaş (ay) ort ± SD (median; aralık)		0.93 ± 0.46 (0.97; 0.03– 1.87)	0.64 ± 0.53 (0.38; 0.03 –1.97)	0.74 ± 0.72 (0.43; 0.03-1.27)	p:0.088	0.75 ± 0.57 (0.62; 0.03-1.97)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		15.4 ± 2.4 (15.6; 9.5 –19.6)	15.3 ± 2.8 (15.1; 9.0 – 24.1)	15.5 ± 5.4 (14.2; 11.0– 38.0)	p:0.978	15.4 ± 3.5 (15.2; 9.0 - 38.0)
TSH ort ± SD (median; aralık)		2.9 ± 1.8 (2.4; 0.5 – 8.24)	3.9 ± 3.0 (3.2; 0.3- 18.6)	3.2 ± 3.2 (2.2; 0.5 – 14.3)	p:0,267	3.4 ± 2.8 (2.7; 0.3- 18.6)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	1 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	X ² : 4.292 p:0.637	3 (3.0)
	-2SD/-1SD	28 (87.5)	36 (83.7)	21 (84.0)		85 (85.0)
	-1SD/Ort	3 (9.4)	5 (11.6)	3 (12.0)		11 (11.0)
	Ort/2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)		1 (1.0)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	X ² : 8.894 p:0.180	1 (1.0)
	-2SD/Ort	33 (100.0)	42 (95.5)	23 (92.0)		98 (96.1)
	Ort/2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)		2 (1.9)
	>2SD	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)		1 (1.0)
L-T4 tedavisine başlanan ve devam edilenler n (%)		0 (0.0)	17 (38.6)	11 (45.8)	X ² : 19.202 p:0.000	28 (27.7)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.3.5 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (5)

Değerlendirme 5 n:108		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN yıl ort ± SD (median; aralık)		0.62 ± 0.42 (0.48; 0.3 - 2.38)	0.59 ± 0.19 (0.54; 0.3 – 1.11)	0.74 ± 0.24 (0.67; 0.43-1.23)	p:0.086	0.63 ± 0.28 (0.54; 0.3-2.38)
Düzeltilmiş yaş (ay) ort ± SD (median; aralık)		6.0 ± 5.1 (4.4; 2.0– 27.5)	4.9 ± 2.3 (4.3; 2.0–11.6)	5.8 ± 2.9 (5.1; 2.1-12)	p:0.282	5.3 ± 3.3 (4.4; 2.0-27.5)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		15.5 ± 2.1 (15.5; 11.4 –19.0)	15.3 ± 2.5 (15.1; 10.0– 22.7)	16.0 ± 2.1 (15.9; 13.4– 21.8)	p:0.519	15.5 ± 2.3 (15.5; 10.0 – 22.7)
TSH ort ± SD (median; aralık)		3.2 ± 2.0 (2.5; 0.2 – 9.6)	4.0 ± 2.8 (4.0; 0.1- 15.8)	3.0 ± 1.3 (3.1; 0.6 – 4.9)	p:0.153	3.6 ± 2.4 (3.3; 0.1- 15.8)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² : 2.298 p:0.681	0 (0.0)
	-2SD/-1SD	2 (7.4)	5 (8.5)	0 (0.0)		7 (6.5)
	-1SD/Ort	23 (85.2)	49 (83.1)	20 (95.2)		92 (86.0)
	Ort/2SD	2 (7.4)	5 (8.5)	1 (4.8)		8 (7.5)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	1 (3.7)	2 (3.4)	1 (4.5)	X ² : 2.854 p:0.827	4 (3.7)
	-2SD/Ort	18 (66.7)	33 (56.9)	16 (72.7)		67 (62.6)
	Ort/2SD	7 (25.9)	20 (34.5)	5 (22.7)		32 (29.9)
	>2SD	1 (3.7)	3 (5.2)	0 (0.0)		4 (3.7)
L-T4 tedavisine başlanan ve devam edilenler n (%)		0 (0.0)	19 (32.2)	10 (45.5)	X ² : 14.468 p:0.001	29 (26.9)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.2.6 Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (6)

Değerlendirme 6 n:50		Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
		32 – 33 6/7	28 – 31 6/7	< 28	X ² , p	
PN yıl ort ± SD (median; aralık)		1.83 ± 1.02 (1.50; 0.45– 3.85)	1.76 ± 0.82 (1.72; 0.52- 4.00)	1.43 ±0.43 (1.51; 0.71– 2.01)	p:0.502	1.71 ± 0.81 (1.52; 0.45 – 4.00)
Düzeltilmiş yaş (ay) ort ± SD (median; aralık)		19.9 ± 12.1 (15.0; 3.7–43.7)	19.1 ± 9.9 (19; 4.7 –46.1)	14.5 ± 5.1 (15.8; 5.7-20.8)	p:0.405	18.4 ± 9.7 (15.9; 3.7-46.1)
sT4 ort ± SD (median; aralık)		17.2 ± 1.5 (17.0; 14.7 –19.5)	16.7 ± 2.1 (17.1; 11.8– 20.1)	17.0 ± 2.7 (16.6; 13.0– 21.2)	p:0.740	16.9 ± 2.1 (17.0; 11.8 – 21.2)
TSH ort ± SD (median; aralık)		3.5 ± 1.7 (3.2; 1.7 – 7.6)	3.7 ± 2.1 (3.6; 0.8- 8.1)	2.8 ± 1.4 (2.6; 1.3 – 5.5)	p:0.438	3.5 ± 1.9 (3.2; 0.8- 8.1)
sT4'e göre gruplar n (%)	< -2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² : 1.650 p:0.800	0 (0.0)
	-2SD/-1SD	0 (0.0)	4 (13.3)	1 (11.1)		5 (10.0)
	-1SD/Ort	5 (45.5)	12 (40.0)	4 (44.4)		21 (42.0)
	Ort/2SD	6 (54.5)	14 (46.7)	4 (44.4)		24 (46.0)
	>2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
TSH'ye göre gruplar n (%)	< -2SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² : 5.941 p:0.204	0 (0.0)
	-2SD/Ort	3 (27.3)	14 (46.7)	4 (44.4)		21 (42.0)
	Ort/2SD	8 (72.7)	10 (33.3)	4 (44.4)		22 (44.0)
	>2SD	0 (0.0)	6 (20.0)	1 (11.1)		7 (14.0)
L-T4 tedavisine başlanan ve devam edilenler n (%)		0 (0.0)	6 (20.0)	3 (33.3)	X ² : 3.930 p:0.140	9 (18.0)

PK: postkonsepsiyonel, PN: postnatal, sT4: serbest tiroksin, TSH:tiroid uyarıcı hormon, L-T4: levotiroksin

Tablo 4.2.7. Tedavi almayan hastaların sT4 ve TSH değerleri

		32-33 6/7GH	28-31 6/7 GH	<28 GH	p
Değerlendirme 1 n: 394	sT4 ort±SD (aralık)	17.7 ± 3.9 (8.9 - 32.0)	14.1 ± 3.3 (5.1 - 27.1)	12.0 ± 3.1 (4.7 - 22.0)	0.000
	TSH ort±SD (aralık)	4.3 ± 3.9 (0.1 - 23.3)	4.5 ± 13.5 (0.1- 158.0)	2.3 ± 2.4 (0.1 – 10.9)	0,000
Değerlendirme 2 n: 164	sT4 ort±SD (aralık)	15.9 ± 3.1 (9.4 – 24.7)	14.4 ± 3.1 (7.0 – 25.8)	13.6 ± 3.1 (9.1 – 20.0)	0.002
	TSH ort±SD (aralık)	3.7 ± 3.0 (0.2 - 13.8)	3.4 ± 2.5 (0.1 - 10.2)	3.2 ± 2.5 (0.1 - 10.7)	0.459
Değerlendirme 3 n: 43	sT4 ort±SD (aralık)	14.2 ± 0.8 (13.6 – 14.8)	14.7 ± 2.6 (11.4 – 21.8)	15.6 ± 2.5 (12.1 – 21.7)	0.453
	TSH ort±SD (aralık)	8.2 ± 8.9 (1.9 – 14.5)	4.3 ± 2.7 (1.6 – 12.1)	3.0 ± 2.3 (0.1 – 8.1)	0.206
Değerlendirme 4 n: 71	sT4 ort±SD (aralık)	15.4 ± 2.4 (9.52 – 19.6)	14.6 ± 1.9 (9.0 – 16.99)	13.9 ± 2.2 (11.5 – 18.7)	0.098
	TSH ort±SD (aralık)	2.8 ± 1.7 (0.5 – 8.2)	4.1 ± 3.4 (1.2 – 18.6)	2.7 ± 1.6 (0.5 – 6.1)	0.089
Değerlendirme 5 n: 79	sT4 ort±SD (aralık)	15.5 ± 2.1 (11.4 - 19.0)	15.5 ± 2.6 (10.1 – 22.7)	16.3 ± 2.5 (13.5 – 21.8)	0.388
	TSH ort±SD (aralık)	3.2 ± 2.0 (0.2 – 9.6)	4.3 ± 2.9 (1.2 – 15.8)	3.2 ± 1.3 (0.6 - 4.8)	0.848
Değerlendirme 6 n: 41	sT4 ort±SD (aralık)	17.2 ± 1.5 (14.7 – 19.5)	16.8 ± 1.9 (11.8 – 19.6)	18.0 ± 2.7 (14.0 – 21.0)	0.962
	TSH ort±SD (aralık)	3.5 ± 1.7 (1.7 – 7.6)	4.1 ± 2.1 (1.1 – 8.1)	2.8 ± 1.5 (1.3 – 5.5)	0.079

Tablo 4.2.8. Tiroid disfonksiyonu sıklığı ve gestasyon gruplarına göre dağılımı

		Gestasyon haftasına göre gruplar			X ² , p	Tüm grup
		32 – 33 6/7 GH	28 – 31 6/7	<28 GH		
Değerlendirme 1 n(%)	Normal	89 (78.1)	128 (68.8)	59 (81.9)	X ² :6.333 p : 0.176	276 (64.2)
	Hipotiroksinemi	24 (21.1)	56 (30.1)	13 (18.1)		93 (25)
	Hipotiroidi	1 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)		3 (0.8)
Değerlendirme 2 n(%)	Normal	28 (73.7)	48 (45.7)	32 (57.1)	X ² :9.636 p : 0.047	108 (54.3)
	Hipotiroksinemi	10 (26.3)	56 (53.3)	24 (42.9)		90 (45.2)
	Hipotiroidi	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)		1 (0.5)
Değerlendirme 3 n(%)	Normal	1 (50.0)	28 (54.9)	19 (63.3)	X ² :0.602 p : 0.740	48 (57.8)
	Hipotiroksinemi	1 (50.0)	23 (45.1)	11 (36.7)		35 (42.2)
	Hipotiroidi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)

Hipotiroidi saptanan 3 bebekten hiçbirinde maternal tiroid hastalığı öyküsü mevcut değildir.

Tiroid fonksiyonları değerlendirilen bebeklerden toplam 51 bebeğe levotiroksin tedavisi başlamıştır. Bu bebeklerin izlemi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde sürdürülenlerden 23 tanesinin tedavisi kesilmiştir. Tiroid hormon tedavisi ile ilgili bilgiler **Tablo 4.2.9**'de sunulmuştur.

Tablo 4.2.9 Tiroid hormonu tedavisi

	Gestasyon yaşına göre gruplar				Tüm grup
	32 – 33 6/7 GH	28 – 31 6/7 GH	< 28 GH	p	
Tiroid ilk değerlendirme zamanı (postnatal gün) n:382	15.9 ± 9.1 (14.5, 3 - 47)	18.1 ± 11.6 (14; 3 - 67)	22.5 ± 17.4 (16.5; 6 - 85)	p0.002	18.4 ± 12.4 (15; 3 - 85)
Tedavi alma n(%)	0 (0.0)	35 (17.2)	16 (20.3)	X²30.186 p0.000	51 (11.9)
Tedavi başlama zamanı (postnatal gün) n:51	-	31.5 ± 13.0 (28.0; 13 - 82)	46.2 ± 26.3 (42.5; 17 – 110)	p0.01	36.1 ± 19.2 (31; 13 – 110)
Tedavisi kesilen bebeklerde tedavi süresi (yıl) n:23	-	1.59 ± 1.20 (1.80; 0.04-4.29)	1.74 ± 1.10 (1.81; 0.1-3.74)	p0.792	1.64 ± 1.15 (1.81; 0.04 - 4.29)
Tedavi kesim zamanı (postnatal yıl)	-	1.7 ± 1.2 (1.8; 0.1-4.4)	1.9 ± 1.2 (1.9; 0.1-4.1)	p0.745	1.7 ± 1.2 (1.9; 0.1-4.4)

4.3 TİROİD FONKSİYONLARINI ETKİLEYEN DURUMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gestasyon yaşına göre ağırlık gruplarının (AGA, SGA, LGA); sT4 düzey ortalamaları karşılaştırılmış (**Tablo 4.3.1**) ve bu gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı grupların TSH ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.3.1 Gestasyon yaşına göre ağırlık gruplarının sT4 ortalamaları

		Gestasyon yaşına göre ağırlık grupları			p
		AGA	SGA	LGA	
< 28 GH	sT4	12.2±3.1 (n:58)	11.6±2.9 (n:17)	-	0.528
28 – 31 6/7 GH	ort±SD	14.4±3.2 (n:126)	12.9±3.3 (n:58)	16.5±2.9 (n:8)	0.001
32 – 33 6/7 GH	(n)	18.1±3.8 (n:82)	15.6±2.4 (n:21)	18.2±5.4 (n:12)	0.018
Tüm grup		15.1±4.0 (n:266)	13.3±3.3 (n:96)	17.5±4.5 (n:20)	0.000

Antenatal steroid tedavisi alan ve almayan hastaların ilk değerlendirmedeki sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında 28 GH altında doğanlarda antenatal steroid alanlarda sT4 düzeyi ortalaması yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.3.2 Antenatal steroid tedavisi ve sT4 düzeyleri

		Antenatal steroid kullanımı		p
		Var	Yok	
< 28 GH	sT4	12.1±2.9 (49)	10.9±2.8 (16)	0.177
28 – 31 6/7 GH	ort±SD	14.1±3.1 (122)	14.3±3.6 (42)	0.713
32 – 33 6/7 GH	(n)	17.5±3.5 (60)	17.7±3.9 (41)	0.682
Tüm grup		14.5±0.2 (231)	15.2±0.4 (99)	0.162

Maternal hipertansif hastalık olan ve olmayan gruplar arasında ilk değerlendirmede sT4 ve TSH ortalamaları arasında fark saptanmadı.

Maternal amiodaron kullanımını olan iki vaka irdelendiğinde; bu vakalardan birinde (32/7 GH'de 2150 g doğan kız bebek, SVT'ye bağlı hidrops fetalis) herhangi bir tiroid disfonksiyonu görülmezken; diğerine (28/5/7 GH'de 1560 g doğan erkek bebek, SVT'ye bağlı hidrops fetalis) postnatal 13.günde hipotiroksinemi nedeniyle levotiroksin başlanması gerekmiştir.

Maternal tiroid hastalığı olan ve olmayan bebekler sT4 ve TSH ortalamaları açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (**Tablo 4.3.3**).

Tablo 4.3.3 Maternal tiroid hastalığına göre grupların sT4 ve TSH düzeyleri

Tetkik zamanı (postnatal gün) ort ± SD, median	Tetkikler	Maternal tiroid hastalığı		p
		Var n:31	Yok n:397	
18.3 ± 12.5	sT4 (ort±SD)	14.67±3.84	15.60±5.50	0.374
	TSH (ort±SD)	4.04±10.20	3.13±2.80	0.632

Maternal ilaçlar değerlendirildiğinde 2 vakada maternal PTU kullanımı, 5 vakada maternal L-T4 kullanımı olduğu görülmektedir. PTU kullanan anne bebeklerinin ilk değerlendirmede sT4 ortalamasının diğer bebeklere göre daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.3.4 İyot maruziyeti durumuna göre sT4 ve TSH düzeyleri

Değerlendirme zamanı (postnatal gün) ort±SD (aralık)	sT4			TSH		
	Standart iyot n:188	Artmış iyot n:12	p	Standart iyot n:188	Artmış iyot n:12	p
36.0±17.4 (7-109)	14.1±3.9	13.4±1.1	0.563	3.6±0.4	3.5±3.7	0.994

Artmış iyot maruziyeti ile standart iyot maruziyeti grupları arasında sT4 ve TSH ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 4.3.4**).

Dopamin alan ve almayan bebeklerin, sT4 ve TSH ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Postnatal sistemik steroid tedavisi alan grupta değerlendirme 4 ve 5'te sT4 ortalaması 15.1±2.5 ve 15.5±2.1 pmol/L saptanmış, hiç steroid almayan grupta bu değerler sırasıyla 15.2±3.8 ve 15.4±3.2 pmol/L olarak bulunmuştur; iki grup arasında fark yoktur (sırasıyla p=0.884 ve p=0.875). Aynı değerlendirmelerde TSH ortalamaları açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır. Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta da postnatal steroid alan ve almayan gruplar arasında değerlendirme 4 ve 5'te sT4 ve TSH ortalamaları arasında fark saptanmamıştır.

İlk değerlendirmede hipotiroksinemisi olan preterm yenidoğanların entübe olarak izlendiği gün ortalaması 8.9±12.5 gün iken, tiroid fonksiyonları normal grupta ortalama 6.6±9.6 gündür; bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.78).

İlk değerlendirmede tiroid fonksiyonları normal olan grupta orta-hafif BPD sıklığı %18.1, ağır BPD sıklığı %2.3 saptanırken, hipotiroksinemik grupta bu oranlar sırasıyla %17.6 ve %4.4 olarak bulunmuştur (p=0.218).

İlk değerlendirmede hipotiroksinemik olan preterm yenidoğanlarda tedavi gerektiren PDA sıklığı %14.7 saptanmıştır. Bu sıklık tüm grupta %13.0' dır. Hipotiroidisi saptanan üç bebekten hiçbirinde tedavi gerektiren PDA görülmemiştir.

4.4 KORELASYONLAR

Tüm grupta gestasyon haftası ($r= 0.513$, $p=0.000$), doğum tartısı ($r=0.502$, $p=0.000$), APGAR 1.dk ($r=0.246$, $p=0.000$) ve 5.dk ($r=0.247$, $p=0.000$) ile değerlendirme 1 sT4 düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır. Kordon pH ve BE ile sT4 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo 4.4.1**).

Tüm grupta mekanik ventilasyon günü ($r=-0.322$, $p=0.000$) ve tam parenteral beslenme günü ($r=-0.423$, $p=0.000$) ile değerlendirme sT4 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (**Tablo 4.4.1**).

Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sadece kordon BE ile değerlendirme 1'de sT4 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.290$, $p=0.029$). Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta gestasyon haftası, doğum tartısı, APGAR skorları, mekanik ventilasyon günü ve tam parenteral beslenme günleri ile tiroid hormonları arasında ilişki saptanmadı (**Tablo 4.4.2**).

Tablo 4.4.1 Tüm grupta sT4 ve TSH değerlerinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin araştırılması

Değişken	Değerlendirme 1				Değerlendirme 5			
	sT4		TSH		sT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p	r	P
GH	0.513	0.000	0.030	0.565	-0.067	0.495	0.061	0.532
Doğum tartısı	0.502	0.000	0.012	0.813	-0.046	0.638	-0.169	0.081
APGAR 1.dk	0.246	0.000	0.026	0.634	-0.032	0.754	-0.179	0.079
APGAR 5.dk	0.247	0.000	0.014	0.795	-0.088	0.401	-0.174	0.095
Kordon pH	0.017	0.769	0.026	0.655	0.121	0.287	-0.082	0.471
Kordon BE	0.037	0.529	0.046	0.438	0.068	0.562	-0.097	0.405
MV gün	-0.322	0.000	-0.041	0.435	-0.066	0.514	0.032	0.752
TPN süresi	-0.423	0.000	-0.032	0.548	0.060	0.559	-0.010	0.921

Tablo 4.4.2 Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sT4 ve TSH değerlerinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin araştırılması

Değişken	Değerlendirme 1				Değerlendirme 5			
	sT4		TSH		sT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p	r	P
GH	0.073	0.553	0.026	0.829	0.012	0.960	-0.179	0.425
Doğum tartısı	0.163	0.163	0.019	0.871	-0.103	0.657	0.049	0.830
APGAR 1.dk	-0.079	0.524	-0.115	0.357	0.115	0.650	0.148	0.544
APGAR 5.dk	-0.109	0.404	-0.061	0.645	0.217	0.419	0.005	0.985
Kordon pH	-0.212	0.111	-0.044	0.744	-0.400	0.197	-0.374	0.208
Kordon BE	-0.290	0.029	-0.107	0.427	-0.223	0.485	-0.413	0.161
MV gün	-0.092	0.466	-0.066	0.604	0.293	0.239	0.120	0.625
TPN süresi	-0.076	0.545	-0.076	0.546	-0.203	0.435	-0.003	0.991

Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sadece kordon BE ile değerlendirme 1’de sT4 düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.290$, $p=0.029$). Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta gestasyon haftası, doğum tartısı, APGAR skorları, mekanik ventilasyon günü ve tam parenteral beslenme günleri ile tiroid hormonları arasında ilişki saptanmamıştır.

Tüm grupta 6 ay boy SDS ($r=0.232$, $p=0.001$) ve 1 yaş boy SDS ($r=0.248$, $p=0.001$) ile değerlendirme sT4 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır. Bayley dil puanı ($r=-0.469$, $p=0.028$) ile değerlendirme 5 sT4 değeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta değerlendirme 1’de TSH düzeyi ile bayley kognitif puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.416$, $p=0.020$). Aynı grupta değerlendirme 5’te sT4 düzeyi ile 1 yaş boy SDS ($r=-0.645$, $p=0.009$), Bayley kognitif puanı ($r=-0.607$, $p=0.028$), Bayley dil puanı ($r=-0.639$, $p=0.014$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.4.3 Tüm grupta sT4 ve TSH değerleri ile büyüme ve gelişim parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Değişken	Değerlendirme 1				Değerlendirme 5			
	sT4		TSH		sT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p	r	P
6 ay boy SDS	0.232	0.001	0.005	0.943	-0.129	0.056	-0.075	0.520
1 yaş boy SDS	0.248	0.001	-0.022	0.773	-0.189	0.104	-0.034	0.771
4 yaş boy SDS	-0.256	0.144	0.239	0.480	-0.707	0.022	-0.557	0.094
VKİ SDS	0.026	0.442	0.100	0.158	0.035	0.751	-0.313	0.003
BayleyKognitif	0.046	0.731	-0.213	0.118	-0.278	0.211	0.054	0.808
BayleyDil	-0.146	0.274	0.020	0.885	-0.469	0.028	-0.220	0.313
BayleyMotor	0.078	0.559	-0.177	0.195	-0.164	0.466	0.147	0.502

Tablo 4.4.4 Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta sT4 ve TSH değerleri ile büyüme ve gelişim parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Değişken	Değerlendirme 1				Değerlendirme 5			
	sT4		TSH		sT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p	r	P
6 ay boy SDS	0.087	0.612	-0.065	0.705	-0.503	0.067	0.028	0.924
1 yaş boy SDS	0.111	0.503	-0.081	0.635	-0.645	0.009	0.047	0.864
VKİ SDS	0.034	0.811	0.100	0.490	-0.033	0.893	-0.236	0.316
BayleyKognitif	0.003	0.988	-0.416	0.020	-0.607	0.028	0.166	0.572
BayleyDil	-0.267	0.134	-0.139	0.455	-0.639	0.014	-0.014	0.961
BayleyMotor	0.149	0.407	-0.130	0.487	-0.336	0.262	0.141	0.631

4.5. ÇOKLU REGRESYON ANALİZİ

Preterm yenidoğanlarda bağımlı değişken olarak sT4 düzeyi, bağımsız değişkenler olarak ise gestasyon haftası, entübasyon günü, BPD, dopamin kullanımı, NEK, sepsis ve İVK alınarak çoklu regresyon analizi yapıldı. sT4 düzeyi ile bu değişkenler içinde gestasyon haftası ve BDP'nin etkili olduğu saptandı ($r^2=0.160$) (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.007$) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.5.1 Preterm yenidoğanlarda ilk sT4 düzeyine etkili GH, entübasyon günü, BPD, dopamin, NEK, sepsis, İVK gibi değişkenlerin çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Standart olmayan	Standart	t	p	GA (%95)		
	katsayı	katsay			Alt sınır	Üst sınır	
	B	Standart hata	Beta				
Sabit	6.027	4.623		1.304	0.195	-3.116	15.170
sT4 düzeyi							
GH	0.325	0.149	0.200	2.184	0.031	0.031	0.619
ETgün	-0.140	0.042	-0.032	-0.329	0.742	-0.097	0.069
BPD	-1.410	0.595	-0.212	-2.371	0.019	-2.587	-0.234
Dopamin	0.473	0.902	0.042	0.524	0.601	-1.311	2.257
NEK	-0.399	0.634	-0.050	-0.630	0.530	-1.652	0.854
Sepsis	-0.695	0.660	-0.095	-1.053	0.294	-1.999	0.610
İVK	-0.216	0.337	-0.057	-0.651	0.516	-0.874	0.441

5. TARTIŞMA

Son çeyrek yüzyılda preterm doğumlarda 1/3 oranında artış (4) ve preterm yenidoğanların sağkalım oranlarında antenatal steroid ve surfaktan uygulamaları ile büyük aşamalar kaydedilmiş olması (6) tıbbın bu alanında çeşitli araştırmaları beraberinde getirmektedir.

Preterm doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gravett ve ark. gelişmiş ülkelerde preterm doğumların 1/3'ünün medikal nedenlere (preeklampsi, eklampsi vs) bağlı olduğunu bildirmektedir (145). Preterm doğumların medikal nedenlerinden maternal hipertansif hastalık oranı çalışmamızda %27 olarak saptanmıştır. Uzamış membran rüptürü sıklığı da %17 olarak bulunmuştur. Uzamış membran rüptürü, gestasyon yaşı 28 haftanın altındaki vaka grubunda 1/3 sıklığında saptanmıştır ve diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir. Magee ve ark. Kanada'da benzer gestasyon yaş grubunda bu oranı %23 olarak bildirmişlerdir (187).

Yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin artması preterm doğumların artışından da sorumlu tutulmaktadır (145). Çalışmamızdaki bebeklerin yaklaşık %18'si yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile oluşan gebeliklerin ürünüdür. ABD'de tüm doğumlardaki yardımcı üreme tekniği kullanımı oranı %1'dir (188). Preterm bebeklerden oluşan grubumuzda saptanan bu yüksek oran çoklu embriyo transferleri ile oluşan çoğul gebeliklerin sonucudur. Çalışmada saptanan %27 oranındaki çoğul gebelik de bunun bir göstergesidir. Bromer ve ark. ABD'de 2006 yılında YÜT ile gerçekleşen doğumların %30'unun çoğul gebelik sonucu olduğunu, aynı yıl ikizlerin %62'sinin, üçüzlerin %97'inin YÜT ile oluştuğunu bildirmişlerdir. Yardımcı üreme tekniği ilişkili preterm doğumların yıllık 1 milyar Amerikan Doları maliyete neden olduğu hesaplanmıştır (189)

Preterm doğum nedenleri arasında maternal tiroid hastalığı da yer alır. Glinoeer ve ark., ilk trimesterden itibaren izledikleri tiroid peroksidaz ve/veya tiroglobulin antikorları pozitif 87 ötiroid gebede kontrol grubuna göre preterm doğum oranında anlamlı bir yükseklik saptamıştır (%16 vs %8, $p<0.005$) (133). Pakistan'da 1500 gebenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada AntiTPO pozitif ötiroid gebelerde preterm doğumun arttığı gösterilmiştir (%26.8 vs %8, $p<0.01$) (152). Benzer şekilde Negro ve ark. tarafından antiTPO negatif ötiroid gebelerde preterm doğum sıklığı %8.2, antiTPO pozitif ötiroid gebelerde ise %22.4 olarak bildirilmiştir ($p<0.01$) (153).

Çalışmamızda annelerde gebelikte tiroid hastalığı sıklığı %6.5 saptanmıştır. Çalışmamızda bebek dosyalarından alınan bilgiler kullanıldığı için saptanmış otoantikör pozitiflikleri kayıtlarımızda yer almamış olabilir. Ayrıca gebelikte antikör taraması yapılmaması nedeniyle saptanamamış olan otoantikör pozitif ötiroid gebeler de eklendiğinde bu oranın daha da yükselebileceği düşünülmektedir. Aslında tüm gebeliklerde hipertiroidi sıklığı %0.2 (55), hipotiroidi sıklığı ise %2.5 (52) olarak bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda saptanan oran oldukça yüksektir. Ancak, ötiroid otoimmün tiroid hastaları da dahil edildiğinde gebelikte tiroid hastalığı, bu oranların oldukça üzerinde bildirilmektedir. Iljima ve ark. gebelikte antitiroid peroksidaz (antiTPO) %10.6, antitiroglobulin antikörleri (antiTG) %3 oranında pozitif saptanmışlardır (151). Tiroid hastalığı durumunda preterm doğumun arttığını gösteren birçok çalışmanın gösterdiği gibi, çalışma grubumuzu da oluşturan preterm doğumlarda gebelikte tiroid hastalığı oranının, normal gebelik popülasyonundakinin üzerinde olacağı tahmin edilebilir. Preterm doğumlarda özellikle iyot eksikliği bölgesinde olan ülkemizde gebelikte tiroid fonksiyonları ile birlikte tiroid antikör taraması yapıldığı takdirde çalışmamızda saptanan oranın üzerinde gebelikte tiroid hastalığı sıklığı saptanması beklenebilir.

Günümüzde gebelikte tiroid disfonksiyonunun taranması halen tartışmalı bir durumdur. İyot eksikliği bölgesindeki ülkelerde tiroid bozukluklarının insidansının anlamlı olarak yüksek olması (68), iyot durumundan bağımsız olarak tiroid antikör pozitifliğinin prevalansının %5 ila 18 olarak bildirilmesi (69, 70); tiroid disfonksiyonunun sadece tiroid otoantikör varlığında dahi maternal ve fetal etkilerinin bilinmesi nedenleriyle bazı uzmanlar konsepsiyondan önce veya en azından gebelik saptandıktan sonra taramayı önermektedir (69). Kuruluşlar arasında farklı görüşler olmakla birlikte Endokrin Topluluğu riskli gebelerde (kişisel ya da ailede tiroid hastalığı öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması) taramayı önermektedir (75).

Çalışmamızda preterm yenidoğanların tiroid fonksiyonlarına etkileri olan önemli morbiditeleri grubumuzda değerlendirilmiştir. Mekanik ventilasyon süresi, surfaktan tedavisi, BPD sıklığı, postnatal steroid tedavisi, ileri evrelerde NEK, İVK ve tedavi gerektiren PDA sıklıkları beklenildiği gibi gestasyon yaşı <28 hafta olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Özellikle gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan yenidoğanlardaki sorunların sıklıkları literatürle karşılaştırıldığında birtakım farklılıklar dışında genellikle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda <28 hafta grubunda mekanik ventilasyon gereksinimi %88 saptanmış olup; benzer şekilde Austeng ve ark. tarafından İsveç'te 27 gestasyon haftasından önce doğanlarda mekanik ventilasyon gereksinimi %85 olarak bildirilmiştir (190). Altman ve ark. tarafından İsveç'ten yapılan bir çalışmada 30-34 hafta bebeklerde yardımcı solunum desteği oranı %48.5 olarak bildirilmektedir (191). Çalışmamızda 32-34 hafta bebeklerinde bu oran %37 iken, 28-32 hafta bebeklerinde %71'e yükselmektedir.

Gestasyon haftası <28 GH olan hastalarımızda ağır BPD oranı %13 saptanmıştır, Austeng ve ark. 27 gestasyon haftasından önce doğanlarda ağır BPD %25 (190), İran'dan Navaei ve ark. 30 gestasyon haftasından önce doğanlarda bu oranı %10.3 olarak bildirmişlerdir (192). Gestasyon yaşı 32 haftanın altında BPD sıklığı Türk Neonatoloji Derneği 2007 verileri ile ülkemizde %11.4 olarak saptanmıştır (193). Çalışmamızda da benzer gestasyon yaş grubundaki bebeklerde BPD sıklığı aynı bulunmuştur.

Çalışmamızda evre 2 ve üzeri NEK sıklığı %3 civarındadır, beklendiği gibi 28 haftanın altında bu oran artmaktadır (%8). Benzer gestasyon haftaları ile karşılaştırıldığında Austeng ve ark çalışmasında (<27 hafta) bu oran %6 (190), Rees ve ark tarafından <26 hafta doğanlarda %14 olarak bildirilmektedir (194). Stoll ve ark <29 hafta doğanlardaki çalışmalarında NEK sıklığı %11'dir (195). Oranlar arasındaki farklılıklar çalışma gruplarının gestasyon haftalarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ciddi İVK sıklığı 28 haftadan önce doğanlarda çalışmamızda %10, İsveç'te (<27 GH) %17 (190), İran'da (<30 GH) %7.2 olarak (192), ABD'de (<29 GH) %22 olarak (195) saptanmıştır.

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan preterm yenidoğanların tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmamızda hastalar; grup 1, 32 – 336/7 GH arası; grup 2, 28 – 316/7 GH arası ve grup 3, <28 GH şeklinde üç gruba ayrılmışlardır.

Tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirmesi ortalama postnatal 18.3±12.5 günde gerçekleştirilmiştir. En erken değerlendirme postnatal 3.günde olmuştur. Bunun nedeni annede tiroid hastalığının erken etkilerinin değerlendirilmesi olabilir. Gestasyon haftası gruplarında en erken ortalama değerlendirme günü grup 1’de (15.9±9.1 gün), en geç grup 3’te (22.5±17.4 gün) olmuştur. Bu durum, grup 1’deki hastaların daha erken taburculuğu nedeniyle tetkiklerinin daha erken alınmış olması ve grup 3’teki hastalarda ise hastanın diğer sorunları nedeniyle tiroid tetkikinin ertelenmiş olmasına bağlı olabilir. Term yenidoğanlarda postnatal dönemde tiroid adaptasyonu ilk 72-96 saatte gerçekleşirken, preterm yenidoğanlarda ilk iki haftada gerçekleşebilmektedir. Preterm yenidoğanlarda sT4 düzeyi postnatal 10-14.günlerde en düşük düzeye iner ve bu düşüş gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (107). Tiroid hormon düzeyleri yaklaşık üç hafta sonra normal düzeylere çıkmaya başlar, bu artış postnatal 6-8. haftalara kadar sürer (118). 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 (117). İlk iki haftadaki değişikliklerin gösterildiği bir çalışmada Carrascosa ve ark tarafından gestasyon haftaları 30-36 arasında değişen preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonları longitudinal olarak izlenmiştir. Buna göre hasta preterm bebeklerin 24.saatte %38’inde, 1.haftada %9’unda hipotiroksinemi saptanmıştır. Doğum sonrası 24.saatte normotiroksinemik saptanan 31 bebeğin 3’ünde 1.haftada hipotiroksinemi geliştiği görülmüş, izlemde PN 3.haftada 3 bebeğin de sT4 değeri normale dönmüştür (120). Bu değişim süreci nedeniyle gereksiz tedavileri önlemek ya da bazı vakaları atlamamak için pretermelerde tiroid fonksiyonlarının postnatal ikinci haftada değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak, ilk iki haftadaki bu görece düşüklüğün nörogelişimsel süreci ve multisistem gelişimi nasıl etkilediği konusu bilinmemektedir.

İlk değerlendirmede grup 1, grup 2 ve grup 3 sT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık gösterilmiştir (sırasıyla 17.7±3.9, 14.1±3.3, 12.0±3.1; p=0.000). TSH düzeylerinde ise grup 1 ve grup 2 benzer iken, grup 3’te anlamlı düşüklük mevcuttur (sırasıyla 4.3±3.9, 4.5±13.5, 2.3±2.4; p=0.000). Fetal yaşamda serum T4 değerleri gestasyonel hafta ile arttığı için gestasyon haftası arttıkça sT4 düzeylerinin artışı da beklenmektedir. Williams ve ark. preterm

yenidoğanların kordon kanında T4 düzeyinin gestasyonel yaşla birlikte arttığını; ancak, 27 haftadan küçük yenidoğanlarda ise T4 düzeyinin doğumdan sonra düştüğünü göstermiştir (48). Bu gözlemler ileri gestasyon haftalarında da fetusun maternal T4 tarafından desteklendiğini düşündürmektedir. HPT aksının immatüritesi de gestasyon haftası ile orantılıdır. Grup 3'te saptanan TSH düşüklüğü bunun bir sonucu olarak görülebilir. Ayrıca ilk değerlendirmede SGA bebeklerde, AGA ve LGA bebeklere oranla sT4 düzeyi ortalaması düşük bulunmuştur.

Rooman ve ark. tarafından gestasyon yaşı 26-41 hafta arasında değişen 263 yenidoğanın postnatal 1. ve 14.günlerde sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilmiş ve 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 (107).

Çalışmamızda ilk değerlendirmede tüm grupta hipotiroksinemi sıklığı %25 olarak saptandı. Gruplar değerlendirildiğinde hipotiroksinemi sıklığı en yüksek 28-316/7 hafta grubunda bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Beklenmedik bir şekilde grup 2'de hipotiroksinemi sıklığının yüksek bulunması grup 3'te değerlendirmenin yaklaşık 4 gün geç yapılmış olmasına bağlanabilir.

Dilli ve ark tarafından 26-32 GH arası alınan 200 hastada postnatal ilk 4 haftada haftalık tiroid fonksiyonları değerlendirildiği çalışmada T4 and T3 değerlerinin ilk haftadan 4.haftaya doğru arttığı, TSH değerinin ise giderek azaldığı saptanmıştır. FT4 and TSH değerleri arasında 26-29 GH ile 29-32 GH grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hipotiroksinemi sıklığı ilk haftada %24 olarak saptanmış ve 3.-4. haftalarda %14'e gerilediği görülmüştür (196).

Preterm yenidoğanlarda düşük tiroksin seviyelerinin görülmesinde normal maternal tiroksin desteğinin kesilmesi ve HPT aksın immatüritesi, fetal dönemdeki tiroid hormonunun rT3'e dönüştürülmesi eğiliminin devamı (D1 enziminin görece immatürasyonu) gibi etmenler rol oynar. Hipotiroksinemi saptanan tüm preterm yenidoğanlarda santral hipotiroidi ve beraberinde çoğul hipofizer hormon eksikliği ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Kliniğimizde bu vakalarda kortizol düzeyi mutlaka bakılmakta ve gerekli vakalarda tiroid hormon replasmanı

öncesi hidrokortizon desteği başlanmaktadır. Kortizol düzeyleri çalışmamıza dahil edilememiştir.

Çalışmamızda hipotiroidi oranı ise %0.8 olarak bulunmuştur. Geçici hipotiroidi sıklığı YDYBÜ'deki yenidoğanlarda %5'lere kadar çıkmaktadır (107). Bu oran gestasyon yaşı 29 haftanın altındaki yenidoğanlarda %1.8'dir (109). Fisher bütün ÇDDA yenidoğanların nispeten düşük, gestasyonel yaş ve total tiroksin konsantrasyonu ile orantılı TBG konsantrasyonuna sahip olduklarını göstermiştir ve ÇDDA yenidoğanlarda geçici primer hipotiroidi sıklığı %0.41 ve geçici santral hipotiroidi sıklığı %5-10 oranında saptanmıştır (119).

Çalışmamızda gestasyon yaşı <28 hafta olan yenidoğanlarda her değerlendirmede sT4 ortalamasının arttığı gösterilmiştir. Bu durum tiroid maturasyonunun tamamlanmasına bağlı olarak gelişmektedir. Çalışmamızda saptanan bir diğer sonuç ortalama postnatal 36.0±17.4 günde yapılan ikinci değerlendirmede hipotiroidi sıklığının her grupta artmış olmasıdır. Bunun nedeni ilk değerlendirmede normal saptanan bireylerde ikinci bir değerlendirme yapılmamış olması ve ikinci değerlendirmenin ilk değerlendirmede genelde sorun saptanan bireyler için yapılmasıdır.

Bu çalışmada Adams ve ark tarafından (121) belirlenen referans aralıkları kullanılmıştır. Bu referans aralıkları belirtilen gestasyon haftasında doğmuş preterm yenidoğanın postnatal 1.haftasında alınan değerler ile oluşturulmuştur. Bu çalışmada vakaların tiroid fonksiyonları değerlendirilirken postnatal yaş dikkate alınmaksızın gestasyon haftası ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Örneğin; 24 GH'de doğmuş ve postnatal 4.haftasında olan bir preterm yenidoğanın sT4 değeri, postkonsepsiyonel 28.GH'de olduğu için 28 GH normallerine göre değerlendirilmiştir. Aslında 4 haftadır adaptasyon süreci devam eden bir 24 gestasyon haftasında doğmuş bir yenidoğanda beklenen değerler referans alınmalıyken, 28 GH'de doğmuş bir haftalık yenidoğanın değeri referans alınmış olmaktadır. Bu durum normaller belirlenirken longitudinal izlemin de gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda hipotiroidi veya hipotiroidi nedeniyle toplam 51 bebeğe L-T4 tedavisi başlanmıştır. Gestasyon yaşı 32 haftanın üzerinde hiçbir bebeğin tedavi gereksinimi olmazken, tedavi başlama zamanı ortalama 36.1±19.2 gündür. Grup 3'te tedavi başlama zamanı 46.2±26.3 gündür. Bu kadar uzun sürede tedavi başlanması, immatür grupta hipotiroidinin daha uzun sürdüğünü göstermektedir. Bu durum tiroid dışı hastalıklara

bağlı geliyiyor olabilir. Bilgilerine ulaşılan bebeklerden 23 tanesinde tedavi kesilmiştir. Ortalama tedavi süresi yaklaşık 20 aydır. tedavi süresi yaklaşık 4.5 yaşa kadar uzayan hastalar vardır.

Antenatal dönemde tiroid sistemi, fetusa ait gelişimsel faktörlere ek olarak maternoplasental çevrenin de etkisiyle belirlenmektedir. Doğum sonrası da, yenidoğanın tiroid sistemi yeni çevreye uyum sağlamalıdır. Bu sürecin normal seyretmesi için gerekli uyum kapasitesini yenidoğanın matüritesi ve perinatal koşullar belirler (2).

Çalışmamızda maternal hipertansif hastalık olan ve olmayan gruplar arasında tiroid fonksiyonları arasında fark bulunmamıştır. Belet ve ark. plasental yetersizliğe yol açan preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre kordon kanında sT4'te düşüklük, TSH'da ise yükseklik saptamıştır; bu bebeklerin postnatal 21 gün içinde yapılan tiroid fonksiyon değerlendirmelerinde ise anlamlı fark bulunmamıştır (122). Çalışmamızda plasental yetersizlik açısından anneler değerlendirilmemekle birlikte, çoğunluğunu preeklampsinin oluşturduğu hipertansif hastalık grubunda postnatal tiroid fonksiyonları açısından bir fark görülmemektedir.

Preterm doğumlarda maternoplasental çevreyi etkileyen etmenlerden biri de antenatal steroid tedavisidir. Çalışma grubumuzda antenatal steroid alan ve almayan hastaların ilk değerlendirmedeki sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında 28 gestasyon haftanın altında doğanlarda antenatal steroid alanlarda sT4 ortalaması yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Martin ve ark. tarafından antenatal tam doz betametazon veya deksametazon alan ve 23-28 GH arası doğanlarda postnatal ilk 7 günde alınan T4 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.03) (197). Martin ve ark.'dan farklı olarak çalışmamızda anlamlı bir tiroksin artışı olmaması, hastalar arasında antenatal steroid dozunun değişken olmasına ve de ilk sT4 düzeylerinin en erken postnatal 6.günde alınmış olmasına bağlı olabilir.

Kuşkusuz yenidoğanda tiroid fonksiyonlarını etkileyen en belirgin perinatal etmenlerden biri de maternal tiroid hastalığıdır. Çalışmamızda maternal tiroid hastalığı %7.2 olarak saptanmıştır. Maternal tiroid hastalıklarının yenidoğana etkileri çoğunlukla geçici hipotiroidi ve geçici gerçek santral hipotiroidi şeklinde olur. Tirotropin reseptör bloke edici antikörlerin transplasental geçişine bağlı olarak görülebilen geçici hipotiroidi konjenital hipotiroidilerin %2'sini oluşturmaktadır (113). İyi tedavi edilmemiş Graves' hastalıklı anne bebeğinde ise maternal kaynaklı yüksek tiroksin ile baskılanmış fetal hipofizer TSH'nın

normal salgılanmaya başlaması birkaç ayı bulabilir (114). Çalışmamızda maternal tiroid hastalığı olan ve olmayan hastaların postnatal ortalama 18.3 ± 12.5 günde alınan sT4 ve TSH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki kısıtlılık annelerdeki hastalıkların tipi, doğum sırasındaki tiroid fonksiyon durumu, tiroid ile ilgili ilaç kullanımı ve antikor durumlarına bakılmaksızın, kabaca tiroid hastalığı varlığı şeklinde gruplandırılabilmiş olmasıdır. Postnatal ilk 6 ayda bebeklerde tiroid otoantikoru bakılmamış olması bir diğer kısıtlılık noktasıdır.

Maternal bilinen ilaç kullanımı vakaların yaklaşık üçte birinde mevcuttu. İlaçlar arasında levotiroksin (L-T4), propiltiurasil (PTU) ve amiodaron irdelenecek olursa, beş vakada L-T4, ikişer vakada da PTU ve amiodaronun maternal kullanımı söz konusudur. PTU kullanan anne bebeklerinin ilk değerlendirmede sT4 ortalamasının diğer bebeklere göre daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Annenin gebelikte amiodaron kullanımı iki vakada fetal supraventriküler taşikardi nedeniyle mevcuttur. Maternal amiodaron kullanımı olan vakalardan birine 13.günde hipotiroksinemi nedeniyle levotiroksin başlanması gerekmiştir. Amiodaron iyottan zengin bir ilaçtır ve plasentadan geçerek fetal iyot yüklenmesi durumuna yol açabilmektedir. Bartalena ve ark. tarafından gebelikte amiodaron kullanılan 64 vakada hipotiroidi oranı %17 olarak bildirilmiştir, iki vakada konjenital guatr, ayrıca iki vakada da geçici hipertiroksinemi olduğu görülmüştür (198). Benzer şekilde Brezilya'dan da sunulan amiodaron kullanan anne bebeğinde TSH yüksekliği mevcuttur vakalarda levotiroksin kullanımına ortalama 18 aya kadar devam edilmiştir (199)

Çalışmamızda tüm grupta ve gestasyon haftası 28 haftanın altında olan grupta, sistemik steroid tedavisi alan ve almayan bebeklerde postnatal iki aydan sonra alınan tiroid fonksiyonları (değerlendirme 4 ve 5) karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu karşılaştırmada ileri dönemdeki tiroid fonksiyonlarının tercih edilme nedeni, BPD nedeniyle sistemik steroid tedavisinin genellikle BPD tanısının konduğu ilk ay sonrasında olmasıdır. Arai ve ark tarafından gestasyon yaşı 28 haftadan küçük yenidoğanlar solunum sorunları nedeniyle deksametazon alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılmış, demografik ve neonatal hastalıklar açısından birbirine benzeyen gruplar arasında steroid alanlarda sT4 ve TSH düzeyleri düşük saptanmıştır. Steroid tedavisi bitiminden sonra sT4 düzeyinde artış, steroid tedavisi almayanlardan daha fazla olmuştur (174).

Postnatal yaşamda tiroid fonksiyonlarını etkilediği bilinen dopamin tedavisi çalışma grubumuzdaki vakaların %6.2'sinde kullanılmıştır ve dopamin alan ve almayan bebeklerin, sT4 ve TSH ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Dopamin infüzyonun preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi üzerine etkisi ile ilgili Filippi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada dopamin alan bebeklerde prematüre hipotiroksinemisi sıklığı 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 (124). Çalışmamızda dopamin tedavisi ile tiroid tetkiklerinin yapıldığı zaman farkı konusunda vakalar arasında standartizasyon olmaması dopaminin tiroid fonksiyonlarına etkisi ile ilgili bulgumuzun değerini azaltmaktadır.

Çalışmamızda artmış iyot maruziyeti vakaların %6'sında mevcuttu. Artmış iyot maruziyeti ile standart iyot maruziyeti grupları arasında sT4 ve TSH ortalamaları arasında hiçbir değerlendirmede anlamlı fark bulunmamıştır. Hüdaoğlu ve ark. tarafından iyotlu antiseptik maruziyeti olan bebeklerde yapılan çalışmada postnatal 7.günde TSH yüksekliği ve T4 düşüklüğü saptanırken, iki hafta sonra iki grubun TSH düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür. İzlemi sürdürülen bebeklerin yedi yıl sonra tiroid fonksiyonlarında fark saptanmazken, psikiyatrik değerlendirmede iyot maruziyeti olan preterm doğanlarda artmış hiperaktivite saptanmıştır. Bu durum iyot maruziyetinin geçici tiroid disfonksiyonu ve kalıcı nörogelişimsel etkilerini göstermektedir (110). Linder ve ark. tarafından iki ayrı merkezden yürütülen çalışmada; antiseptik olarak iyotlu solüsyonların kullanıldığı merkezdeki preterm yenidoğanlarla, klorheksidin kullanılan merkezdeki yenidoğanların postnatal 10.gün T4 düzeyleri arasında fark saptanmamış, TSH düzeyi iyoda maruz kalan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur; daha da önemlisi TSH >30 mIU/L olma sıklığı ilk grupta %13.7 iken klorheksidin grubunda %0 olarak bulunmuştur. Benzer çalışma aynı merkezdeki iki grup preterm üzerinde tekrarlanmış ve TSH >30 mIU/L olma sıklığı iyotlu antiseptik grubunda %20.5 iken klorheksidin grubunda %0 olarak bulunmuştur. İdrar iyodu da, cilt yoluyla yüksek iyot emilimini yansıtabilecek şekilde artmış bulunmuştur (111). Çalışmamızda gruplar arasında fark saptanamamış olmasında iki önemli etken olarak; standart iyot maruziyeti grubunda da iyotlu antiseptik kullanılmış olması ve standart grupta da kayıtlara yansımayan iyot maruziyeti olma olasılığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm vakalar bir arada değerlendirildiğinde gestasyon haftası, doğum tartısı, APGAR skorları ile ilk değerlendirmedeki sT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gestasyon haftası ve doğum tartısı arttıkça sT4 düzeylerinin arttığı literatürde de belirtildiği üzere beklenen bir bulgudur. APGAR skorunun korelasyonunun ise gestasyon haftası ile APGAR skoru arasındaki ilişkiye bağlı olarak dolaylı olduğu düşünülmüştür. Gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan pretermelerde APGAR skoru ile sT4 düzeyleri arasında korelasyon olmaması da bunun bir göstergesidir. Mekanik ventilasyon süresi ve parenteral beslenme süresinin negatif korelasyonu da benzer şekilde açıklanabilir.

Preterm yenidoğanlarda tiroid disfonksiyonu çoğunlukla geçicidir ve hastalıklardan etkilenir. Clemente ve ark tarafından yapılan çalışmada gestasyon yaşı 27-29 hafta arasında olan 80 preterm yenidoğan sağlıklı ve hasta olarak gruplandırılmış tiroid fonksiyonları benzer postnatal yaştaki 30-35 GH'de doğan bebeklerle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı grup tiroid değerleri, 30-35 GH doğanlara göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol grubunun ortalama değerlerinin -2SD değerinden yüksek saptanmıştır (128). Hastalıkların etkisi açısından çalışmamızda preterm yenidoğanlarda bağımlı değişken olarak sT4 düzeyi, bağımsız değişkenler olarak ise gestasyon haftası, entübasyon günü, BPD, dopamin kullanımı, NEK, sepsis ve İVK alınarak yapılan regresyon analizinde sT4 düzeyi ile bu değişkenler içinde gestasyon haftası ve BPD'nin etkili olduğu saptanmıştır.

Pretermelerde tiroid hormonlarının morbidite üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ilk değerlendirmede hipotiroksinemi olan preterm yenidoğanların entübe olarak izlendiği gün ortalaması açısından tiroid fonksiyonları normal olan grupla arasında fark anlamlı bulunmamıştır. Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde ilk değerlendirmedeki sT4 değeri ile mekanik ventilasyon günü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ancak; gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan grupta böyle bir korelasyon yoktur. Tüm gruptaki sT4 ile ventilasyon arasındaki ilişkinin tiroid fonksiyonlarının solunum parametrelerine olan etkisinden çok gestasyon haftası ile ilişkili olduğu yorumu yapılabilir. Gestasyon haftasının düşük olması hem sT4 değerini hem de ventilasyon gününü etkilediğinden sT4 ile ventilasyon günü arasında dolaylı bir ilişki saptanmıştır.

Biswas ve ark tarafından yürütülen randomize çift kör kontrollü çok merkezli çalışmada, doğumdan sonraki beş saatin içindeki 30 haftadan küçük yenidoğanlardan; bir gruba yedi gün boyunca intravenöz devamlı infüzyon şeklinde T3 ve hidrokortizon verilmiş

ve placebo grubu ile karşılaştırılmıştır. İlk bir haftada ventilatöre bağımlılık, ikinci haftada O₂ bağımlılığı değerlendirilmiştir. sT3 ve sT4 değerleri ile sonuçlar arasında sT3 ve sT4 ne kadar yüksekse, respiratuvar sonuçların o kadar iyi olduğu şeklinde anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. T3 ve hidrokortizon tedavisinin ise yararı bulunmamıştır (138).

Çalışmamızda normal tiroid fonksiyonu ile hipotiroksinematik bebekler arasında BPD sıklığı ve derecesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tiroid hormon replasman tedavilerinin solunuma etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, ventilatör parametreleri, FiO₂, BPD insidansı ve ciddiyeti üzerine etkisi bulunmamıştır. Smith ve ark. tarafından yapılan intravenöz T4 tedavisinin BPD'ye etkisi değerlendirildiği çalışmada T4 tedavisinin BPD sıklığına etkisi bulunmamıştır (175). İki çalışmanın dahil olduğu Cochrane meta-analizinde T4 suplementasyonunun BPD insidansı üzerine etkisine dair kanıt yoktur (176).

Çalışmamızda ilk değerlendirmede hipotiroksinematik olan preterm yenidoğanlarda tedavi gerektiren PDA sıklığı yaklaşık %15 saptanmıştır. Bu sıklık tüm grupta %13'tür. Hipotiroidisi saptanan 3 bebekten hiçbirinde tedavi gerektiren PDA görülmemiştir. Literatürde fetal hipotiroidinin kanıtlandığı ya da hipotiroidili pretermelerde duktusun geç kapandığı tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda T4 veya T3 tedavisinin PDA sıklığını bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Tedavi gereksinimini azaltıp azaltmadığı net değildir (168).

Pretermelerde tiroid disfonksiyonu çoğunlukla geçici olmasına rağmen, düşük T4 değerlerinin nörogelişimsel düzeyde etkileri bilindiği için, gelişimin farklı alanları ile ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma yapılmaktadır.

Çalışmamızda postnatal 6 ay sonrası sT4 düzeyleri ile Bayley dil puanı arasında gestasyon yaşı 32 haftanın altında olan bebeklerde negatif korelasyon saptanmıştır. Bilişsel ve motor alanda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Simic ve ark tarafından yapılan 61 preterm yenidoğanın 33 sağlıklı term yenidoğanla karşılaştırıldığı çalışmalarında postnatal 2. ve 4. haftada tiroid fonksiyonları değerlendirilmiş, düzeltilmiş üçüncü ayında bebeklere nörogelişimsel testler uygulanmıştır. Preterm yenidoğanların sT4 düzeylerinin "dikkat" ile ilgili psikometrik ölçüm değerleri ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (133).

Delahunty ve ark. (*İskoç Preterm Tiroid Grubu*) tarafından gestasyon yaşı 34 haftanın altında yenidoğanların postnatal 7., 14./28., 100.günlerde sT4 düzeyleri ölçülüp 5.5 yıllık

izlem sonrasında nörogelişimsel durumlarının değerlendirildiği çalışmada; psikometrik testlerde hipotiroksinemik bireylerin puanları ötiroid bireylerden düşük saptanmıştır. Nörogelişimsel sonuçları etkileyen diğer faktörler (ailesel özellikler, yaşam olayları, diğer hastalıklar vb) ile birlikte değerlendirildiğinde hipotiroksinemik bireylerin bilişsel ve sözel alan puanları ötiroid bireylerden düşük saptanmıştır (134).

Geçici hipotiroksinemisi olan preterm yenidoğanlara postnatal tiroid hormon tedavisi ile ilgili yapılan Cochrane derlemesinde tedavi alan ve almayan iki grup arasında neonatal mortalite, kronik akciğer hastalığı, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi, tartı alımı, baş çevresi ve boy arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum sonrası 3.haftadan itibaren iki grup arasında T4 düzeyleri arasında da fark bulunamamıştır (119).

Preterm yenidoğanlarda tiroid hormonlarının farklı organ sistemleri üzerinde etkisi nedeniyle düzeyden bağımsız olarak profilaktik tiroid hormon suplementasyonu ve bunun klinik ve nörogelişimsel etkilerinin değerlendirilmesi ile ilgili çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (129).

Pretermilerin tiroksin ve/veya triiodotronin desteğini rutin alıp almaması tartışmalıdır. Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük yenidoğanlarda ekzojen tiroksin verilmesinin 2.5 ve 7 yaşlarında değerlendirildiğinde gelişimsel sonucu değiştirmedeği görülmüştür (118, 135). Ayrıca, 29 haftadan büyük pretermelerde T4 tedavisinin bilişsel fonksiyona zararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Profilaktik tiroid hormon suplementasyonunun hiçbir çalışmada mortalite üzerine de etki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmalarının derlendiği Cochrane meta-analizinde T4 suplementasyonunun mortalite üzerine etkisine dair kanıt yoktur (136).

van Wassenaeer ve ark tarafından profilaktik tiroid hormon replasmanı yapılan yenidoğanlar 5.7 yaşına kadar nörogelişimsel sonuçlar açısından izlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde gestasyon yaşı 27 haftanın altında olan T4 tedavisi yapılan çocukların iki yaşında plasebo grubuna göre IQ'larında 18 puan yükseklik olduğu görülmüştür, gestasyon yaşı <29 olanlarda 5.7 yaşında yapılan değerlendirmede serebral palsi sıklığı tedavi grubunda plaseboya göre düşüktür. Ancak 29 GH'de doğanlarda bilişsel ve nöromotor sonuçlar plasebo grubunda daha iyi bulunmuştur (137).

Vanhole ve ark., gestasyon yaşı 31 haftanın altında olan intravenöz bolus T4 tedavisi yaptıkları yenidoğanları düzeltilmiş 7. ayda kontrol grubu ile karşılaştırmış, nörogelişimsel ve klinik olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (135).

Çalışmamızda preterm yenidoğanların büyüme izleminde yaklaşık düzeltilmiş iki yaşta yapılan vücut kitle indeksi değerlendirmesinde gruplar arasında fark bulunmamıştır. VKİ ile postnatal 6.ay TSH düzeyi arasında da negatif korelasyon saptanmıştır ancak bunun klinik bir anlamı olmadığı düşünülmektedir. Büyüme değerlendirmesinde özellikle gestasyon haftası < 28 olan gruptaki “catch-up” büyüme belirgin olarak saptanmıştır. İlk iki yaşta diğer iki gruba göre boy SDS’de anlamlı bir düşüklük varken bunun 3 yaşından itibaren olmaması ve boy SDS ortalamalarının her yıl normale yaklaşması görülmektedir. İlk değerlendirmedeki sT4 düzeyi ile 6.ay ve 1 yaş boy SDS arasında tüm grupta pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu bulgu ile sT4 artışının boy uzunluğuna katkısı ile ilgili yorum yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır. Ayrıca bu korelasyon <28 GH grubunda görülmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2006 – 2009 tarihleri arasında izlenen gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 428 preterm yenidoğanda erken morbidite oranları, tiroid fonksiyonları, tiroid fonksiyonlarını etkileyen etmenler ve tiroid fonksiyonlarının etkileri araştırılmıştır.

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan yenidoğanlarda prematüriteliğe bağlı önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunların görülme sıklığı diğer ülkelerdeki verilerle karşılaştırıldığında belirgin farklar olmadığı görülmüştür.

Çalışmada yer alan 428 preterm bebeğin 3 gün ile 4 yaş arasında değişen dönemlerde alınan sT4 ve TSH düzeyleri ile tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir. Prematürite hipotiroksinemisi sıklığı % 25 olarak bulunmuştur. sT4 düzeyleri gestasyon haftası arttıkça artmaktadır ve ortalama sT4 düzeyleri postnatal yaş ilerledikçe artmıştır. SGA bebeklerde sT4 düzeyleri AGA bebeklere göre düşük bulunmuştur. Levotiroksin tedavisi %12 vakada başlanmıştır. Tedavisi kesilen bebeklerde ortalama tedavi süresi 1.6 yıl olarak bulunmuştur.

Maternal tiroid hastalığı, antenatal ilaç kullanımı, iyot maruziyeti, postnatal ilaçlar ve morbiditelerin tiroid fonksiyonlarına belirgin etkileri gösterilememiştir. Çalışmamızda saptanan BPD'nin ilk sT4 düzeyine olan etkisi iyi planlanmış çalışmalarla irdelenmelidir. Tiroid fonksiyonlarının major belirleyicisi bu çalışmada da gestasyon haftası olarak saptanmıştır.

Pretermelerde tiroid hormonlarının erken dönem morbidite ile ilgili deneysel ve klinik birçok çalışma olmasına rağmen çalışmamızda erken ve geç dönem etkilerine yönelik anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, preterm doğumların artmakta olduğu günümüzde sağkalımın artışına paralel olarak yaşam kalitesinin artırılması ile ilgili çalışmalar sürdürülmelidir. Bu alanlardan biri de hem uzun dönem nörogelişimsel prognoza etkileri hem de büyümeye etkileri ile tiroid hormonları olmalıdır. Özellikle maternal hastalıklar, iyot durumu (eksiklik ve fazlalık), postnatal ilaçlar ve hastalıkların tiroid fonksiyonlarına etkileri ile ilgili prospektif çalışmalar planlanmalıdır.

Tiroid hormon düzeylerinde özellikle 28 haftanın altında doğan pretermelerde “normal” kavramının anlaşılması için izleme dayalı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 25-27.
2. Rank MB, Poets C, Krageloh-Mann I. Thyroid function and thyroid therapy in the premature infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 20: 93-94.
3. Canpolat FE, Yurdakök M. Geç prematüre ya da zamanına yakın terimleri için öneriler ve doğum ağırlığı-gebelik yaşı sınıflandırma sistemi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008; 17: 21-24.
4. March of Dimes White Paper on Preterm Birth The Global and Regional Toll 2009. March of Dimes Foundation White Plains, New York.
5. Papageorgiou A, Pelausa E, Kovacs. The extremely low-birth-weight infant. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 978-1025.
6. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147.
7. Atlan A, Can G, İnce Z, Narter F, Çoban A. 2000-2004 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde yatırılan hastaların verileri ve mortalite sonuçları. 17. Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı, 27-30 Nisan 2009, İzmir, 2009: s155.
8. Türk Neonatoloji Derneği. Çok merkezli çalışmalar V. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2005; 12: 10-14.
9. Türk Neonatoloji Derneği. Çok merkezli çalışmalar VI. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2006; 14: 10-14.
10. Türk Neonatoloji Derneği. Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite-2006. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2007; 15: 19-27.
11. Türk Neonatoloji Derneği. Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite-2007. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008; 17: 15-21.
12. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5: 89-106.
13. Toni R. Ancient views in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary* 2000; 3: 83-95.

14. Merke F. The history of endemic goitre and cretenism in the thirteenth to fifteenth centuries. *Proc R Soc Med* 1960; 53: 995-1002.
15. 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.
16. LaFranchi S. Thyroid physiology in the fetus and preterm infant. *Uptodate* 2006.
17. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2003: 331-333.
18. diMagliano MP, di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 13144-13149.
19. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 57-75.
20. 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.
21. 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.
22. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, eds. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1.baskı. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003: 261-360.
23. 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.
24. Cheetman T. Metabolic disease: endocrine disorders. In: Rennie JM, ed. *Roberton's Textbook of Neonatology*. 4th ed. Churcill: Elsevier, 2005: 869.
25. 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.
26. Günöz H. Tiroid bezi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 1527-1547.

27. van der Geyten S, Verhoelst C, Kühn ER, Darras VM. Ontogenetic development of the Iodothyronine Deiodinases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 95-98.
28. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of iodothyronine selenodeiodinase. *Endocrin Rev* 2002; 23: 38-89.
29. Greenberg AH, Czernichow P, Reba RC et al. Observation on the maturation of thyroid function in early life. *J Clin Invest* 1970; 49: 1790-1803.
30. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
31. Iskaros J, Pickard M, Evans I et al. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2620-2623.
32. Rapaport R. Functional interaction of the maternal and fetal thyroid systems. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 99-101.
33. 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.
34. Vulsmas T, Gons MH, de Vijlder J et al. Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
35. Wasco EC, Martinez E, Grant KS et al. Determinants of iodothyronine deiodinase activities in rodent uterus. *Endocrinology* 2003; 144: 4253-4261.
36. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1384-1388.
37. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 268–288.
38. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003; 13; 1005-1012.
39. Bates JM, StGermain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2 and D3 in the developing rat. *Endocrinology* 1999; 140: 844-851.
40. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3117-3128.

41. Ng L, Goodyear RJ, Woods CA et al. Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3474-3479.
42. Fisher AD. Disorders of the thyroidal in the newborn and infant. In: Sperling, ed. *Pediatric Endocrinology*: Philadelphia: WB Saunders, :161-185.
43. Hume R, Simpson J, Delahunty C et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: development trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4097-4103.
44. 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.
45. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992; 2: 207-217.
46. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of the thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702-712.
47. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1704-1712.
48. Williams FL, Simpson J, Delahunty C et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5314-5320.
49. Smyth PPA, Hetherington AMT, Smith DF, Radcliffe M. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2840-2843.
50. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Oversen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12: 879-888.
51. 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.
52. 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.
53. Lazarus HL. Thyroid disease during pregnancy. In: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W, eds. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*. Pediatric and Adolescent Medicine, vol 11. Basel: Karger, 2007: 25-43.
54. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006; 7: 241-246.

55. Maziukiewicz UR, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy, diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999; 9: 647–652.
56. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859–864.
57. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267–288.
58. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drugs during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4: 129–133.
59. Barbero P, Ricagni C, Mercado G, Bronberg R, Torrado M. Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet* 2004; 129: 83–86.
60. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 584–586.
61. 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.
62. 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.
63. Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 71–87.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376–408.

69. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and postpartum. *Expert Opin* 2008; 9: 1–13.
70. 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.
71. 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.
72. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 841–851.
73. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51: 152–158.
74. 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.
75. 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.
76. Fisher AD, Nelson JC, Carlton EI et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10: 229–234.
77. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pedi Arş* 1997; 32: 4–13.
78. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effect of maternal iodine supplementation on offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 668S–672S.
79. 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: possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054–60.
80. Bleichrodt N, Born MP. A meta-analysis of research on iodine and its relationship with to cognitive development. In: Stanbury JB, ed. *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*. New York: Cognizant Communication, 1994: 195–205.
81. Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD et al. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region Sicily. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 379–384.

- 82.** Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Prac Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 133-152.
- 83.** Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4: 32-52.
- 84.** Laurberg P, Nohr SB, Pederson KM et al. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 181-187.
- 85.** Ares S, Morreale de Escobar G and Spanish Preterm Thyroid Group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 163-166.
- 86.** Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007, 91: 268-277.
- 87.** Rastogi MV, LaFranchi HS. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17
- 88.** Karges B, Leheup B, Schoenle E et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSH beta gene as a cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res* 2004; 62: 149–155.
- 89.** Collu R, Tang J, Castagne J et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1561–1565.
- 90.** 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.
- 91.** 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.
- 92.** 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.
- 93.** Mandel S, Hanna C, Boston B et al. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. *J Pediatr* 1993; 122; 227-230.
- 94.** Vliet GV, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz L, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York : Informa, 2007: 392-404.
- 95.** 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.

- 96.** Van Wassenaer 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.
- 97.** van der Berghe G, De Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22: 1747-1753.
- 98.** Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U et al. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res* 1997; 41: 375-379.
- 99.** Van der Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 1-13.
- 100.** Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334.
- 101.** De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
- 102.** 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.
- 103.** 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.
- 104.** Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53-56.
- 105.** 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.
- 106.** Köhler B, Schnabel D, Biebermann H et al. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1563-1567.
- 107.** Rooman RP, Du Caju MV, De Beeck LO et al. Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 211-5.
- 108.** Frank JE, Faix JE, Hermos RJ et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128: 548-54.
- 109.** Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health* 1997; 87: 1693-7.

- 110.** Hudaoglu OG, Uçar SK, Atlihan F, Dizdärer C, Büyükgebiz A. The effects of topical iodine containing antiseptics on thyroidal status of preterm versus term babies. *Saudi Med J*. 2009; 30: 783-7.
- 111.** Linder N, Davidovitch N, Reichman R et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1998; 133: 309-10.
- 112.** Chung H, Shin C, Yang S, Choi C and Kim B. Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4444-7.
- 113.** Brown RS, Bellisario RL, Botero D et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1147-51.
- 114.** Kempers MJ, Van Tijn DA, van Trotsenburg AS et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5851-7.
- 115.** Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T et al. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. *Pediatrics* 2005; 115: e623-5.
- 116.** van Wassenaer AG, Briët JM, van Baar V et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110: 534-9
- 117.** Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182-8.
- 118.** van Wassenaar AG, Kok JH, Dekker FW et al. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-9
- 119.** Osborn DA, Hunt R. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; CD005945
- 120.** Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M et al. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 237-43.
- 121.** Adams LM, Emery JR, Clark SJ et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126: 122-7.

- 122.** Belet N, Imdat H, Yanik F, Küçüködük S. Thyroid function tests in preterm infants born to preeclamptic mothers with placental insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1131-5.
- 123.** Kratzsch J, Pulzer F. Methodological problems of measuring thyroid hormones in the premature infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 123-5.
- 124.** 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.
- 125.** Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD005253.
- 126.** Kelleher A, Clark R, Steinbach M et al. The influence of amino-acid supplementation, gestational age and time on thyroxine levels in premature neonates. *J Perinatol* 2008; 28: 270-4.
- 127.** van Wassanear AG, Kok JH. Hypothyroxinemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* 2004; 9: 3-11.
- 128.** Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A et al. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1269-80.
- 129.** van Wassanear AG, Kok JH. Trials with Thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol* 2008; 32: 423-30
- 130.** Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E et al: A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-47
- 131.** Simic N, Westall C, Astzalos EV, Rovet J. Visual abilities at 6 months in preterm infants: impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity. *Thyroid* 2010; 20: 309-15.
- 132.** Simic N, Asztalos EV, Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid* 2009; 19: 395-401.
- 133.** Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled doubled-blind study of thyroid replacment in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; 73: 301-5

- 134.** Delahunty C, Falconer S, Hume R et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 ½ years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:
- 135.** Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G et al. Thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997; 42: 87-92.
- 136.** Osborn DA, Hunt R. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Art. No: CD005948.
- 137.** van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21-6.
- 138.** Biswas, S, Buffery J, Enoch H et al. Pulmonary effects of triiodothyronine and hydrocortisone supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN Trial - Thyroid Hormone Replacement in Neonates. *Pediatr Res* 2003; 53: 48-56.
- 139.** van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW et al. Thyroxine administration to infants less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 508-515.
- 140.** Cools F, Van Wassenaer AG, Kok JH et al. Changes in plasma thyroid hormone levels after a single dose of triiodothyronine in premature infants of less than 30 weeks gestational age. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 733-7.
- 141.** Bianco AC, Kin BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571-2579.
- 142.** Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F et al: Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 2828-38.
- 143.** Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clin Perinatol* 2009; 36: 776-789.
- 144.** Can G, İnce Z. Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelikler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri 4.baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 367-385.
- 145.** Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010.

- 146.** Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 21–5.
- 147.** Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–8.
- 148.** Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130.
- 149.** Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *JAMA* 1990; 264: 1422–5.
- 150.** Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 167–81.
- 151.** Iijima T, Tada H, Hidaka Y et al. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 364–9.
- 152.** Ghafoor F, Mansoor M, Malik T et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 468–71.
- 153.** Negro R, Formoso G, Mangieri et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
- 154.** Casey BM, Dasehe JS, Wells CE et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–41.
- 155.** Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD et al. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351–7.
- 156.** Tierney K, Delpachitra P, Grossmann M et al. Thyroid function and autoantibody status among women who spontaneously deliver under 35 weeks of gestation. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 892–5.
- 157.** Yanni D. Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken morbidite ve nörolojik prognoz. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2010.
- 158.** Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda solunum sorunları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 425-33.
- 159.** Jobe AH. Fetal lung development, tests for maturation induction of maturation, and treatment. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999.

- 160.** Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol* 1983; 344: 137-152.
- 161.** Barker PM, Walters DV, Markiewicz M, Strang LB. Development of the lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep: synergism of triiodothyronine and hydrocortisone. *J Physiol* 1991; 433: 435-49.
- 162.** Walters D. Thyroid hormones, sodium channels and the first breath. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20: 115-8.
- 163.** Ogilvy-Stuart AL. Thyroid hormones and lung development. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20:
- 164.** Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS, the ACTOBAT Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone: adverse effects at 12-month follow-up. *Pediatrics* 1997; 99: 311-17.
- 165.** Briet JM, van Sonderen L, Buimer M, Boer K, Kok JH. Neurodevelopmental outcome of children treated with antenatal thyrotropin-releasing hormone. *Pediatrics* 2002; 110: 249-53.
- 166.** Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000019.
- 167.** Romaguera J, Ramirez M, Adamsons K. Intra-amniotic thyroxine to accelerate fetal maturation. *Sem Perinatol* 1993; 17: 260-6.
- 168.** Wassenaar AG, Kok JH. Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol* 2008; 32: 423-30.
- 169.** Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007; 35: 175-86.
- 170.** Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-11.
- 171.** Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353-60.
- 172.** Jobe AH. The New BPD. *NeoReviews* Vol.7 No.10 2006 e531.
- 173.** Greenough A, Milner AD. Chronic lung disease. In: Rennie JM, ed. *Robertson's Textbook of Neonatology*, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 554-67.
- 174.** Arai H, Goto R, Matsuda T, Takahashi T. Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Inter* 2009; 51: 800-3.

- 175.** Smith LM, Leake RD, Berman N, et al: Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks of gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 2000; 427-31.
- 176.** Osborn DA, Hunt R. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Art. No: CD005948.
- 177.** Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009; 123: 674-81.
- 178.** Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *Pediatr* 2007; 150: 216-19.
- 179.** Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-62.
- 180.** Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 651-6.
- 181.** Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
- 182.** Plateroti M, Kress E, Samarut J. Specific actions of thyroid hormones during gut development: insights from animal models. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20: 119-22
- 183.** De Felice C, Bagnoli F, Toti P et al. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. *J Perinat Med* 2005; 33: 514-8.
- 184.** Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Sarılık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri* 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 467-90
- 185.** Lubchenco LO. Intrauterin growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- 186.** Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 454-63.
- 187.** Magee LA, von Dadelszen P, Allen VM et al. The canadian perinatal network: a national network focused on threatened preterm birth at 22 to 28 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33: 111-20.
- 188.** Sunderam S, Chang J, Flowers L et al. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2009; 58: 1-25.
- 189.** Bromer JG, Ata B, Seli M, Lockwood CJ, Seli E. Preterm deliveries that result from multiple pregnancies associated with assisted reproductive technologies in the USA: a cost analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011 [Epub ahead of print]

- 190.** Austeng D, Blennow M, Ewald U et al. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010; 99: 978-92.
- 191.** Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr.* 2011; 158: 239-44.
- 192.** Navaei F, Aliabady B, Moghtaderi J, Moghtaderi M, Kelishadi R. Early outcome of preterm infants with birth weight of 1500 g or less and gestational age of 30 weeks or less in Isfahan city, Iran. *World J Pediatr.* 2010; 6: 228-32.
- 193.** Türk Neonatoloji Derneği. Türkiye’de Bronkopulmoner displazi morbiditesi - 2007. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008; 17: 25.
- 194.** Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 1391-7.
- 195.** Stoll BJ, Hansen IN, Bell EF et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126: 443–56.
- 196.** Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkağnici U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23: 899-912.
- 197.** Martin CR, Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A. Antenatal glucocorticoids increase early total thyroxine levels in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 87: 273-80.
- 198.** Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 116-30.
- 199.** Pavan-Senn CC, Nesi-França S, Pelaez J et al. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy--two cases report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52: 126-30.

8. EK

EK 1. Hasta bilgileri kayıt formu

PRETERM YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ									
ADI, SOYADI	:			Tarih:				
DOĞUM TARİHİ	:							
GESTASYON HAFTASI	:							
DOĞUM TARTISI	:	gram	SGA	AGA	LGA			
Yardımcı üreme tekniği	YOK	VAR.....							
Çoğul gebelik	YOK	VAR.....							
<u>ANTENATAL</u>									
ANNEDE TİROİD HASTALIĞI	YOK	VAR	adı:.....	tedavi:.....					
ANNEDE İLAÇ KULLANIMI	YOK	VAR.....							
antenatal steroid	YOK	VAR.....							
Fetal distres	YOK	VAR.....							
<u>NATAL</u>									
Doğum şekli	NSD	SEZARYEN							
APGAR	1.dk.....	5.dk.....	KORDON KAN GAZI	pH.....	pCO2.....	HCO3.....	BE.....		
Resusitasyon	yok	oksijen	PBV	Kardiyak komp.	İlaç	ETT			
BOY.....	BAŞ ÇEVRESİ.....								
<u>POSTNATAL</u>									
MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ	yok	var.....	süresi.....						
SURFAKTAN	yok	var.....							
BPD	yok	Hafif	Orta	Ağır					
Steroid	yok	var							
DOPAMİN	Yok	öncesinde almış	tetkik günü alıyor						
PARENTERAL BESLENMEgün	TRACUTİL®	alma öyküsü	yok	var				
ENTERAL BESLENME	başlanma günü..... >80 cc/kg/gün.....								
İVK	yok	var.....	evre.....						
Operasyon/girişim	yok	var.....	tarihleri.....						
Kateter	yok	UV/UA	sayısı:.....	tarih.....	Periferik	sayısı:.....	tarih.....		
KONTRASTLI GÖRÜNTÜLEME	yok	var							
SEPSİS	yok	linik sepsis	kültür ile kanıtlı						
NEK	yok	var.....	evre.....						

Tarih	T4	sT ₄	TSH	KORTİZOL	Tedavi (doz)

ENDOKRİNOLOJİ İZLEMİ

İdrar iyodu:

Tiroid antikorları

Tiroid USG

Tarih	T ₄	sT ₄	TSH	KORTİZOL	Tedavi (doz)

BÜYÜME

6.ay boy..... tartı.....

12.ay boy..... tartı.....

24.ay boy..... tartı.....

3 yaş boy..... tartı.....

NÖROLOJİ İZLEMİ

Son Nörolojik muayene (tarih.....)

.....

MR tarih..... sonuç.....

DENVER

1.tarih..... sonuç.....

2.tarih..... sonuç.....

Diğer gelişim testi.....

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı :Saygın ABALI

Doğum tarihi :22 Mart 1981

Doğum yeri :Konya

Medeni Hali :Evli

Ev Adresi :Silivrikapı Mahallesi Serdengeçti Sokak No:15/3 Fatih İSTANBUL

İş Adresi :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çapa Fatih İSTANBUL

Yabancı Dil :İngilizce

Telefon :0533 432 67 76

0212 529 98 55

e-mail :abalisaygin@yahoo.com

ÖĞRENİM

Uzmanlık	2005-	İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıpta Uzmanlık Öğrencisi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)
Üniversite	1999- 2005	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR
Lise	1996- 1999	İzmir Fen Lisesi
	1992- 1996	İzmir Bornova Anadolu Lisesi (ortaokul bölümü)
İlkokul	1987- 1992	Karşıyaka Türkbirliği İlkokulu

BİLİMSEL YAYIN LİSTESİ

Makalalar

1. Öztürk Y, Akman N, Arslan N, Hızlı Ş, Bekem Ö, **Abalı S**, Danış N, Büyükgebiz B. Gastroözofageal reflü hastalığı olgularında başvuru semptomları ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi. *Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi* 2004; 1: 91-94
2. Can C, Göker U, **Abalı S**, Çiftçi T, Doksöz Ö, İyilikçi L, Günerli A. Beyin ölümü kavramı ve DEÜTF Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki olguların retrospektif incelenmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* Aralık 2001; 313-318

Bilimsel Toplantılarda Yapılan Konuşmalar

1. **Abalı S, Hafız G**, Başkan: Gökçay G. Çocuklarda İşitme Sorunları, Erken Tanı ve Taramalar, 24 Kasım 2010 İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 2010-2011
2. **Abalı S**, Durmuş MS, Başkanlar: Baş F, Gökçay G. Rahitis Tanı ve Tedavisinde Çelişkiler, 25 Mart 2009 İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 2008-2009

Sözel Bildiri

1. **Abalı S**, Bundak R, Günöz H, Baş F, Saka N, Darendeliler F 2007-2008 Tip 1 Diyabetes Tanısı ile İzlenen Çocuk ve Ergenlerde Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar; Diyabet ve Teknolojik Gelişmeler Sempozyumu, 21-22 Kasım 2008, Kuşadası, sf:44

Poster Sunumları

1. **Abalı S**, Baş F, Darendeliler F, Aydın BK, Bundak R, Saka N, Günöz H. Konjenital Hiperinsülinizimli Vakaların Klinik, Genetik Analiz ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi, 14. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 6-10 Ekim 2010, Muğla
2. **Abalı S**, Demirkol D, Karaböcüoğlu M, Çıtak A. Aktif Kömür Aspirasyonu ve Hava Hapsi, Uluslararası Katılımlı VII.Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 22-26 Mart 2010, Adana
3. Gökşen DŞ, Aycan Z, Özen S, Çetinkaya S, Kara C, **Abalı S**, Demir K, Tunç Ö, Uçaktürk A, Aşar G, Baş F, Çetinkaya E, Aydın M, Karagüzel G, Orbak Z, Şıklar Z, Altıncık A, Öktem A, Özkan B, Öcal G, Semiz S, Arslanoğlu İ, Evliyaoğlu O, Bundak R, Darcan Ş; Çocuk ve Ergenlerde Tip 1 Diabetes Mellitus; Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar 2008 Yılı Çok Merkezli Sonuçları, XIII. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 17-21 Kasım 2009, Antalya, sf:98
4. Durmuş MS, **Abalı S**, Gerenli N, Ünüvar A, Durmaz Ö, Sökücü S, Güllüoğlu M. Çocukluk Çağı Otoimmün Gastriti ve Demir Eksikliği Anemisi Vaka Sunumu, 53.Türkiye Milli Pediatri Kongresi, 21-25 Ekim 2009, Marmaris Muğla. P122
5. **Abalı S**, İnce Z, Demirel A, Gün F, Çoban A, Can G. Term Yenidoğanda Parsiyel Kan Değişimi Sonrası Gelişen Evre IIIB Nekrotizan Enterokolit, 17. Ulusal Neonatoloji Kongresi- UNEKO, 27-30 Nisan 2009, Çeşme, İzmir. sf:314
6. **Abalı S**, Somer S, Bas N, Yekeler E, Kilic G, Koksalan K, Salman N. Poncet Disease: Reactive Arthritis due to Tuberculosis, 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases- ESPID, May 13-17, 2008, Graz, Austria
7. Can C, **Abalı S**, Kılıç A, Eryılmaz SK, Baş F, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M. Santral Diabetes İnsipitusta Bir Neden: Hipofiz Makroadenomu, 30. Pediatri Günleri 14-17 Nisan 2008, İstanbul sf:218

8. Anak S, Atay D, **Abali S**, Garipardıç M, Sarıbeyoğlu E, Akçay A, Tuğcu D, Ünüvar A, Karakaş Z, Öztürk G, Ağaoğlu A, Devecioğlu O, Gedikoğlu G. Which is better? Assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation: by FISH or real-time quantitative polymerase chain reaction, In: Sixth Turkish World Congress of Pediatrics, October 5-8, 2006 Baku, Azerbaijan, sf 42
9. Uçkan C, **Abalı S**. Laboratuvar koşullarında üretilen Akdeniz meyve sineği (*Ceratitis capitata*) populasyonlarının bazı kalite parametrelerinin saptanması üzerinde çalışmalar, Modern Eğitim Fen Dershaneleri Lise Öğrencileri Arası 7. Araştırma Projeleri Yarışması, 5-8 Mayıs 1998 İstanbul, sf 177-178

EĞİTİM

1. **Antibiyotik Kullanım Kursu**, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 02.10.2010, İstanbul
2. **Metabolik Aciller Kursu**, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 06.11.2010, İstanbul
3. **Yenidoğan Kursu**, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 04.12.2010, İstanbul
4. **“Pediatric Advanced Life Support” Kursu**, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, AHA, AAP, 5-6 Haziran 2010, İstanbul
5. **Çocuklarda İleri Yaşam Desteği (ÇİYAD) Kursu**, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım, 13-14 Nisan 2009, İstanbul
6. **Çocuk Kafa Travması Kursu**, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, 31 Mart 2009, İstanbul
7. **Çocuk ve Adolesanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu**, Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği, 22 Mart 2009, İstanbul
8. **Araştırma Sonuçlarının Yayınlanması Eğitim Toplantısı**, Merck Serono Klinik Araştırmalar ve Kanıta Dayalı Tıp Atölyesi, 11 Ocak 2009, İstanbul
9. **İnsülin Pompa Tedavisi Endikasyonlar ve Pompa Tedavisine Başlangıç**, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD, 22 Kasım 2008, Kuşadası
10. **Tıpta Araştırmalara Genel Bakış ve İstatistik Analize Giriş, Orta Düzey İstatistik Analiz Eğitim Toplantıları**, Merck Serono Klinik Araştırmalar ve Kanıta Dayalı Tıp Atölyesi, 13-14 Eylül 2008, İstanbul
11. **Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu** İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi, 12-14 Mart 2008, İstanbul

- 12. Pediatrik Endokrinoloji: Birlikte Tartışalım Kursları, Tiroid, Obezite, Boy Kısalığı, Erken ve Geç Ergenlik**, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD, 1 ve 9 Mart 2008, İstanbul
- 13. Neonatal Resüsitasyon Kursu** T.C Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü 08-10 Ocak 2008, İstanbul
- 14. Çocukluk Çağının Her Döneminde Sağlıklı Beslenme Pratiğı Kursu** 29.Pediatric Günleri, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi, Türkiye Milli Pediatric Derneğı, İ.Ü Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 10-13 Nisan 2007, İstanbul
- 15. “Nitelikli Hizmet için Birlikte Çalışalım” Programı** İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 9-13 Aralık 2005, İstanbul
- 16. IMFSA Professional Exchange Programme in Children’s Hospital of Lublin**, 1-31 Ağustos 2001, Polonya
- 17. International Summer School on Modern Psychiatry**, Ege Bilimsel Araştırma Topluluğı, 15-24 Temmuz 2002, İzmir
- 18. Uluslararası Bilim Olimpiyatları Hazırlık Kursu, Biyoloji**, TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu, 21 Ocak-4 Şubat 1999, Antalya
- 19. Uluslararası Bilim Olimpiyatları Hazırlık Kursu, Biyoloji** TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu, 30 Ağustos- 14 Eylül 1998, Bolu

AKADEMİK ve SOSYAL GÖREVLER

- Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği ve İ.Ü İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 18. Diyabetik Çocuklar Kampı, 12-19 Ağustos 2010, Enez: Kamp Yürütücü Doktoru
- 6.Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Kongre Düzenleme Kurulu, 12-14 Mayıs 2010
- 32.Pediatri Günleri ve 10. Pediatri Hemşireliği Günleri Düzenleme Kurulu, Nisan 2010
- Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği ve İ.Ü İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 17. Diyabetik Çocuklar Kampı, 13-19 Temmuz 2009, Enez: Kamp Yürütücü Doktoru
- 31.Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri Düzenleme Kurulu, Nisan 2009
- İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD 2008-2009 Akademik Yılı, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı: Düzenleme Kurulu Yardımcısı
- Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği ve İ.Ü İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 16. Diyabetik Çocuklar Kampı, 6-13 Temmuz 2008, Enez: Kamp Yürütücü Doktoru
- İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD 2007-2008 Akademik Yılı, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı: Düzenleme Kurulu Yardımcısı
- Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği ve İ.Ü İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 15. Diyabetik Çocuklar Kampı, 13-21 Temmuz 2007, Enez: Kamp Yürütücü Doktoru
- 29.Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri Düzenleme Kurulu, Nisan 2007
- İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD 2006-2007 Akademik Yılı, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı: Düzenleme Kurulu Yardımcısı
- Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği ve İ.Ü İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 14. Diyabetik Çocuklar Kampı, 10-17 Temmuz 2006, Enez: Kamp Yürütücü Doktoru
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Bulaşıcı Hastalıklar ve Uyuşturucu ile Savaş Klubü: Yönetim Kurulu Üyesi 2000-2002