

142024

I

T.C.

İstanbul Üniversitesi

Çocuk Sağlığı Enstitüsü

**PRETERMLERDE HİPOTİROKSİNEMİ
SIKLIĞI**

142024

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa Serdar Cantez

İstanbul – 2004

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMAN TASTIRMA KURULU**

Tez yürütücüsü: Prof. Dr. Asuman Çoban

Bu tez İ.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Asistanlığım süresince eğitimime ve tezime eşsiz katkılarından dolayı, Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. Günay Saner'e, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülker Öneş'e, eski Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Talat Cantez'e, Prof. Dr. Asuman Çoban'a, tezimle ilgili literatürleri sağlayan, tezim hakkında ve diğer konularda danışmanlığını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Rüveyde Bundak'a, Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına, Yenimahalle SSK Hastanesi Perinatoloji Servisi Şefi Sayın Uz. Dr. Sultan Kavuncuoğlu'ya ve Yenimahalle SSK Hastanesi Perinatoloji Servisi Hemşirelerine teşekkür ederim. Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, öğrendiğim, nöbet tuttuğum, Çocuk Hastalıkları öğretim üyeleri, uzmanları, asistanları, hemşire ve personeline yürekten teşekkür ederim.

Dr. M. Serdar Cantez

KISALTMALAR

HPT: Hipotalamik-pitüiter-tiroid

LBW: 'Low birth weight'- Düşük doğum tartılı yenidoğan

MDI: Monodeiyodinaz

rT3: reverse (ters) triiyodotironin

sT₄: Serbest tiroksin

T₂: 3,3-diiyodotironin

T₃: Triiyodotironin

T₄: Tiroksin

TBG: Tiroid bağlayan globulin

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimülan hormon

VLBW: 'Very low birth weight - Çok düşük doğum tartılı yenidoğan

BAT: Brown adipose tissue – kahverengi yağ dokusu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR ve ÖZET.....	32
KAYNAKLAR.....	33

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde karşılaşılan durumlardan biri, prematürite ve beraberinde getirdiği sorunlardır. Bunlar başlıca solunum sıkıntısı, intrakraniyal kanamalar, metabolik sorunlar (ör. hipoglisemi, hipokalsemi vs.) ve infeksiyonlardır. Son 30 yılda bu sorunların arasına hipotiroksinemi de katılmıştır.

1970'li yıllarda hipotiroidi için tarama testinin yapılmaya başlamasıyla birlikte, bazı preterm yenidoğanlarda T4 ve sT4'ün düşük olduğu saptanmıştır. Preterm yenidoğanlarda görülen hipotiroksineminin bir çok nedeni vardır. Bu durumun sonuçları da çeşitlilik göstermektedir. Tiroid hormonlarının nörolojik gelişim üzerinde ciddi etkileri vardır. Pretermelerde hipotiroksineminin tanımlanmasından sonra, bu durumun fizyolojik mi yoksa patolojik mi olduğu tartışması başlamıştır. Bu bağlamda tiroid replasman tedavisi ile nörolojik gelişim arasındaki ilişkiye dair bir takım araştırmalar yapılmıştır. Araştırmaların bazılarının sonucunda, özellikle 28 gestasyon haftasının altında doğan preterm yenidoğanların, tiroid hormonu replasmanından fayda görebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Prematüriteye sekonder gelişen hipotiroksineminin olası nörolojik sekellerinin daha büyük vaka serilerinde araştırılması gerekliliği şu aşamada önem kazanmaktadır.

Ülkemizde preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi sıklığı henüz saptanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, pretermelerde hipotiroksineminin

sıklığına saptamaktır. Böylece, sıklığı belli olan bir durumun ileride yapılacak çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmüştür.



GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA TİROİD BEZİ FONKSİYONU

Tiroid Bezinin Embriyolojisi:

Tiroid bezi primitif bukkofaringeal kavitenin türevidir. İki katmanın katılımıyla meydana gelir: faringeal katın (ortanca katman) orta hat kalınlaşması ve dördüncü faringobrankial keselerin (lateral katman) aşağı uzanımları ile oluşur. Bu yapılar gestasyonun 16-17. günlerinde seçilebilir hale gelir. 24.günde ortanca katmandan ince bir divertikül bukkal kavitenin zemininden dördüncü brankial arka doğru uzanım gösterir. Gestasyonun 50. gününde ortanca ve lateral katmanlar birleşir ve bukkal sap yırtılır. Bu süreç içinde tiroid bezi kaudal devinim göstererek sürekli bulunacağı ön boyun bölgesine ilerler. Gestasyonun yetmişinci gününde kolloid histolojik olarak gösterilebilir. Bu sırada tiroid bezinde tiroglobulin sentezi ve iyodür toplanması başlamıştır. Folliküler fazın son dönemlerinde kolloid boşlukları hacimsel artış gösterir, giderek artan oranda hücre büyümesi ve tiroid hormon birikimi meydana gelir. Gestasyonel yaşamın 12. haftasında tiroid bezinin ağırlığı 80 mg iken, miada doğru 1-2 g olur.

Fetal Yaşamda Tiroid Bezi Fonksiyonlarının Olgunlaşması

Fetal yaşamda tiroid sisteminin olgunlaşması iki aşamalı olarak gerçekleşir:

1. Embriyogenez ve
2. Hipotalamik-pituiter-tiroid (HPT) hormon sentez ve kontrolünün olgunlaşması.

HPT sistemin gelişimi ve embriyogenez gestasyonun ilk trimesterinde gerçekleşir. Fetal tiroid bezi gestasyonun yetmişinci gününde dahi iyodür konsantrasyonu ve iyodotironin sentezi yapabilmektedir. On – onikinci haftalarda fetal hipotalamusta tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve somatostatin, hipofizde ise tiroid stimulan hormon (TSH) bulunmaktadır. İkinci trimesterde bir yandan hipofiz ve serum TSH konsantrasyonu artarken, diğer taraftan hipotalamo-hipofizer portal vasküler dolaşım olgunlaşır. Eşzamanlı gerçekleşen bu gelişmeler ile hipofizer TSH salınımının hipotalamik TRH ile kontrolü kolaylaşmış olur. Bununla birlikte fetal yaşamın onsekizinci haftasına kadar bu sistem sessiz kalır, dolaşımdaki TSH ve tiroksin (T_4) düzeyi düşüktür (16).

HPT sistemini etkileyen çevresel faktörlerden ikisi: (1) plasenta ve (2) ekstrapotalamik dokuların TRH üretim kapasitesidir. Plasenta tiroid hormonlarına kısmi geçirgenlik sağlarken, TSH'ya geçirgen değildir. Bu durumda fetal HPT sistemi anneninkinden bağımsız gelişir. Gestasyonel yaşam süresince genelde triiyodotironin (T_3) ve T_4 düzeyi plasentanın anne tarafında daha fazla bulunurken, miada doğru bu durum özellikle T_4 için

değişip, fetal tarafta düzey daha fazla saptanabilir. Plasentanın engel görevi yapmasının bir nedeni de plasental dokuda iç halka tip III iyodotironin monodeiyodinaz (MDI) bulunmasıdır. Bu enzim, T_4 'ü inaktif ters T_3 'e (rT_3), T_3 'ü inaktif 3,3-diiyodotironine (T_2) çevirir. Plasental dokuda ayrıca T_4 'ü aktif T_3 'e çeviren tip II dış halka MDI enzimi de bulunur; ancak aktif T_3 'e dönüşen hormon genellikle tip III MDI enzimiyle deiyodine edilerek inaktif T_2 'ye dönüştürülür. Bununla beraber, özellikle erken dönemde anneden fetusa T_4 geçişi olur. Atiroid fetuslarda yapılan incelemelerde normalin % 20 ila 50'si oranında tiroid hormonu saptanmıştır (12).

Plasenta TRH'ya geçirgendir; ancak plasentada büyük kısmı yıkılır. Maternal dolaşımında da az miktarda bulunan TRH'nın fetal HPT sistemine büyük etkisi yoktur. Bununla birlikte, ekstrapitotalamik TRH hem plasenta, hem de fetal barsak dokusu ve pankreas tarafından üretilir. Fetustaki yüksek TRH düzeyi, plasentanın ve ekstrapitotalamik dokuların TRH üretmesi ve kanda TRH yıkım aktivitesinin düşük olmasına bağlıdır. Kordon kanındaki TRH düzeyi de yüksektir (12).

Daha önce belirtildiği gibi, fetal HPT sistemi fetal yaşamın 18 – 20. haftalarına kadar sessizdir. Gestasyonel yaşamın ikinci yarısında, yükselen TSH nedeniyle fetal tiroid bez işlevi gittikçe artar. Diğer bir artış serbest T_4 (sT_4) ve TSH oranında olur. Bu artış, TSH sekresyonundaki hipotalamo-hipofizer negatif 'feedback' kontrolün olgunlaştığını gösterir. HPT negatif 'feedback' kontrol mekanizmalarının nasıl olgunlaştığı karmaşık bir mekanizma olup henüz aydınlatılamamıştır. Gestasyonun ikinci yarısındaki tiroid sistem olgunlaşmasındaki etkenler, hipotalamik TRH sekresyonunda

artış, tiroid hormon sekresyonu azalmasına neden olan hipofizer TSH için negatif 'feedback' kontrol sistemi olgunlaşması, tiroid folliküler hücrelerinin TSH'ya hassaslaşması olarak sayılabilir.

Tiroid Hormon Metabolizmasının Olgunlaşması:

Tiroid bezi T_4 'ün tek kaynağıdır. Doğum sonrasında dolaşımda bulunan T_3 'ün çoğu T_4 'ün, T_3 'e periferik dokularda monodeiyodinasyonu sonucunda ortaya çıkar. İyodotironinlerin monodeiyodinasyonu bu metabolizmanın temel yoludur. Monodeiyodinasyon, iyodotironin molekülünün ya dış (fenol) halka, veya iç (tirozil) halkasının işlenmesiyle gerçekleşir. T_4 'ün dış halkasının monodeiyodinasyonu ile aktif T_3 meydana gelir. Bu işlem ya tip I, ya da tip II MDI ile gerçekleşir. T_4 , veya T_2 ile T_3 'ün dış halkasının monodeiyodinasyonu ile rT_3 meydana gelir. Bu işlem genelde tip III, nadiren tip I MDI ile gerçekleşir. Fetal tiroid hormon metabolizmasında en önemli rolü karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan MDI tip III enzim aktivitesi oynar. Bu nedenle fetal kanda yüksek konsantrasyonda rT_3 bulunur. Karaciğer ve böbrekte bulunan MDI tip I enzimi ise dolaşımdaki T_3 oluşumunu sağlar. MDI tip II enzimi ise beyin, hipofiz, kahverengi yağ dokusu ile keratinositlerde bulunur ve lokal T_3 meydana getirir. Gestasyonun 30 – 40. haftalarında hepatik MDI tip I konsantrasyonunda meydana gelen artış, serum T_3 konsantrasyonunda artışa neden olur.

Fetal kanda hem T_3 hem T_4 proteinlere bağlanır. Bu proteinler, tiroid bağlayan globulin (TBG), T_4 bağlayan prealbumin (transtiretin) ve albümin olarak sıralanabilir. TBG, T_4 bağlayan prealbumin ve albümin karaciğerde

yapılır ve gestasyonun ikinci yarısında sentezleri belirgin olarak artar. Fetal hepatik TBG yapımı östrojen etkisi ile stimüle olurken, karaciğerden metabolize olması da yine östrojen etkisi ile azalır. Gebelik sürecinde gestasyon ortası ile 34-35.haftalar arasında artan östrojen yapımı TBG ve total T_4 artışına neden olur. Bununla beraber T_4 artışına sekonder serbest T_4 artışı da görülür ve genellikle TBG artışından daha hızlı gerçekleşir.

Ekstrauterin Yaşama Geçiş:

Term yenidoğanlarda doğumla birlikte tiroid bezi fonksiyonlarında geçici ve kalıcı bazı değişiklikler görülür.

Geçici Değişiklikler

- Neonatal TSH artışı
- T_4 ve T_3 artışı
- BAT termogenez stimülasyonu

Kalıcı Değişiklikler

- Tiroid hormonlarının artık plasenta tarafından yıkılmaması
- Doku tip III MDI enziminde azalma
- Doku tip I MDI enziminde artma
- T_4 'ten T_3 'e dönüşüm artışı
- Serum T_3 artışı
- İnaktif tiroid hormon analoglarının azalmış üretimi
- Ekstrahipotalamik TRH üretiminde azalma

- TSH konsantrasyonunda azalma
- Serbest T_4 ayar (set-point) dengesinin hipotalamo-hipofizer sisteminden TSH sekresyonu için tekrar ayarlanması

Serum TSH düzeyinde neonatal soğuma ile birlikte belirgin; ancak geçici bir yükselme meydana gelir. TSH'daki bu yükselme ilk 30 dakikada zirve noktasına ulaşır. TSH yüksekliğine cevap olarak postnatal yaşamın ilk 24 - 36 saatinde serum T_3 ve T_4 artışı (50 -150 ng/dl) meydana gelir. Bunun nedeni kısmen doku tip I MDI enzim aktivitesinin artması ve T_4 'ten T_3 'e dönüşümün artmasıdır. Göbek kordonunun kesilmesiyle plasenta fetal dolaşımdan ayrılır ve plasental T_3 'ün monodeiyodinasyon ile yıkımı azalır. Böylece serum T_3 düzeyinde artış olur. Serum T_3 düzeyindeki ilerleyici yükselme, büyük oranda hepatik tip I MDI enziminin artmış aktivitesine bağlıdır. Hepatik tip I MDI enziminin artmış aktivitesi, kısmen de olsa serum serbest T_4 enziminin gelişimsel matürasyonu ile ayarlanmaktadır.

Yaşamın ilk 2-3 gününde serum TSH düzeyi zirve noktaya ulaştıktan sonra azalarak, kordon kanından da daha düşük düzeylere iner ve ekstrauterin yaşamda süregidecek kalıcı düzeylere geriler. TSH düzeyindeki bu azalmanın mekanizması açık değildir. Serum T_3 ve T_4 artışının bunda kısmen etkileri olmaktadır; ancak geçici hipertiroksinemik durum ortadan kalktığına da serum TSH düzeyi daha düşük olan düzeyde sabit kalmaktadır. TSH sekresyon düzeni için hipotalamo-hipofizer ayar noktası serbest T_4 'ün 'feedback' kontrolü için yeniden ayarlanmaktadır. Göbek kordonunun kesilmesi, plasental TRH kaynağını da ortadan kaldırmaktadır. Bunun TSH sekresyon düzeni için önemli bir nokta olup olmadığı henüz

bilinmemektedir. Ekstrahipotalamik TRH, TSH sekresyonunda önemli olan tiroid hormon supresyonunu inhibe ediyor olabilir ve intrauterin dolaşımında baskın olan ekstrahipotalamik TRH düzeyinin azalması sT₄/TSH oranının artmasına neden olabilir (12).

Son olarak ekstrauterin çevreye geçiş ve göbek kordonunun kesilmesiyle inaktif tiroid hormon analoglarının yapımında ve serum düzeyinde düşüş görülür. Bunlar rT₃, T₂, ve sülfatlanmış metabolitlerdir: T₄S, T₃S, rT₃S ve T₂S. Bu işlem birkaç gün ile birkaç hafta arasında bir süre içinde gerçekleşir. MDI enzim aktivite değişimleri ve belki de sülfotransferaz ve sülfataz enzimlerinin doku düzeyi değişimlerine bağlı bir süreçtir. Sonuçta elde kalan etki biyoaktif tiroid hormon analoglarının azalması ve aktif T₃ düzeyinin artmasıdır.

PRETERMLERDE TİROİD FONKSİYONU

Preterm yenidoğanlar da term bebekler gibi hemen aynı adaptasyon aşamalarından geçerler. Bununla beraber tüm değişiklikler daha az olgunlaşmış bir hipotalamo-hipofizer aks üzerinden gerçekleşir.

Term yenidoğanlar ile karşılaştırıldığında:

- Serum TBG ve total T₄ düzeyleri daha düşüktür.
- Doku tip I MDI aktivitesi ve serum T₃ düzeyi daha düşüktür.
- TRH ve sT₄ düzeyi daha düşüktür.
- Biyoaktif tiroid hormon analogları düzeyi daha yüksektir.
- BAT termojenik mekanizmaları daha az olgunlaşmıştır.

- Doku düzeyinde tiroid hormonuna verilen cevap henüz olgunlaşmamıştır.

Olgunlaşma gestasyonel yaşla doğru orantılı olarak artış gösterir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesiyle birlikte artık sadece düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar (LBW - low birth weight – doğum tartısı<2500g) değil, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar da (VLBW – very low birth weight – doğum tartısı<1500g) yaşatılabilmektedir (8).

Hemen hemen bütün prematüre yenidoğanlar hipotiroksinemiktir. Term yenidoğanlarda sT_4 düzeyleri 25-27 haftalık prematüre yenidoğanlara göre yaklaşık 2 –3 kat yüksektir (18). Gestasyon yaşıyla ilişkili tiroksin düzey düşüklüğü **prematürenin hipotiroksinemisi** olarak tanımlanır. Daha önce belirtildiği gibi LBW ve VLBW yenidoğanlarda daha belirgindir. Bunun mekanizması belli değildir ve LBW yenidoğanlar ile VLBW yenidoğanlar arasında bazı farklar mevcuttur. Düşük TBG düzeyi ve azalmış T_4 sekresyonu yetersiz tiroid fonksiyonundan kaynaklanır. Buna TSH' nin da yetersiz salınımı eşlik etmektedir.

DÜŞÜK DOĞUM TARTILI YENİDOĞANLAR (LBW)

30-32 gestasyon haftasından daha büyük olan LBW bebeklerde term bebeklerde olduğu gibi yaşamın ilk günlerinde TSH yükselmesine sekonder sT_4 düzeyinde artış görülür. Bundan sonra serum TBG, T_4 , sT_4 ve T_3 düzeyleri giderek artar ve term yenidoğan düzeyine gelir. LBW yenidoğanlarda hipotalamo-hipofizer aksı denemek amacıyla yapılan

çalışmalara göre eksojen TRH verilmesini takiben TSH düzeyinde hemen gerçekleşen ve 30 dakika süren yükselme görülür. Bunu takiben serum T₄ düzeyi yaklaşık 3 saat kadar yüksek kalır (18). Dışardan verilen TRH'ya hipotalamo-hipofizer aksın bu Şekilde cevap vermesi prematrelerdeki olgunlaşma eksikliğinin daha çok hipotalamustan kaynaklandığını göstermektedir. Enteresan olan serum TSH düzeyiyle gestasyon yaşı veya postnatal yaş arasında bir korelasyon olmamasıdır. Preterm yenidoğanlar 38-42 haftalık olduklarında, başlangıçta düşük olan T₃/TSH veya T₄/TSH oranı kendiliğinden yükselmektedir. Yükselen oranlar tiroid bezinin TSH'ya verdiği yanıtın olgunlaşmasını ve T₄'n T₃'e monodeiyodinasyonunun arttığını göstermektedir.

ÇOK DüşüK DOğUM TARTILI YENİDOğANLAR (VLBW) :

Hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) aksın VLBW pretermelerde ekstrauterin yaşama adaptasyonu daha da güç olmaktadır. Erken neonatal dönemde TSH artışı ve erken tiroid cevabı kısıtlanmıştır. Serum T₄ ve sT₄ düşük düzeylerde kalır. Serum T₄ düzeyindeki düşüklüğün nedeni kısmen de olsa serum TBG düzeyindeki düşüklüğe bağlıdır ve bu da neonatal morbiditenin bir yansımasıdır. Serum TSH düzeyi transient (geçici) hipotiroksinemiye yanıt olarak genelde yükselmez ve sT₄ düzeyi kordon kanı seviyesine ancak 3-4 haftada ulaşır. VLBW pretermelerde yaşamın ilk haftalarında negatif iyodür dengesi görülür. Bunun nedeni olarak da bu bebeklerin ekstrauterin dönem adaptasyonlarının yetersiz oluşu ve iyodürün tiroid bezine girişinin yetersiz olması gösterilir. Serum tiroglobulin konsantrasyonları da yüksektir. Bu durumun tiroid hormonlarının yetersiz iyotlanmasında artış veya tiroid

folliküler hücrelerinin zayıf etkili tiroglobulin sentezlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Her iki durumda da inefektif tiroid hormon sentezi gerçekleşmektedir. VLBW pretermelerde serum T3 düzeyleri de düşüktür. Dışardan verilen T4 hormonuyla da bu düzeyler normale gelmez. Bu nedenle T4'ün tip 1 MDI ile T3'e dönüşümü de azdır. Bunun nedeni ise özellikle karaciğerde bu enzimin karaciğerde aktivitesinin düşük olmasıdır. Gestasyon haftası çok düşük prematürelere serum T3'ünün çok büyük kısmı tiroid kaynaklıdır.

Hastalıkların Etkisi:

VLBW yenidoğanlar neonatal morbiditeye daha açıktır ve bu durum tiroid fonksiyonlarını etkiler. Hayvanlarda ve erişkinlerdeki nontiroid hastalıklarda (düşük T3 sendromu, ötiroid hasta sendromu), T4'ün T3'e dönüşümü azalır, T4 TBG'ye daha az bağlanır ve böylece total T4 düzeyi düşer, karaciğerde TBG yapımı azalır, hipotalamo-hipofizer TSH sekresyonu azalır, ve rT3 düzeyi artar. VLBW prematürelere neonatal morbiditenin etkisi iki çalışmada araştırılmıştır. Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık kantitatif olarak değerlendirilmiştir (12,14). Buna göre yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilasyonda kalma süresi, parenteral beslenme alma süresi, ve ilaçlardan kortikosteroid, dopamin, dobutamin ve antibiyotik alma süresi değerlendirilmiştir. Hafif hastalığı olan 27 vakada ortalama T4 düzeyi hafifçe azalmış; ancak sT4 ve molar T4/TBG oranı değişmemiş bulunmuştur. Ciddi hastalığı olan 5 vakada, ortalama T4 ve TBG düzeyi belirgin olarak azalmış, ortalama sT4 düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Van Wassenaer ve arkadaşlarının çalışmasında ise minimal

solunum sıkıntısı, sepsisi olmayan, inotropik ilaç almayan, bronkopulmoner displazisi olmayan ve 14 günden az parenteral nutrisyon alan sağlıklı prematüre yenidoğanlarla, mekanik ventilasyon gerektiren ağır solunum sıkıntısı olan ve sürfaktan ihtiyacı gösteren ciddi hastalığı olan yenidoğanlar karşılaştırılmıştır (35). Postnatal yaşamın ilk haftasında hasta prematüre yenidoğanların sağlıklı prematüre yenidoğanlara göre TBG, T4, T3 ve TSH düzeyleri daha düşük, sT3 düzeyleri benzer bulunmuş. rT3 düzeylerinde değişiklik saptanmamış. Job ve arkadaşları ise RDS'si olan prematüre yenidoğanlarda sT4 düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir (13). Bu nedenle tiroid dışında bir hastalığı olan erişkinlerde olduğu gibi, hasta prematüre yenidoğanlarda TSH sekresyonunda inhibisyon, azalmış hepatik TBG üretimi, T4'ten T3'e dönüşümde azalma, T4'ün TBG'ye bağlanmasında inhibisyon ve dolayısıyla artmış sT4 düzeyi görülür (12).

Bu değişikliklerin hepsi hastalıkların şiddeti ile doğru orantılıdır. Ayrıca, hayvan ve erişkinlerin nontiroid hastalıklarıyla ilgili çalışmalarda, dokuların tiroid hormon alımı (uptake), TSH'nın biyoyararlanımı ve tiroidin TSH'ya yanıtının azaldığı gösterilmiştir (6). Prematüre yenidoğanlarda da aynı mekanizma rol oynayabilir.

HİPOTİROKSİNEMİK PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SPEKTRUMU:

Hipotiroksinemi genelde yerel tiroid fonksiyon tarama testleri neticesinde term bebeklerle kıyaslanarak oluşturulan bir tanımlamadır. Ortalamanın 2 standard deviasyon altı hipotiroksinemi olarak kabul edilir.

Son zamanlarda prematüre bebekler için gestasyon yaşına göre total ve serbest T4 düzey normları çıkartılmıştır.

Fizyolojik hipotiroksinemiden anlaşılan düşük sT4 düzeyinin sağlıklı yaşamsal işlevleri sağlayabilecek miktarlarda bulunmasıdır. Prematüre yenidoğanlarda hipotiroksineminin (TSH yükselmeden, hipotalamo-hipofizer veya nontiroid hastalık olmadan) fizyolojik olup olmadığı veya bunun sağlıklı yaşamı sağlayıp sağlamadığı konusunda tartışmalar mevcuttur. LBW prematürelere görülen hipotiroksineminin fizyolojik olup olmadığı, eğer fizyolojik değilse, özellikle nörolojik gelişim açısından tedavi edilip edilmemesi konusu ancak son yıllarda yapılan araştırmalarla netlik kazanmaya başlamıştır (3,9,10,15,19,21,22,26,28,29,32,36). Hipotiroksinemi saptanan prematüre yenidoğanlarda tiroid hormonu verilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi şeklinde yapılan iki adet prospektif çalışma bulunmaktadır. 1984 yılında Chowdhry ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada 8 prematüre yenidoğana T4 desteği verilmiş ve etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (8). Daha sonra van Wassenaar ve ark.ları, gestasyon yaşı 25-29 hafta arasında değişen 100 tane prematüre yenidoğana ve 100 kontrol prematüre vakaya 8 µg/kg/gün T4 vermişlerdir. Sonuçta tedavi verilen grupta 27 haftadan küçük prematüre yenidoğanlarda plasebo alan kontrol grubuna kıyasla IQ düzeyinde 10 puan artış saptamışlardır (42,43).

Ekstrauterin yaşama geçişle birlikte, sınırlı tiroglobulin ve organik iyot deposu bulunan, T4 kullanımında artış beklenen prematüre yenidoğan geçici primer hipotiroidi için risk altındadır (serum T4 ve sT4 düzeyi düşük, TSH

düzeyi yüksek). Bu durum postnatal yaşamın 2-3. haftalarında, iyot alımının düşük olduğu bölgelerde doğan VLBW yenidoğanlarda görülür.

VLBW yenidoğanlarda geçici olarak total ve serbest T4 düzeyinin 1-2 hafta süreyle düşük seyretmesi prematüritenin geçici hipotiroidizmi olarak adlandırılır.

VLBW yenidoğanlarda TSH salgısını uyaracak eşik sT4 düzeyinin ne olduğu bilinmemektedir. VLBW yenidoğanlar için hipotiroidi prevalansı %0.12'den %0.41'e yükselir (12). Bu durum da VLBW yenidoğanların çoğunun ciddi hipotiroidizmi karşısında serum TSH düzeylerini yükseltebildiklerini göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 1/08/2001 – 10/11/2003 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD ile İstanbul SSK Yenimahalle Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için gerekli etik kurulu izni, Anabilim Dalı Etik Kurulundan alınmıştır.

Çalışma grubu

Belirtilen süre içinde, ilgili hastanelerin Yenidoğan ve Prematüre Servislerinde yatan, gestasyon yaşı 38 haftanın altında olan, doğum tartısı, boyu ve baş çevresi gestasyon yaşına uygun (AGA) 208 preterm yenidoğan çalışmaya alındı.

Preterm yenidoğanlar, gestasyon yaşlarına göre 6 gruba ayrıldı.

Grupların gestasyon yaşına göre ayırmaları aşağıda belirtilen şekilde yapıldı:

1. **Grup:** gestasyon yaşı 26 - 27^{6/7} hafta arasında olan preterm yenidoğanlar
2. **Grup:** gestasyon yaşı 28 - 29^{6/7} hafta arasında bulunan preterm yenidoğanlar
3. **Grup:** gestasyon yaşı 30 - 31^{6/7} hafta arasında bulunan preterm yenidoğanlar
4. **Grup:** gestasyon yaşı 32 - 33^{6/7} hafta arasında bulunan preterm yenidoğanlar
5. **Grup:** gestasyon yaşı 34 - 35^{6/7} hafta arasında bulunan preterm yenidoğanlar
6. **Grup:** gestasyon yaşı 36^{6/7} - 37^{6/7} hafta arasında bulunan preterm yenidoğanlar.

Çalışmaya alınan vakalarda aşağıda belirtilen özelliklerin bulunması koşullarına dikkat edildi

Gestasyon yaşı 34 haftadan büyük olan vakalarda:

- oda havasında spontan solunumu olması
- 5. dakika APGAR skorunun 7'nin üzerinde olması,
- kraniyal ultrasonografisinde kanama bulgularının olmaması koşulları arandı.

Gestasyon yaşı 31 – 33^{6/7} hafta arasında bulunan vakalarda

- 5. dakika APGAR skorunun 6'nın üzerinde olması,
- mekanik ventilasyon veya oksijen desteği süresinin 24 saatten daha az olması koşulları arandı.

Gestasyon yaşı 26 – 30^{6/7} hafta arasında bulunan vakalarda mekanik ventilasyon ve oksijen desteği sürelerine bakılmaksızın AGA olan vakalar çalışmaya alındı.

Ağır konjenital malformasyonu olan vakalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Vakaların belirlenmesi aşamasında, hasta dosyalarından çalışmaya uygun olan vakaların isimleri belirlenmiştir. Vakaların adı soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi ve saati, doğum şekli, APGAR skorları, doğum tartısı, boyu, baş çevresi ve gestasyon yaşları kaydedilmiştir. Gestasyon yaşı, son adet tarihini (SAT) bilen annelerde SAT'a göre, bilinmeyen durumlarda ise Ballard skora göre karar verilmiştir. Kanlar alındıktan sonra, kanın alınış tarihi ve saati kayıt edilmiştir. Kraniyal ultrasonografi yapıldıktan sonra sonuç kayıt edilmiştir.

Kanlar, ilgili servis hemşireleri tarafından damaryolu takma veya değiştirme işlemi sırasında düz tüplere 1-1,5 ml hacminde alınmıştır. Kanların serumu ayrılıp, -20°C'de saklanmıştır.

Yukarıda belirtilen koşulları sağlayan preterm yenidoğanlar, 6 gruba ayrılarak istatistiksel olarak incelenmiştir.

Laboratuvar incelemeleri

Serumlardan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarında ELISA yöntemiyle T_3 , T_4 , sT_4 ve TSH çalışılmıştır.

Çalışmalarda BioCheck, Inc 837 Cowan Rd. Burlingame, CA firması tarafından üretilen kitler kullanıldı.

T_3 ölçümü

1. -20°C 'de saklanan serum örneklerinin oda ısısına ($18-25^{\circ}\text{C}$) kadar gelmesi beklenmiştir.
2. T_3 -HRPO bileşik reagentin hazırlanması için 0,1 ml T_3 -HRPO bileşik konsantresi, 1 ml T_3 bileşim sulandırıcısına eklenmiş ve iyice karıştırılmıştır.
3. Standart, örnek ve kontrollerden 50 μl hacminde ilgili mai pipetlenmiş ve uygun hücreye konulmuştur.
4. 50 μl antikor reagent her hücreye eklenmiştir. 30 saniye kadar karıştırılmıştır.
5. 100 μl çalışma bileşim reagenti her hücreye eklenmiştir. 30 saniye beklenmiştir.
6. Oda ısısında 60 dakika beklenmiştir.
7. İnkübasyon karışımı atıldıktan sonra, mikrotiter hücreleri 5 kez distile veya deiyodize edilmiş suyla yıkanmıştır.

8. Hücrelerde geri kalan su damlalarını yok etmek için tabletler, kurutma kağıdının üzerine konulmuştur.
9. Her hücreye 100 µl TMB kimyasalı konulmuştur. Hafifçe 5 saniye kadar sallanmıştır.
10. Oda ısısında, karanlıkta 20 dakika sallamadan inkübasyona bırakılmıştır.
11. Reaksiyon, her hücreye 100 µl stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılmıştır.
12. Örnekler 30 saniye kadar nazikçe sallanmıştır. Bu işlem sırasında mavi rengin sarıya tamamen dönüştüğüne dikkat edilmiştir.
13. Örnekler 15 dakika içinde 450 nm'de mikrotiter okuyucuda çalışılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan T3 çalışma kitinin normal değer aralığı 0,6-1,85'tir.

T₄, sT₄ ve TSH ölçümü için de aynı yöntem kullanılmıştır. İlgili testler için kullanılan kitlerin referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir.

T₄ referans aralığı: 5-13 µg/dl

sT₄ referans aralığı: 0,8-2 ng/dl

TSH referans aralığı: 0,4-7 µIU/ml .

Çalışmamıza alınan vakalar, T₄ düzeyi 5 µg/dl'nin altında, TSH değerlerinin ise normal sınırlar içinde bulunması durumunda hipotiroksinematik olarak kabul edildi.

İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 1.1 for Windows paket programı içinde Pearson ki-kare (χ^2) testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. p değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.



BULGULAR:

Daha önce belirtildiği gibi, çalışmaya alınan toplam 208 tane preterm yenidoğan gestasyon yaşına göre 6 gruba ayrıldı. Birinci grupta 12, ikinci grupta 24, üçüncü grupta 24, dördüncü grupta 68, beşinci grupta 54, altıncı grupta 26 vaka yer aldı (Tablo 1). Bu vakaların 94 tanesi kız (%45,2), 114 tanesi erkekti (%54,8).

Tablo 1. Çalışmaya alınan vakaların gruplara göre dağılımı.

	Açıklama	n
Grup 1	gestasyon yaşı 26 - 27 ^{6/7}	12
Grup 2	gestasyon yaşı 28 - 29 ^{6/7}	24
Grup 3	gestasyon yaşı 30 - 31 ^{6/7}	24
Grup 4	gestasyon yaşı 32 - 33 ^{6/7}	68
Grup 5	gestasyon yaşı 34 - 35 ^{6/7}	54
Grup 6	gestasyon yaşı 36 ^{6/7} - 37 ^{6/7}	26
Toplam		208

Gruplarda yer alan yenidoğan pretermlerin doğum tartısı, doğum boyu ve baş çevresi her grup için aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 2. Grupların kendi aralarında demografik özellikleri

Grup 1 (n=12)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	1008,3	995	800	1300	146,4
Doğum boyu (cm)	35,1	35	33	39	1,6
Baş çevresi (cm)	25,1	25	24	29	1,4

Grup 2 (n=24)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	1238	1290	920	1600	212
Doğum boyu (cm)	38,7	39	34	43	3,5
Baş çevresi (cm)	27	27	24,5	31	2,1

Grup 3 (n=24)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	1395,4	1345	1080	1810	248,2
Doğum boyu (cm)	39,6	39	36,5	44	2,47
Baş çevresi (cm)	28,12	28	25	34	2,2

Grup 4 (n=68)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	1737,6	1770	1280	2500	288,2
Doğum boyu (cm)	42	42	39	49	2,3
Baş çevresi (cm)	30,1	30	27	32,5	2

Grup 5 (n=54)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	2026,3	1950	1550	2960	371,9
Doğum boyu (cm)	44,1	44	41,5	49	1,9
Baş çevresi	30,75	30,75	29	32,5	1,06

Grup 6 (n=26)	ortalama	ortanca	en küçük	en büyük	standart sapma
Doğum tartısı (g)	2418,3	2340	1950	3120	278,9
Doğum boyu (cm)	46,46	47	44	51	2,04
Baş çevresi	32,1	32	31	34	1,05

Bu gruplarda, gestasyon haftaları ile T_3 , T_4 , TSH, sT_4 verileri korelasyon analiziyle değerlendirildi.

Tablo 3. Grupların tiroid hormon ve istatistik değerleri aşağıda sıralanan tablolarda bildirilmiştir.

Grup 1 (n=12)	T₃ (ng/ml)	TSH (μIU/ml)	T₄ (μg/dl)	sT₄ (ng/dl)
Ortalama	0,892	5,3	5,4	0,85
Ortanca	0,9	4,4	4	0,75
Standart sapma	0,468	3,2	3,12	0,49
En düşük	0,3	1,8	2,2	0,2
En yüksek	1,6	14	12	2

Grup 2 (n=24)	T₃ (ng/ml)	TSH (μIU/ml)	T₄ (μg/dl)	sT₄ (ng/dl)
Ortalama	0,6	3,25	5,1	0,67
Ortanca	0,55	2,2	4,55	0,55
Standart sapma	0,50	3,12	2,46	0,5
En düşük	0,1	0,4	0,7	0,1
En yüksek	1,7	13,1	11,2	2,4

Grup 3 (n=24)	T₃ (ng/ml)	TSH (μIU/ml)	T₄ (μg/dl)	sT₄ (ng/dl)
Ortalama	0,79	3	5,75	0,7
Ortanca	0,75	2,4	4,65	0,6
Standart sapma	0,7	3,3	3,52	0,51
En düşük	0,1	0,2	0,8	0,1
En yüksek	3,2	16,4	12,8	1,8

Grup 4 (n=68)	T₃ (ng/ml)	TSH (μIU/ml)	T₄ (μg/dl)	sT₄ (ng/dl)
Ortalama	0,7	3,93	6,1	0,86
Ortanca	0,6	3,4	4,8	0,8
Standart sapma	0,64	4,2	4,8	0,56
En düşük	0,1	0,1	0,1	0,1
En yüksek	2,7	27,7	14,1	2,5

Grup 5 (n=54)	T ₃ (ng/ml)	TSH (µIU/ml)	T ₄ (µg/dl)	sT ₄ (ng/dl)
Ortalama	0,57	3,99	6,09	0,74
Ortanca	0,5	2,1	4,85	0,8
Standart sapma	0,47	4,2	3,11	0,46
En düşük	0,1	0,4	1	0,1
En yüksek	1,7	17	18,9	1,9

Grup 6 (n=26)	T ₃ (ng/ml)	TSH (µIU/ml)	T ₄ (µg/dl)	sT ₄ (ng/dl)
Ortalama	1,19	5,6	7,87	1,06
Ortanca	1,2	3,2	7,5	1
Standart sapma	0,63	6,7	3,36	0,5
En düşük	0,1	0,4	0,6	0,2
En yüksek	2,5	26,7	13,9	1,9

Tablo 4. Hipotiroksinematik vakaların gruplara göre dağılımı aşağıdaki tabloda bildirilmiştir.

Gestasyon yaş grupları	Hipotiroksinemi saptanan		Hipotiroksinemi saptanmayan		Toplam	χ^2	p
	n	%	n	%			
Grup 1	6	50	6	50	12	15,69	0.008
Grup 2	15	62,5	9	37,5	24		
Grup 3	13	54,2	11	45,8	24		
Grup 4	30	44,1	38	55,9	68		
Grup 5	23	42,6	31	57,4	54		
Grup 6	3	11,5	23	88,5	26		
Toplam	90	43,2	118	56,8	208		

Gruplar arasında hipotiroksinemi sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır

($\chi^2 = 15,69$, $p=0,008$).

Tablo 5. Grupların kendi aralarında hipotiroksinemi sıklığı açısından değerlendirilmeleri aşağıdaki tabloda bildirilmiştir.

	χ^2	p
Grup 1-2	5,39	0,068
Grup 1-3	0,41	0,81
Grup 1-4	2,08	0,35
Grup 1-5	2,55	0,28
Grup 1-6	22,7	<0,05
Grup 2-3	5,03	0,08
Grup 2-4	5,71	0,058
Grup 2-5	6,09	0,048
Grup 2-6	23,4	<0,05
Grup 3-4	2,24	0,32
Grup 3-5	2,66	0,26
Grup 3-6	21	<0,05
Grup 4-5	4,8	0,09
Grup 4-6	23,2	<0,05
Grup 5-6	24,4	<0,05

Cinsiyetler arasında hipotiroksinemi sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kızların % 42,6'sında hipotiroksinemi saptanırken, erkeklerin % 43,9'unda hipotiroksinemi saptanmıştır ($\chi^2= 0,036$, $p=0,850$)

TARTIŞMA:

Preterm yenidoğanların sorunları arasına hipotiroksineminin eklenmesi, 1974 yılında Kanada'nın Quebec eyaletinde neonatal TSH tarama testinin uygulanmaya başlaması neden olmuştur denilebilir (14). O dönemlerde, bazı preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre daha düşük düzeyde T_3 ve T_4 düzeyleri olduğu gözlemi (22), LBW ve VLBW prematüre yenidoğanların geçen zaman içinde daha büyük bir başarıyla yaşatılabilmeleri sonucunda, daha da netlik kazanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar, TSH artışının eşlik etmediği bu hipotiroksineminin vakaların önemli bir kısmında geçici olduğunu göstermiştir (17,20,32,34,38,40).

Prematüritenin hipotiroksinemisi, HPT aksın 28. gestasyonel haftada olgunlaşmaya başlaması, ve fakat terme kadar tam olgunlaşmaması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen bir durumdur (22). Bütün preterm yenidoğanlarda görülebilmesine karşın 30 haftanın altındaki yenidoğanlarda sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (10). Matürasyonun devamıyla birlikte, tiroid hormon düzeyleri de 4-8 hafta içinde kendiliğinden düzelmektedir (38).

Hadeed ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları çalışmada, gestasyon yaşı 30 haftanın altında bulunan yenidoğanlarda hipotiroksinemi sıklığının % 53 olduğunu saptamışlardır (18).

Delange'ın yaptığı çalışmada da hipotiroksinemi sıklığı aynı şekilde 30 gestasyon haftasının altında %50 olarak saptanmıştır (12).

Schonberger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroksinemi sıklığı % 69 olarak belirtilmiştir (35).

Chowdhry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, doğum tartısı 1500 g'ın altında olan 26-28 haftalık 23 prematüre yenidoğanda hipotiroksinemi sıklığı % 60 olarak saptanmıştır (8).

Paul ve arkadaşları, 342 VLBW yenidoğanda yaptıkları retrospektif çalışmada, geçici hipotiroksinemi sıklığını %85 olarak bildirmişlerdir (29).

Ülkemizde hipotiroksinemi sıklığını saptamaya yönelik, uluslararası literatüre yansımış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı, ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmeyen bu durum hakkında bilgi sahibi olmaktır.

Çalışmamızın sonucunda, çalışmaya katılan 208 vakadan 90 tanesinde hipotiroksinemi saptandı. % 43,2 oranındaki bu sıklık değerinin, prematüre yenidoğanların tüm yaş gruplarını içerdiği düşünülürse, sıklığın diğer çalışmalara oranla hafif düşük çıkması anlaşılabilir. Diğer taraftan, çalışma grubunun, gestasyon yaşı bakımından en küçük grubunu oluşturan grup 1 (n=6) içinde hipotiroksinemi sıklığı % 50 bulunmuştur. Grup 2 (n=12) içinde bu oran %62,5'a çıkmakta, grup 3 (n=13) içinde ise %54,2 ye düşmektedir. Grup 4,5 ve 6'da ise oranlar giderek azalmaktadır. Bu oranlar, literatürde belirtilen oranlarla uyumludur (8,11,16,32). Bütün bunlarla birlikte, vaka sayısının istenildiği kadar olmayan serilerde, sıklığın düşük

bulunabileceği istatistiksel bir gerçektir. Bu çalışmada da hipotiroksinemi sıklığının en yüksek bekleneceği ilk grupta, hipotiroksinemi sıklığının ikinci gruptan daha düşük bulunması bu istatistik gerçeğini desteklemektedir.

Adams ve arkadaşlarının, diyaliz ekilibriyum yöntemiyle yaptıkları tiroid hormon analizlerinde , toplam 174 vaka değerlendirilmiş, ve bu vakalar gestasyon yaşlarına göre 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar, 25-27 gestasyon haftası (n=12), 28-30 hafta (n=33), 31-33 hafta (n=65) ve 34-36 haftalık (n=64) gruplardır. Gruplar arasında tiroksin ve TSH değerleriyle gestasyonel yaş arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmakla beraber, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (1).

nc grupta yer alan prematüre yenidoğanlarda (n=48), hipotiroksinemi sıklığı azalarak %29,2 seviyesine inmektedir. Bu sonuç, ilerleyen gestasyon yaşıyla birlikte gerçekleşen fetal HPT aks matürasyonunun doğal sonucudur (38,40).

Çalışmamız, lkemizde de hipotiroksineminin sık rastlanan bir durum olduğunu ortaya koymuştur.

Literatürde, hipotiroksineminin nörolojik gelişim üzerine olumsuz etkileri bildirilmektedir.

Reuss ve ark. 33 gestasyon haftasının altında hipotiroksinemi saptanan preterm yenidoğanlarda serebral palsi gelişimi riskinin,

hipotiroksinemi saptanmayan gruba göre 4,4 ile 17,6 kat arasında daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (33).

Paul ve ark. geçici hipotiroksineminin intraventriküler kanama veya periventriküler lökomalasi açısından risk oluşturabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Bu çalışmamız ile, ülkemizde prematüre yenidoğanlar arasında hipotiroksineminin varlığının gösterilmesi, oranının bilinmesi, nisbeten daha büyük gestasyon yaşına sahip olan preterm yenidoğanlarda da hipotiroksinemi olabileceğinin anlaşılması sağlanmıştır.

SONUÇLAR ve ÖZET:

- Hipotiroksinemi preterm yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir durumdur.
- Çalışmamıza katılan preterm yenidoğanlar arasında en sık hipotiroksinemiye rastlanılan grup, gestasyon yaşı düşük olan gruplardır.
- Çalışmamızın sonucunda saptanan sıklık verileri, dünya literatürü ile uyumludur.
- Ülkemizde, preterm yenidoğanlar hipotiroksinemi açısından taranmalıdır.
- Bu çalışma, ileride yapılması olası olan hipotiroksinematik yenidoğanlara uygulanacak tiroid replasman tedavisi bakımından yol gösterici özellikte kabul edilebilir.

KAYNAKLAR:

1. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126(1):122-7.
2. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119: 417-423.
3. Ballard PL et al. Plasma thyroid hormones in premature infants: effect of gestational age and antenatal thyrotropin-releasing hormone treatment. *Pediatr Res* 1998; 44(5):642-9.
4. Briet JM, van Wassenaar AG, van Baar A, Dekker FW, Kok JH. Evaluation of the effect of thyroxine supplementation on behavioural outcome in very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(2):87-93.
5. Brown SR, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in north America: a prospective controlled study. *Thyroid* 1997;7(3):395-400.
6. Chen CM, Ikegami M, Ueda T, Polk DH, Jobe AH. Fetal corticosteroid and T4 treatment effects of lung function of surfactant-treated preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):21-6.
7. Chopra IJ. Clinical review 86, Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34.
8. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbasi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-

- weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; 73(3):301-5.
9. Clark SJ, Deming DD, Emery JR, Adams LM, Carlton EI, Nelson JC
Reference ranges for thyroid function tests in premature infants beyond the first week of life. *J Perinatol* 2001;21(8):531-6.
 10. Degroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *The Thyroid and its Diseases*. Churchill Livingstone, 1996.
 11. Delahunty C et al. Transient hypothyroxinemia in preterm infants. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2001; 86:26-7.
 12. Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48:51,
 13. den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 39(1):142-5.
 14. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-674.
 15. Fetter WPF, van de Wal W, van Eyck J, Samson G, Bongers-Schokking JJ. Thyroid hormone concentrations in preterm infants born to pre-eclamptic women with placental insufficiency. *Acta Pediatr* 1998; 87(2):186-90.
 16. Fisher DA. Thyroid function in premature infants. *Clin Perinatol* 1998; 25(4):999-1014.
 17. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*, İstanbul: Merk Yayıncılık, 1989.

18. Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1981; 68: 494-498.
19. Job L et al. Serum free thyroxine concentration is not reduced in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 131(3):489-92.
20. Klein RZ et al. Thyroid function in very low birthweight infants. *Clin Endocrinol* 1997; 47:411-7.
21. Koehler B, Schnabel D, Biebermann H, Grueters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1563-7.
22. Kok JH, Briet JM, van Wassenaar AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2001; 25(6): 417-25.
23. Krüger C, Dörr HG, Harms D. Hypothyroxinemia in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 337-342.
24. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; 9(1):71-8.
25. Leviton A et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the high risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999; 134(6):706-11.
26. Linder N et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131(3):434-9.
27. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric, Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.*

28. Osborn DA. Thyroid hormone for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 4:CD001070.
29. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 101(5):903-7.
30. Rappaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139(2):182-8
31. 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(10):1693-7.
32. Reuss ML, Paneth N, Lorenz JM, Susser M. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation. *Early Hum Dev.* 1997; 47(2):223-33.
33. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Eng J Med* 1996; 334(13):821-7.
34. Saslow J, Post EM, Southard CA, Stuart GM, D'Souza MF. Thyroxine screening values in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(2):235-9.
35. Schonberger W et al. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981; 135:245-253.

36. Smit BJ et al. Somatosensory evoked potentials in very preterm infants in relation to L-thyroxine supplementation. *Pediatrics* 1998; 101(5):865-9.
37. Smit BJ, Kok JH, de Vries L, van Wassenaar AG, Dekker FW, de Visser BWO. Motor nerve conduction velocity in very preterm infants in relation to L-thyroxine supplementation. *J Pediatr* 1998; 132(1):64-9.
38. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinemia in low birthweight infants. Potential pitfalls for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981; 56(3):214-7
39. Van de Graaf SAR et al. A premature stopcodon in thyroglobulin messenger RNA results in familial goiter and moderate hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2537-42.
40. Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, de Zegher F, de Nayer P. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment. *Biochimie* 1999; 81(5):563-70.
41. Van Wassenaar AG et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Eng J Med* 1997; 2;236(1):21-6.
42. Van Wassenaar AG, Kok JH, Briet JM, Pijning AM, Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm newborns: Possible implications. *Thyroid* 1999; 9(1):85-91.
43. Van Wassenaar AG, Kok JH, Briet JM, van Baar AL, de Vijlder JJM. Thyroid function in preterm newborns; is T4 treatment required in

infants <27 weeks' gestational age? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Suppl 4:12-8.

44. Van Wassenaar AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42(5):604-9.

45. Vanhole C et al. L-Thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997; 42(1):87-92.

