

Prematüre Bebeklerde Tiroid Fonksiyon Testlerinin Sonuçları

Results of Thyroid Function Tests in Premature Infants

Pelin Doğan, Onur Bağcı, Nilgün Köksal, Hilal Özkan, İpek Güney Varal, Erdal Eren*, Cansu Canbolat**, Halil Sağlam*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Prematüre bebeklerde tiroid fonksiyon testlerindeki (TFT) bozukluğun sıklığı, etiolojisi ve morbiditelerle ilişkisinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2009 ve Ocak 2012 yılları arasında Uludağ Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmüş olan toplam 139 prematüre bebek alındı. Hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikleri ve alınmış olan TFT değerleri kaydedildi. Tüm hastaların yaşamın 1. ve 3. haftasında TFT çalışıldı. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 10 IU/L üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Serbest T3 ve T4 değerleri laboratuvar sınırları göz önüne alınarak değerlendirildi. Hipotiroidi tanısı olan ve olmayan tüm hastaların poliklinik izlemlerinden 6, 12 ve 18. aylardaki tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri değerlendirmeleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda 41 hastanın (%24) TFT'sinde anormallik tespit edilmiş olup olguların 22'sinde (%53,6) geçici TSH yüksekliği, 9'unda (%22) primer hipotiroidi, 9'unda (%22) nontiroidal hastalık ve 1'inde (%2,4) geçici hipotiroidi izlendi. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda respiratuvar distres sendromu sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,007). Annesinde hipotiroidi olan bebeklerde tiroid fonksiyon bozukluğu oranı maternal hipotiroidi olmayan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,049). TFT'de bozukluk olan grupta 18. aydaki baş çevresi ortalaması TFT normal gruba kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p=0,047).

Sonuç: Prematürelere tiroid fonksiyon bozukluğu sık görülen bir morbiditedir ve nöromotor gelişim açısından önemlidir. Maternal tiroid fonksiyon bozukluğu bebeklerde tiroid testlerinde bozulmaya yol açabilir. Tüm prematüre bebeklerde TFT'lerinde çalışılmalı ve hipotiroidi tedavi edilmelidir. Prematürelere iyot maruziyetinin azaltılması TFT bozukluğu ve geçici hipotiroidi oranını azaltabilir.

Anahtar kelimeler

İyot maruziyeti, hipotiroidi, tiroid fonksiyon testleri, prematürite

Keywords

Iodine exposure, hypothyroidism, thyroid function tests, prematurity

Geliş Tarihi/Received : 05.01.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 11.01.2016

DOI:10.4274/jcp.73644

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Onur Bağcı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 507 502 74 23
E-posta: onurbagci@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: To determine the rate, etiology and morbidity association of disorders of thyroid function tests (TFTs) in premature babies.

Materials and Methods: A total of 139 premature babies who were admitted to Uludag University Faculty of Medicine Hospital Neonatal Intensive Care Unit between January 2009 and January 2012 were included in this study. Prenatal, natal and postnatal characteristics along with TFTs results were recorded. TFTs were performed for all patients in the first and third weeks of life. Thyroid stimulation hormone (TSH) values of >10 IU/L was considered elevated. Free T3 and T4 levels were evaluated according to laboratory cut-off values. Weight, height and head circumference values of all individuals with and without the diagnosis of hypothyroidism on the 6th, 12th, and 18th months of their polyclinic follow-ups.

Results: Abnormal TFTs were detected in 41 (24%) patients. Twenty two patients (53%) had transient TSH elevation, 9 (22%) had primary hypothyroidism, 9 (22%) had non-thyroidal disease and 1 (2.4%) had transient hypothyroxinemia. Among morbidities, respiratory distress syndrome rate was found to be significantly higher in patients with thyroid function disorders ($p=0.007$). The rate of thyroid function disorders in patients with mothers with hypothyroidism was significantly more frequent compared to patients without maternal hypothyroidism ($p=0.049$). The mean head circumference in 18 month was significantly lower in patients with abnormal TFTs ($p=0.047$).

Conclusions: Thyroid function disorders are common morbidities in premature babies and are important for neuromotor development. Maternal thyroid function disorder can lead to impairment of TFTs in infants. Thyroid function tests should be performed in all premature babies and hypothyroidism should be treated. Avoidance of iodine exposure in premature infants can reduce the rate of abnormal TFTs and transient hypothyroidism.

Giriş

Tiroid hormonunun enerji katabolizması, ısı düzenlenmesi, büyüme, gelişme, kemik ve santral sinir sistemi gelişimi üzerine önemli etkileri mevcuttur. Özellikle fetal hayatta ve hayatın ilk iki yılında beynin normal büyüme ve gelişmesi için tiroksin kritik öneme sahiptir (1). Fetal tiroid bezi 10. gebelik haftasında iyot yakalamasını yapar ve T4 sentezler. Daha sonra gelişerek 20. gebelik haftasına doğru hormon sekresyonu başlar, tiroid stimulan hormon (TSH) belirir. Fetal tiroid bezi kendisi ile ilgili problemlerin dışında, plasenta ve annenin olumlu ve olumsuz faktörlerinden etkilenmektedir. Bunlar arasında annenin tiroid hormon düzeyi, iyot alımı, kullandığı ilaçlar ve otoimmün hastalıklarında oluşan TSH reseptörünü uyarıcı ya da inhibe edici antikolar önemlidir. Doğumla birlikte 30 dakika içinde TSH düzeyi 60-80 mU/L'ye yükselir ve peşinden T3, T4 düzeyleri artar. Artan hormon düzeyleri ilk hafta içinde yenidoğan için normal olan değerlere düşmektedir (2). Prematüre bebeklerde hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımı ve yapımı azalmış, tiroid bezinin TSH'ye yanıtı olgunlaşmamış, tiroid folikül hücrelerinin iyot organifikasyonu ve T4'den T3'e dönüşüm kapasitesi yetersizdir. Tüm bu sebeplerden prematüre bebeklerin tiroid hormon seviyeleri term bebeklere göre düşüktür (3). Maternal T4 geçişinin doğumdan sonra kesilmesi prematüre hipotiroksinemisinin oluşumuna katkıda bulunur. Prematüre bebeklerin yaklaşık %35-50'sinde hipotiroksinemi gözlenmektedir. Prematürelerde geçici hipotiroksinemi fizyolojik olarak kabul edilse de, hipotiroidi tarama programlarında prematüre bebeklerde total T4 düşüklüğü ile artmış nörolojik disfonksiyon riski arasında ilişki kurulmaktadır (4).

Kalıcı hipotiroidinin nedeni %85 olguda tiroid disgenezi iken %10-15 olguda tiroid

dishormonogenezisi oluşturur. Geçici hipotiroidi nedenleri ise sıklıkla iyatrojenik olarak iyot maruziyeti, maternal blokan antikolar veya iyot eksikliği olarak tanımlanabilir. Prematüre bebeklerde geçici hipotiroidi term bebeklere göre daha sık izlenmektedir (5).

Prematüre bebeklerde en sık görülen tiroid fonksiyon testi (TFT) bozukluğu %70 oranında fizyolojik hipotiroksinemidir. İkinci sıklıkla non-tiroidal hastalık tanımı altında tiroid dışı nedenlerden gelişen hipotiroidi izlenir ki, oran sıklıkla %30-60'dır. Prematürelerde hipoksemi, asidoz, enfeksiyonlar, hipoglisemi, hipokalsemi ve malnutrisyon gibi sebepler periferik T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe edebilmektedir. Daha nadir olarak da geçici sekonder/tersiyer hipotiroidizm, geçici primer hipotiroidizm (%0,12-0,4) ve kalıcı primer hipotiroidizm 1/4000 oranında görülmektedir (3-5). Prematürelerde total parenteral nütrisyon alan bebeklerde yeterli iyot desteği yapılamadığı için iyot eksikliğine sekonder geçici hipotiroidi gelişmektedir. Tam tersine prematürelerin derileri ince olduğu için kullanılan antiseptiklerdeki iyot deriden fazla emilir ve Wolf- Chaikoff fenomeni ile yine hipotiroidi izlenebilmektedir. Wolf-Chaikoff etkisinin matürasyonu gestasyonun 36-40. haftalarında gerçekleştiği için prematürelerin yüksek iyot düzeylerine hipotiroidi yanıtı daha fazladır (6).

Maternal hipotiroidizm subklinik bile olsa fetüsün nörolojik gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Annedeki iyot eksikliği, gebelikte guatrojenlere maruziyet veya transplasental olarak TSH reseptörlerini bloke eden antikoların geçişi bebekte geçici hipotiroidizme neden olmaktadır (7).

Tedavi edilmemiş hipotiroidinin uzun dönem nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bunun yanı sıra, hipotiroidi ile respiratuvar distress sendromu (RDS) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8,9).

Bu çalışmada prematüre bebeklerde TFT'deki bozukluğun sıklığı, etiyojisi ve morbiditelerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2009-Ocak 2012 yılları arasında Uludağ Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmüş olan toplam 139 prematüre bebekte TFT'de bozukluğun sıklığı, etiyojisi ve morbiditelerle ilişkisi retrospektif olarak incelenmiştir.

Prenatal, natal ve postnatal özellikleri ve alınmış olan TFT (TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerleri) kaydedildi. Tüm hastaların yaşamın 1 ve 3. haftasında TFT çalışıldı.

Serbest T3 ve T4 düzeyleri laboratuvar sınır değerleri göz önüne alınarak değerlendirildi. TSH düzeyi 10 IU/L üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Serbest T4 düzeyi normal, TSH düzeyi ise geçici yüksek olan hastalar geçici TSH yüksekliği, T3 düzeyi düşük olup serbest T4 ve TSH düzeyleri düşük ya da normal olanlar non-tiroidal hastalık (hasta ötiroid sendromu), TSH düzeyi normal olup serbest T4 düzeyi geçici düşük olan hastalar geçici hipotiroksinemi ve serbest T4 düzeyinde düşüklük ile birlikte TSH düzeyi yüksek olan hastalar primer hipotiroidi olarak sınıflandırıldı. Primer hipotiroidi saptanan olgular içinde izlemde artan kiloya rağmen L-tiroksin gereksiniminde artış olmayan ve ilaç kesiminden sonra TFT normal kalan hastalar geçici primer hipotiroidi olarak değerlendirildi.

TFT'de bozukluk olan hastaların tanı anında hipotiroidiye bağlı semptom (sarılık, beslenme güçlüğü, konstipasyon, geniş fontanel, umbilikal herni, kaba yüz, makroglossi, hipotoni gibi) varlığı incendi. Tüm bebeklerin hipotiroidi dışında RDS, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus gibi olası prematüre morbiditeleri ile birliktelikleri ve maternal hastalık özellikleri incelendi. TFT'de bozukluk olan ve olmayan grupların morbiditelerle ve maternal hastalıklarla ilişkileri değerlendirildi. Hipotiroidi tanısı olan ve olmayan tüm hastaların poliklinik izlemlerinden 6, 12 ve 18. aylardaki tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri ayrıca 6 ve 18. aylarda DENVER testi ile nörolojik gelişim ve BERA işitsel değerlendirmeleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler Windows ile uyumlu SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare korelasyon analizi ile incelendi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza alınan 139 bebeğin 56'sı (%40,3) erkek, 85'i (%59,7) kızdı. Olguların ortalama doğum haftaları $31,3 \pm 2,9$ hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1667 ± 707 gramdı. Gestasyonel haftaya göre düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek oranı total hasta sayısının %16,5'i (23/139) idi. Maternal yaş ortalama değeri $30,11 \pm 5,9$ yıl idi ve %60,4'ü (84/139)

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

| Neonatal karakteristikler | |
|---|-----------------|
| Total hasta sayısı | 139 |
| Cinsiyet (erkek/kız) | 56/83 |
| Gestasyonel yaş (hafta) ortalama \pm standart sapma | $31 \pm 2,9$ |
| Doğum ağırlığı (gram) ortalama \pm standart sapma | 1667 ± 707 |
| Düşük doğum ağırlığı (<10 persentil), n (%) | 23 (16,5) |
| Maternal karakteristikler | |
| Maternal yaş, ortalama \pm standart sapma | $30,11 \pm 5,9$ |
| Parite (primipar/multipar) | 55/84 |
| Preeklampsi n (%) | 36 (26,7) |
| Diabetes mellitus n (%) | 17 (12,6) |
| Hipotiroidi n (%) | 8 (5,8) |
| Antenatal steroid (%) | 46 (33,1) |

multiplardı. Maternal hastalık oranları; %26,7 (36/139) preeklampsi, %12,6 (17/139) diabetes mellitus ve %5,8 (8/139) hipotiroidi şeklindeydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlendi.

Çalışmamızda 41 hastada (%24) TFT anormalliği tespit edilmiş olup olguların 22’sinde (%53,6) geçici TSH yüksekliği, 9’unda (%22) primer hipotiroidi, 9’unda (%22) nontiroidal hastalık ve 1’inde (%2,4) geçici hipotiroidinemi izlendi (Şekil 1).

TFT’de bozukluk olan ve olmayan hastalar demografik özellikleri açısından incelendiğinde cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli, antenatal betametazon kullanımı ya da olgularda eşlik eden morbiditelerle birliktelik açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızdaki 139 hastanın 77’sinde (%54) RDS, 24’ünde (%17,3) prematüre retinopatisi, 23’ünde (%16,5) bronkopulmoner displazi, 22’sinde (%15,8) patent duktus arteriozus ve 16’sında (%11,5) intraventriküler hemoraji izlendi. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda RDS sıklığı anlamlı derecede yüksekti, diğer mevcut morbiditeler ve TFT’de bozukluk açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 2).

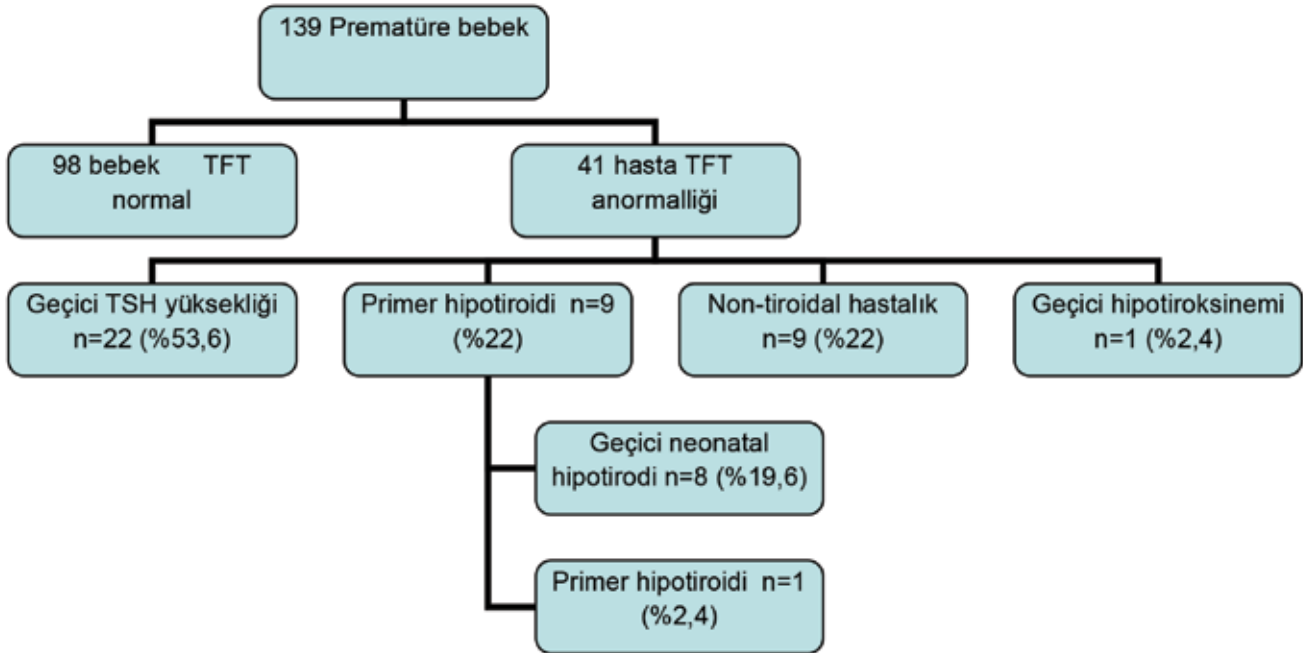
Çalışmamızdaki olguların 23’ü gebelik yaşına göre DDA, 116’sı gebelik yaşına göre normal doğum

ağırlıklı (NDA) idi. Hastaların DDA ve NDA olmasına göre TFT’nin dağılımına bakıldığında DDA bebeklerin %47,8’inde (11 olgu), NDA bebeklerin %26’sında (30 olgu) TFT’de bozukluk izlendi. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunmadı. DDA ve NDA olan bebeklerde en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğunu geçici TSH yüksekliğinin oluşturduğu görüldü.

Maternal diabetes mellitus ve preeklampsi varlığı ile TFT’de bozukluk arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Annede hipotiroidi saptanan 8 olgunun 5’inde (%63,5), 1’i primer hipotiroidi, 2’si geçici TSH yüksekliği ve 2’si nontiroidal hastalık olmak üzere TFT’de bozukluk olduğu görüldü. Annede herhangi bir tiroidal hastalık olmayan bebeklerde ise TFT’de bozukluk oranı %27,5 idi ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,049$) (Tablo 3).

Çalışmadaki olguların yenidoğan polikliniğinden 18 aylığa kadar olan izlem raporları incelendi. TFT normal ve anormal olan hastaların 6, 12 ve 18. aydaki tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri kaydedildi. İki grup karşılaştırıldığında TFT’si normal olan grubun 18. aydaki baş çevresi ortalaması $46,3\pm 1,6$ cm iken TFT’leri anormal olan grubun baş çevresi ortalaması $45\pm 2,4$ cm idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı



Şekil 1. Olguların tiroid fonksiyon testlerine göre tanı dağılımları
TFT: Tiroid fonksiyon testi, TSH: Tiroid stimulan hormon

($p=0,047$). Diğer aylardaki antropometrik ölçümlerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Ayrıca TFT normal ve anormal olan hastaların 6. ve 12. aydaki poliklinik izlemlerinden DENVER gelişim skalası sonuçları ve 6. aydaki BERA sonuçları incelendi. İki grup arasında nörolojik gelişim geriliği ve işitme geriliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tartışma

Prematürelere tiroid aksının immatüritesi, maternal ve fetal ilaçlar ve prematüriteye bağlı morbiditeler nedeniyle TFT’de bozukluk görülme oranı yüksektir. Fizyolojik hipotiroksinemi ve geçici TSH yüksekliğinden daha az görülmesine karşın geçici primer hipotiroidi de oldukça sıktır, kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir ve acil tedavi edilmelidir (10). Çalışmamızda en sık rastlanan tiroid

Tablo 2. Tanılara göre morbiditelerin dağılımı

| | Morbiditeler n (%) | | | | | p |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------|-------|
| | Primer hipotiroidi | Geçici TSH yüksekliği | Geçici hipotiroidi | Non-tiroidal hastalık | TFT normal | |
| Respiratuvar distres sendromu | 9 (100) | 10 (45,5) | 1 (100) | 8 (88,9) | 49 (50) | 0,007 |
| Patent duktus arteriozus | 1 (11,1) | 6 (27,3) | 0 (0) | 22 (22,2) | 13 (13,3) | 0,51 |
| Nekrotizan enterokolit | 0 (0) | 2 (9,1) | 0 (0) | 3 (33,3) | 7 (7,1) | 0,085 |
| İntraventriküler kanama | 0 (0) | 3 (13,6) | 0 (0) | 2 (22,2) | 11 (11,2) | 0,65 |
| Bronkopulmoner displazi | 2 (22,2) | 4 (18,2) | 0 (0) | 4 (44,4) | 13 (13,3) | 0,17 |
| Prematüre retinopatisi | 2 (22,2) | 2 (9,1) | 0 (0) | 1 (11,1) | 19 (19,4) | 0,74 |

TFT: Tiroid fonksiyon testi, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 3. Maternal hipotiroidi olan bebeklerde hipotiroidi oranları ve tanı dağılımları

| Tanılar | n (%) |
|-----------------------|----------|
| Geçici TSH yüksekliği | 2 (25) |
| Nontiroidal hastalık | 2 (25) |
| Primer hipotiroidi | 1 (12,5) |
| Normal TFT | 3 (37,5) |

TFT: Tiroid fonksiyon testi, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 4. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olan ve olmayan çocukların uzun dönem antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

| Ölçümler ortalama \pm standart sapma | TFT normal grup | TFT anormal grup | p değeri |
|---|-----------------|------------------|----------|
| 6. ay tartı (gr) | 5900 \pm 1895 | 5661 \pm 1555 | 0,537 |
| 6. ay boy (cm) | 61 \pm 9,3 | 59 \pm 6,1 | 0,578 |
| 6. ay baş çevresi (cm) | 40,3 \pm 3,4 | 39,8 \pm 2,8 | 0,555 |
| 12. ay tartı (gr) | 8336 \pm 1901 | 7918 \pm 1629 | 0,328 |
| 12. ay boy (cm) | 71,6 \pm 5,2 | 70,6 \pm 5,2 | 0,455 |
| 12. ay baş çevresi (cm) | 44,6 \pm 2,1 | 43,7 \pm 2,6 | 0,100 |
| 18. ay tartı (gr) | 9825 \pm 1665 | 9436 \pm 1780 | 0,459 |
| 18. ay boy (cm) | 79 \pm 5,7 | 77 \pm 6,9 | 0,330 |
| 18. ay baş çevresi (cm) | 46,3 \pm 1,6 | 45 \pm 2,4 | 0,047 |

TFT: Tiroid fonksiyon testi

fonksiyon bozukluğu, geçici TSH yüksekliği olarak saptanmıştır.

DDA bebeklerde intrauterin beslenme azlığı, hipoksi ve asidoz nedeniyle tiroid fonksiyon bozukluğunun daha sık görüldüğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda DDA bebeklerde TFT'lerdeki bozukluk oranı NDA bebeklerinkilerden istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır.

Yenidođanda geçici hipotiroidide en çok suçlanan faktörler maternal anti-tiroid ilaç kullanımı, maternal oto-antikolar, fazla iyot maruziyeti ya da iyot eksikliği olmaktadır. Tiroid aksının immatüritesi, prematüre bebeklerde geçici hipotiroidinin term bebeklere oranla belirgin oranda daha yüksek olmasının nedenlerinden biri sayılabilir (7). Maternal hipotiroidizm yenidoğan döneminde tiroid fonksiyon bozukluğuna yol ačan faktörlerden biridir. Maternal hipotiroidizm tek başına bebeğin nörolojik gelişimini olumsuz yönde etkileyebildiği gibi maternal oto-antikör varlığında transplasental geçiş bebekte de tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (12). Çalışmamız da benzer olarak annesinde hipotiroidi olan bebeklerde tiroid fonksiyon bozukluğu diğer bebeklere oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Geçici hipotiroidi saptanan 8 olgunun 3'ünün annesinde ise anti-tiroid antikörlerin pozitif olduğu görülmektedir.

Bebeklerdeki eşlik eden morbiditeler göz önüne alındığında TFT bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi oranları arasında anlamlı farklılık saptanmazken; RDS oranı primer hipotiroidili hastalarda TFT'si normal hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Tiroid hormonlarının akciğer matürasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Sürfaktanın yaygın kullanımından önceki yıllarda fetal akciğer matüritesini arttırmak için antenatal TRH kullanılmıştır, ancak RDS ve kronik akciğer hastalığı

gelişimi açasından antenatal TRH kullanımının antenatal steroid-postnatal sürfaktan kullanımına üstün olduğunu gösteren çalışma yoktur (13). Tiroid hormon düzeyleri de RDS'ye benzer olarak gestasyonel yaş ve doğum ağırlılığıyla ters orantılıdır. Tanaka ve ark.'nın (14) çalışmasında ileri derecede DDA bebeklerdeki düşük serbest T4 ve TSH değerlerinin RDS gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Mevcut veriler hem RDS hem de hipotiroidi oranının gestasyonel yaş ve doğum ağırlılığı azaldıkça arttığını göstermektedir.

Prematüre bebekler nörogelişimsel gerilik açasından risk altındadır. Nörogelişimsel gerilik oranı gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır. Tiroid hormonları beynin büyümesindeki önemli bir etkidir, bu nedenle tiroid hormon bozuklukları da nörogelişimsel gerilik riskini arttıran majör faktörlerden biridir (15). Bizim çalışmamızda TFT'si bozuk olan grup arasında 18. aydaki ortalama baş çevresi değer diğer gruba oranla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, nörogelişimsel test sonuçları açasından her iki grup arasında fark yoktur. Ng ve ark.'nın (16) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada 28 gestasyon haftası altındaki bebeklerde rutin levotiroksin desteğinin beyin büyüklüğu üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Baş çevresi; beslenme, eşlik eden morbiditeler ve genetik özellikler gibi diğer faktörlerden de etkilenebilen bir antropometrik ölçümdür. TFT bozukluğu olsun ya da olmasın tüm bebekler nörogelişimsel acağan yakın takip edilmelidir.

Konjenital hipotiroidinin dünyadaki sıklığı yaklaşık 1/4000'dür. Ülkemizdeki sıklığı daha önceki yayınlarda 1/2736-1/3386 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, Sağlam ve ark.'nın (17) iyot eksikliği açasından orta derecede endemik kabul edilen Bursa bölgesindeki term bebeklerde yaptıkları bir çalışmada primer hipotiroidi sıklığı ülke geneline kıyasla çok daha sık olacak şekilde 1/840 saptanmıştır. Bizim prematüre bebekleri iğer çalışmamızda bu oran 9/139'dur ve term bebeklerle yapılan çalışmalara

Tablo 5. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olan ve olmayan çocukların uzun dönem nörogelişimsel izlemde gerilik oranları

| Normal Nörogelişimsel Sonuçlar | TFT normal grup n=98 (%) | TFT anormal grup n=41 (%) | p değer |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| Denver gelişim testi (6. ay) | 38 (39) | 25 (60) | 0,197 |
| Denver gelişim testi (18. ay) | 19 (20) | 11 (26) | 0,134 |
| BERA işitsel değerlendirme testi | 13 (31,7) | 23 (23,4) | 0,436 |

TFT: Tiroid fonksiyon testi

kıyasla çok yüksektir. Birçok yayında preterm ve çok DDA bebeklerde geçici hipotiroidi sıklığının arttığı bildirilmiştir (%52,7-%56) (18). Tiroid aksının immatüritesi ve prematüriteye bağlı morbiditelere ek olarak prematüre bebeklerde iyot maruziyeti de tiroid fonksiyon bozukluğu nedenlerinden biri olarak gündeme gelmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bu bebekler kateterizasyon, kan alımı, lomber fonksiyon gibi girişimsel işlemlere daha çok maruz kaldıkları için iyot içeren antiseptikler yüksek oranda kullanılmaktadır. Birçok çalışmada iyot maruziyeti olan preterm bebeklerde hipertirotropinemi ile birlikte idrar iyot düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Prematüre bebekler, derinin ince ve geçirgen olması nedeniyle, iyot kullanımından daha da fazla etkilenmektedirler. Tiroid bezinin immatüritesi de bu hastalarda iyot maruziyetine duyarlılığı arttırmaktadır (19). Prematüre bebeklerde geçici hipotiroidi sıklığının artmış olmasında yüksek oranda iyot maruziyeti önemli bir yer tutuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, annede sezaryen doğum, epidural anestezi gibi antiseptik maruziyetinden sonra anne sütünde iyot atılımının 12 kata kadar arttığı ve bu atılımın 2 haftaya kadar sürebildiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda geçici hipotiroidi tanısı alan 8 hastanın 6'sı sezaryen ile dünyaya gelmişti ve hepsi anne sütü ile beslenmişti. Bu bulgu bebeklerin iyot maruziyetinin antenatal dönemde başladığını ve prematüritenin iyot maruziyetine olan duyarlılığı arttırması nedeniyle bu bebeklerde annenin maruz kaldığı iyotun bile tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda geçici hipotiroidi saptanan 8 hastanın 3'ünde etiolojinin anneden geçen antikörlere bağlı olduğu, 5 hastada ise iyot kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Yüksek düzeyde iyot maruziyetini kesinleştirmek için tedaviye başlamadan önce idrarda iyot ölçümü gereklidir. Biz idrarda iyot ölçümü yapamadık, ancak diğer nedenleri ekarte ettiğimizde geçici hipotiroidi olgularında en olası etiolojik faktörün fazla iyot maruziyeti olduğunu düşündük.

Son yıllarda yenidoğan ünitelerinde antiseptik solüsyon olarak klorheksidin kullanımı oldukça yaygın hale gelmiştir. Term bebeklerde klorheksidin kullanımının güvenilir olduğu bilinmektedir. Son yıllarda prematüre bebeklerde klorheksidin

kullanımına ilişkin yapılan birçok çalışmada bazı olgularda deri irritasyonu ve dermatit dışında ciddi yan etki bildirilmemektedir (20,21). Antiseptik solüsyon olarak klorheksidin kullanımı bebeklerde iyot maruziyetine bağlı hipotiroidiyi önlemek açısından bir seçenek olabilir.

Geçici hipotiroidi, tedavi edilmediği takdirde kötü nörogelişimsel sonuçlara yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Prematüre bebeklerde tedavi gerektiren hipotiroidi sık görülmektedir ve tiroid fonksiyonları açısından yakın takip edilmelidirler. Yenidoğan yoğun bakımda izlenen prematüre bebeklerde iyot kullanımını azaltmak bu bebeklerde geçici hipotiroidiyi önlemek için dikkat edilmesi gereken bir konudur.

Hipotiroidi düşünülen prematürelere idrarda kantitatif iyot ölçümü yapılarak yüksek iyot maruziyeti ekarte edilmelidir. Yenidoğan yoğun bakımda izlenen prematüre bebeklerde iyot maruziyeti ve hipotiroidi arasındaki ilişkiyi daha belirgin şekilde ortaya koyabilecek, iyot maruziyetinin idrarda iyot düzeyi ile kantitatif olarak belirlendiği, bununla birlikte klorheksidin gibi farklı antiseptik solüsyonlar ile iyot içeren antiseptiklerin hem toksisite hem de yan etkiler açısından karşılaştırıldığı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Alındı, Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Pelin Doğan, Onur Bağcı, İpek Güney Varal, Cansu Canbolat, Konsept: Hilal Özkan, Nilgün Köksal, Erdal Eren, Halil Sağlam, Dizayn: Nilgün Köksal, Hilal Özkan, Veri Toplama veya İşleme: Onur Bağcı, Pelin Doğan, Cansu Canbolat, Analiz veya Yorumlama: Onur Bağcı, Pelin Doğan, Erdal Eren, Halil Sağlam, Nilgün Köksal, Literatür Arama: Onur Bağcı, Pelin Doğan, Cansu Canbolat, Yazan: Pelin Doğan, Onur Bağcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Den-Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorck SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;39:142-5.
- Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital Hipotiroidizm. Kurtoğlu S (ed). *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları*. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri; 2011;449-72.
- Reuss ML, Paneth L, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;334:821-7.
- Bereket A. Prematüre Bebeklerin Tiroid Problemleri. Kurtoğlu S (ed). *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları*. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri; 2011;503-10.
- MacGillivray M. Congenital Hypothyroidism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004:490-507.
- Pinkser JE, Mcbayne K, Edwards M, Jensen K, Crudo DF, Bauer AJ. Transient hypothyroidism in premature infants after short-term topical iodine exposure: An avoidable risk? *Pediatr Neonatol* 2013;54:128-31.
- Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol* 2013;987843.
- Torkaman M, Ghasemi F, Amirsalari S, Abyazi M, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, et al. Thyroid function test in pre-term neonates during the first five weeks of life. *Int J Prev Med* 2013;4:1271-6.
- Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-63.
- Williams F, Delahunty C, Cheetham T. Factors affecting neonatal thyroid function in preterm infants. *Neoreviews* 2013;14:168-79.
- Feingold SB, Brown RS. Neonatal thyroid function. *Neoreviews* 2010;11:640-6.
- Williams F, Watson J, Ogston S, Hume R, Willatts P, Visser T, et al. Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born <34 weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1977-85.
- Gross I, Moya FR. Is there a role for antenatal TRH therapy for the prevention of neonatal lung disease? *Semin Perinatol* 2001;25:406-16.
- Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, Tokita A, Shiga S, Yamashiro Y. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2007;49:447-51.
- Ng SM, Turner MA, Gamble C, Didi M, Victor S, Weindling AM. TIPIT: A randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks' gestation. *Trials* 2008;9:17.
- Ng SM, Turner MA, Gamble C, Didi M, Victor S, Manning D, et al. An explanatory randomised placebo controlled trial of levothyroxine supplementation for babies born <28 weeks' gestation: results of the TIPIT trial. *Trials* 2013;11;14:211.
- Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan İ, Tarım Ö. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int* 2007;49:76-9.
- Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4283-90.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:70-2.
- Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM. Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant. *J Perinatol* 2012;32:4-9.
- Lashkari HP, Chow P, Godambe S. Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:64.