

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARININ YENİDOĞANA ETKİLERİ VE TSH YÜKSEKLİĞİ OLAN BEBEĞE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Selim Kurtoğlu Prof. Dr. Alev Özön Prof. Dr. Neslihan Tekin Prof. Dr. Zeynep Şıklar Prof. Dr. Hande Gülcan
Prof. Dr. Cengiz Kara Prof. Dr. Ayhan Taştekin Doç. Dr. Korcan Demir Prof. Dr. Olcay Evliyaođlu Prof. Dr. Esin Koç

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ Copyright ©

Türk Neonatoloji Derneği “Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Yenidoğana Etkileri ve TSH Yüksekliği Olan Bebeğe Yaklaşım” Rehberinin Her Türlü Yayın Hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne Aittir.

Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır.

Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır. Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç	1
2. Gebelikte tiroid hastalıklarının yenidoğana etkileri	2
2.1. Gebelikte iyot alımı ve tiroid fonksiyonları	2
2.2. Gebelikte tiroid fonksiyonları	2
2.3. Maternal hipertiroidizm ve yansımaları	2
2.3.1. Fetal hipertiroidi	3
2.3.2. Neonatal hipertiroidi	3
2.4. Maternal hipotiroidi	3
2.5. Maternal hipotiroksinemi	4
2.6. Anne sütü yoluyla tiroid etkileşimleri	4
2.7. Gebelikte tiroid taraması yapılmalı mı?	4
3. TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım	5
3.1. Konjenital hipotiroidi-tanım, sıklık, sınıflandırma	5
3.2. Konjenital hipotiroidi- klinik bulgular, eşlik eden anomaliler	6
3.3. Konjenital hipotiroidi taraması, amacı, yöntemi, özel popülasyonlar	6
3.4. Konjenital hipotiroidi tanısı	6
3.5. Etiyolojiye yönelik incelemeler	7
3.5.1. Santral hipotiroidi	8
3.6. Konjenital hipotiroidi tedavisi	8
3.7. İzlem ve prognoz	8
3.8. Prematüre hipotiroksinemisi	9
4. Kaynaklar	10

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetus ve yenidoğanda tiroid fonksiyonları bebek sağlığı ve merkezi sinir sisteminin gelişimi açısından önem taşımaktadır. Annede iyot eksikliği, iyoda maruziyet, tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Graves), annenin kullandığı ilaçlar fetusun tiroid işlevlerini etkiler. Doğumdan hemen sonra da bu etkilerin yansımaları görülür. Gebelikte annenin tiroid hastalıkları açısından incelenmesi gerekli hallerin tanınması ve sağlıklı değerlendirilmesi, tüm yenidoğanların yaşamın ilk günlerinde konjenital hipotiroidi için taranması, tarama sonuçlarının zamanlı ve sağlıklı değerlendirilmesi, konjenital hipotiroidili olguların erken tanısı, erken ve yeterli tedavisi, geçici tiroid hormon bo-

zukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimi, hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan hastaların tiroid fonksiyon ve gelişimlerinin yaşamın ilk yıllarında yakın izlemi bu dönemde tiroid fonksiyon bozuklukları ya da hipotiroidisi olan bebeklerin gelişimsel sonuçları açısından son derece önemlidir. Elinizdeki kılavuz çocuk hekimleri, yenidoğan ve çocuk endokrinolojisi uzmanlarına gebelik ve yenidoğan döneminde fetus ve bebeği ilgilendiren tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi, tanısı ve yönetimi konusunda yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

2. GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARININ YENİDOĞANA ETKİLERİ

2.1. Gebelikte İyot Alımı Ve Tiroid Fonksiyonları

Erişkin bireylerde günlük iyot alımının en az 150 mikrogram olması, gebelikte ise 250 mikrogram/güne yükseltilmesi, ancak 500 mikrogram/gün dozunun aşılması önerilmektedir. Gebelikte idrar iyot düzeyinin 150 mikrogram/L üzerinde olması hedeflenir. Yenidoğan bebeklerde ise < 20 mikrogram/L ağır, 20-50 arası orta, 50-100 arası hafif iyot eksikliğini gösterir. İdeal aralık 100-200 mikrogram/L olup 200mikrogram/L üzeri iyot yüklenmesini yansıtır(1). Anne sütü iyot düzeyi için de aynı değerler kullanılır. İyot eksikliğinin oluşturduğu problemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İyot eksikliğinin maternal , fetal , neonatal ve uzun dönem etkileri(1)

Maternal-Fetal	İnfertilite, preeklampsi , anemi, sigara içen annelerde guatr ve nodül artışı, erken –geç abortus, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, kol gelişimi doğum, meningoel, mikrosefali, nörolojik veya guatröz kretinizm, serebellar gelişim problemleri, myelinizasyon gecikmesi, 12 gebelik haftasından itibaren nükleer radyasyona karşı duyarlılık
Yenidoğan	Perinatal mortalite artışı, guatr, hipotiroidi, tiroid disgenезinde artma, geçici hipertropinemi, topuk tarama geri çağrılıştaki artış, nükleer radyasyona karşı artan tiroid duyarlılığı
İleri Yaşlarda	Dikkat eksikliği- hiperaktivite, otizm, kretinizm sekelleri

2.2. Gebelikte Tiroid Fonksiyonları

Tiroid fonksiyonları gebelik öncesinde ve gebeliğin 10-12 haftasından başlayarak kontrol edilir. Gebelikte hipo-veya hipertiroidi için TSH referans değerleri Tablo 2'de görülmektedir(2). Ancak genel görüş gebelerde > 4 mU/L üzerinde olan TSH düzeylerinin önemli olduğu yönündedir. TSH eşik değerini aşan hastalarda anti-TPO düzeyi de pozitif ise tedavi planlanması önerilmektedir

Tablo 2. Trimestr dönemlerine göre normal TSH aralık değerleri (mU/L)

Trimestr	TSH Değerleri
İlk trimestr	0,1- 2,5 mU/L
İkinci trimestr	0,2- 3,0 mU/L
Üçüncü trimestr	0,3- 3,0 mU/L

2.3. Maternal Hipertiroidizm ve Yansımaları

Olguların büyük bir kısmı Graves hastalığıdır. Daha önce radyoaktif ablasyon tedavisi verilmiş veya total tiroidektomi geçirmiş Graves olgularında gebelikte tekrar alevlenme olabileceği akılda tutulmalıdır. Annede oluşan TSHR antikoları 17-20 haftalıktan itibaren plasentayı geçmeye başlar, 26-28 haftalıkta anne düzeyinin % 50'i fetusa geçer, bu oran 32 hafta sonrası % 100 civarındadır. Fetal TSH reseptörlerinin antikolara cevabı 20. gebelik haftasından itibaren başlar.Fetusta tiroid problemleri bu nedenle 26-28 haftalıkta belirir(3). Fetusta klinik tablo uyarıcı antikor-

larda hipertiroidi, blokan antikordlarda hipotiroidi veya nötral olabilir. TSHR reseptör antikollarının zamanla karşı yöne doğru değişebileceği akılda tutulmalıdır.Graves hastalığının maternal ve fetal etkileri Tablo 3'te gözlenmektedir.

Maternal hipertiroidi tedavisinde ilk trimesterde teratojen

Tablo 3. Graves hastalığının maternal-fetal- postnatal etkileri (3)

Maternal	Abortus, preterm doğum, konjestif kalp yetmezliği, tiroid krizi, plasental ablasyon, gebelik bağlantılı hipertansiyon, preeklampsi, ilaçlara bağlı yan etkiler
Fetal	Prematürite, SGA,IUGR, guatr, primer veya santral hipotiroidizm
Postnatal	Neonatal hipertiroidi, geçici santral hipotiroidi, beta blokere bağlı hipoglisemi, gebelik öncesi Graves varsa serebral palsi artarken, gebelik bitiminde Graves gelişirse bebeklerde konvulziyon, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu görülme oranında artış gözlenir

olan methimazol yerine propiltiurasil, daha sonra methimazol kullanılır.

2.3.1. Fetal Hipertroidi ve Hipotirodi

Graves ve Hashimoto hastalığı olan annelerde fetal hipertiroidi veya hipotiroidi gözlenir. Fetal hipertroidi varsa taşikardi (nabız > 160 /dk), kalp yetmezliği, artmış fetal hareketler, fetal hidrops, guatr, ileri kemik yaşı, IUGR, prematür doğum veya fetal ölüm yaşanır (3). Tanıda fetal US ile tüm tiroid alanlarında kanlanma artışı, guatr varlığı, kordosentez ile tiroid fonksiyonları değişimleri ve normalin 3 katını geçen uyarıcı TSHR antikör düzeyi yararlıdır.Tedavi anneye verilen antitiroid ilaçlarla yapılır. Fetal hipotiroidi varsa bradikardi (< 100/dk), fetal hareket azalması, kemik yaşı geriliği ve fetal tiroid ultrasonografide periferik kanlanma,ve guatr yol gösterir.Tedavide intramniotik veya kord yoluyla tiroksin verilir.

2.3.2. Neonatal Hipertiroidi

Graves'li, Hashimotolu anne bebeklerinde, McCune Albright sendromu, tiroid reseptör beta mutasyonlarında, TSH reseptör aktive edici mutasyonlarında, iyot yüklenmesi ve tiroksin zehirlenmelerinde gözlenir. Graves'li annelerin son 3 ayında maternal uyarıcı antikolların normalin 3 katından fazla olması (N 1,75, 3 katı > 5.0 IU/L) prediktiftir. Graves'li anne bebeklerinde klinik tabloyu oluşturan uyarıcı TSHR antikolların varlığıdır. Doğumda olabilir veya postnatal 5-10. günlerde ortaya çıkar, bu sürede anneden geçen tionamidlerin serum düzeyi azalır. Serumda her iki tür antikör bulunan bebeklerde yarı ömrü daha kısa olan (yaklaşık 7,5 gün) blokan antikolların azalmasıyla birlikte tabloya

uyarıcı antikollar hakim olur ve geç başlayan hipertiroidi görülebilir. Genellikle 3 haftada belirse de 45 gün hatta aylar içinde hipertiroidi tablosu ortaya çıkabilir.

Neonatal hipertiroidili bebeklerde taşikardi, aritmi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, guatr (% 50 olguda), jitteriness, hipereksitabilite, eksajere Moro refleksi, apne, akrosiyanozun uzaması, aşırı iştaha karşı kilo alamama, karaciğer dalak büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapağı retraksiyonu, ekzoftalmus (TSHR aktive edici mutasyonlarda gözlenmez), periorbital ödem, meme büyüklüğü, ateş, terleme, kusma, palmar-plantar eritem, sistemik-pulmoner hipertansiyon, şilotoraks, indirekt veya konjuge hiperbilirubinemi, polisitemi, trombositopeni gözlenir. Kemik yaşı ileridir, kraniyosistoz saptanabilir. Bebeklerde infantil kolik, konjenital enfeksiyon, neonatal sepsis, ürtikaria pigmentoza tanıları konabilir. Tanıda tiroid hormon testleri, tiroid ultrasonu yardımcıdır. Tedavide metimazol, beta blokerler, lugol solüsyonu kullanılır (3).

2.4. Maternal hipotiroidi

Tüm gebelerin %2-5'inde TSH yüksekliği saptanır. İyot desteği uygulanmış bölgelerde Hashimoto tiroidit, tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi almış Graves hastaları en sık nedenlerdir. İyot eksikliği sorunu çözülmemiş bölgelerde yaşayan veya değişik nedenlerde tuz alımı kısıtlanmış gebelerde guatr ve hipotiroidi gözlenir. Ayrıca annelerde anti-TPO pozitif ise subklinik hipotiroidi ve hipotiroksinemi görülme oranı yükselir. Ayrıca anti-TPO pozitif gebelerde düşük riskinin de arttığı ortaya konulmuştur. Gebelerde tip 1 diyabet varsa hipotiroidi riski 3 kat yükselir. Gebelerde subklinik hipotiroidi, hipotiroksinemi veya belirgin hipotiroidi şeklinde gözlenebilir. Klinik yakınmalar gebelik bulguları ile örtüşebilir. Gestasyonel hipertansiyon toplumda % 8 iken subklinik olgularda % 25'e, ağır hipotiroidide % 36'a kadar yükselmektedir. Sezaryan doğum olasılığı artar. Plasental abrupsiyon, anaemi, postpartum kanama, preterm doğum riski (gebeliğin 16. haftasında TSH> 3 mU/L ise 3,13 kat artış), düşük doğum ağırlığı, fetal beyin gelişiminin olumsuz etkilenmesi gibi maternal-fetal yan etkiler saptanır. Normal TSH değerlerinin üst sınırı konusunda son yıllarda 4 mU/L'nin dikkate alınması önerilmektedir. Belirgin hipotiroidi olgularında tedavi verilir. Gebelikten önce hipotiroidi varsa L-tiroksin dozu 8. haftalıktan başlayarak % 25-40 oranında artırılmalıdır (4). Hipotiroidi nedeni sadece anneye aitse bebekte kontrol gerekmez. Ancak etiyoloji hem anneyi hem bebeği etkiliyorsa postnatal 10-14. günlerde kontrol yapılmalıdır.

Tablo 4. Gebelikte subklinik hipotiroidi ve hipotiroidizmi için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzu (2,5).

Laboratuvar Verileri	Levotiroksin Tedavisi	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
Anti-TPO + ve TSH gebelik referans değeri üstünde	Evet	Güçlü	Orta
Anti-TPO - ve TSH >10 mU/L	Evet	Güçlü	Düşük
Anti-TPO + ve TSH > 2,5 ve üst limit altında	Düşün	Zayıf	Orta
Anti-TPO - ve TSH >üst limit ve <10mU/L	Düşün	Zayıf	Düşük
Anti-TPO – ve TSH gebelik referans değerleri içinde ya da <4 mU/L	Hayır	Güçlü	Yüksek
İzole maternal hipotiroidizmi *	Hayır	Zayıf	Düşük

*FT4 düzeyinin 2,5 veya 5. persentil altında olması

2.5. Maternal hipotiroidizmi

Gebelerde normal TSH düzeyine karşın FT4 düzeyinin 2,5 veya 5 persentil altında olmasına hipotiroidizmi adı verilmektedir. Gebelerin % 1-2 'inde saptanmaktadır. Nedenler arasında iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, pro-antianjiyojenik faktör dengesizliği, çevresel toksinler (çevresel kaynaklardan veya annenin sigara içmesine bağlı tiosiyanat yüklenmesi, pestisitler, PCB, perklorat, fitalat, bisfenol-A) yer almaktadır. İlk taramada TSH< 2,5 mU/L altında ise önce 3-4 haftada bir, ikinci yarıdan sonra ise 6 haftada bir TSH tekrar ölçülmelidir. Gebelerde iyot, demir eksikliği, çevresel toksinler (PCB, pestisitler, tiosiyanat) klinik tabloyu derinleştirmektedir, iyot ve demir desteği de gerekebilir. Hipotiroidizmi varlığında glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1) ekspresyonunda azalma ile beyin -plasenta gelişimi olumsuz etkilenir. Maternal hipotiroidizmi tedavisi eksik veya hiç yapılmayan bebeklerde IQ puanı düşmektedir. Hipotiroidizmi tedavisi için değişik öneriler bulunmaktadır (4).

Amerikan Tiroid Birliği subklinik hipotiroidi ve hipotiroidizmi olgularında dikkate alınacak kılavuz hazırlamış ve

akabinde Cooper DS, Pearce EN tarafından yeniden şekillendirilmiştir (Tablo 4) (2,5).

2.6. Anne Sütü Yoluyla Tiroid Etkileşimleri

Anne sütü yoluyla iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, radyoaktif maddeler, antitiroid ilaçlar, sigara içimi ile tiosiyanat, perklorat, nitrat, kurşun, lityum, amiodaron, kadmiyum bebeğe geçerek olumsuz etkiler oluşturabilirler (1,3). Tionamidler emzirmeden 3-4 saat önce içilmelidir. Radyoaktif iyot için 2-14 gün, teknesyum 99 için 15 saat- 3 gün emzirmemesi önerilir (3). Anne sütü yoluyla bebeğe geçen anti-TPO ve TSHR antikörlerinin de olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir(7).

2.7. Gebelikte tiroid taraması yapılmalı mı?

Endokrin derneklerinin genel görüşü standart tiroid taramasının yararlı olmadığı yönündedir. Tiroid taramasının gerekli ve yol gösterici olabileceği olgularda yapılması önerilmektedir (Tablo 5) (2).

Tablo 5. Gebelikte tiroid taraması önerilen durumlar

30 yaş üzeri
Tip 1 diabetes mellitus
Morbid obezite (BMI> 40 kg/m2)
Daha önce hipotiroidi , hipertiroidi öyküsü veya tiroid disfonksiyon klinik bulguları
Önceki gebeliklerde benzer öykü
Klinik hipotiroidizm tablosu
Pozitif familyal otoimmünite (Vitiligo, Addison, Çölyak)
Guatr ve anti-TPO pozitifliği
Tiroidektomi, radyoaktif iyot ablasyon , baş-boyun radyasyon uygulanması
Multipl gebelik(> 2), infertilite, preterm doğum , fetal kayıp
Amiodaron, lityum, propranolol, d-penisillamin kullanımı
Yaklaşık 6 hafta içinde radyokontrast kullanımı
Orta-ağır iyot eksikliği bölgesinde yaşama

3. YENİDOĞANDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ, TSH YÜKSEKLİĞİ OLAN BEBEĞE YAKLAŞIM

3.1. Konjenital hipotiroidi-tanım, sıklık, sınıflandırma

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan ve yenidoğan bebeklerde en sık görülen endokrin sorundur. Kalıcı veya geçici olabilir (Tablo 6)(7-8). Son yıllarda dünya genelinde 2000-3000 canlı doğumda bir bildirilmekte olup iyot eksikliği bölgelerinde geçici KH olguları nedeniyle 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır.

Kalıcı primer KH nedenleri içinde en sık görüleni disgenезi (%85) olup bu grupta en sık karşılaşılan dilaltı ektopik tiroiddir (8). Dishormonogenez, santral hipotiroidi ve hipotiroidinin periferik formları daha nadir görülür.

Geçici KH'nin en sık nedenleri iyot eksikliği ya da iyoda maruziyettir. Ülkemizde geçici hipotiroidi sıklığı yüksek olup (1/752-1/1236) (9-10) başlıca nedeni iyot eksikliğidir. Bununla birlikte iyot eksikliği ya da fazlalığının yalnız KH'ye değil geçici "TSH yüksekliğine" de (T4 normal iken TSH yüksek) yol açtığını unutmamak gerekir. Ülkemizde ulusal tarama verilerinde KH insidansının 2012'den sonra 1/400 gibi yüksek olmasının nedeni geçici "TSH yüksekliklerinin" hipotiroidi tanısı ile tedavi edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

1. Rehberdeki önerilerin önemli bölümü 2014 yılında yayımlanan Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu (ESPE) kılavuzuna (diğer endokrin topluluklarından temsilcilerin katılımıyla hazırlanmıştır) dayanmakta olup bu önerilerde kullanılan derecelendirme "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) sistemine göre. Öneriler 1: güçlü öneri (klinik durumların çoğunda hastaların çoğuna uygun, yararları zararlarından üstün); 2: zayıf öneri (çalışma grubunun konsensüsü veya göz önünde bulundurulması gereken öneri; en iyi seçenek, klinik durum, hasta değerleri, yarar ve zararının dengelenmesine bağlı ya da belirsiz) olarak belirtilmiştir. Kanıt düzeyi: +++ çok kaliteli (ileriye dönük kohort ya da randomize kontrollü çalışmalara dayanan kanıt), ++ orta derecede kaliteli (gözlemsel ya da yöntem hatası olan çalışmalar, çelişkili ya da dolaylı kanıt), +- düşük kaliteli (olgu serileri, sistemli olmayan klinik gözlemlere dayalı kanıt) olarak sınıflandırılmıştır.
2. Terim birliği açısından sT4 (TT4) düşük iken TSH düzeyinin normal, yüksek veya düşük saptanması hipotiroidi; sT4 (TT4) normal iken TSH düzeyinin hafif derecede yüksek (6-20 mIU/L) saptanması TSH yüksekliği olarak adlandırılmıştır.
3. Tiroid hormon düzeyleri yaşa göre değerlendirilmelidir (12). TT4 için Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) alt sınır önerisi 10 mcg/dl'dir (24) (ancak TBG eksikliğinin dışlanması gerekir). sT4 düzeyi farklı deney kitlerinde değişkenlik göstermekte olduğundan okura kesin bir öneri yapmak olanaklı değildir. Farklı çalışmalarda yenidoğan dönemine ilişkin alt sınır 0,62-1,18 ng/dl (8-15,5 pmol/L) olarak bildirilmiştir (15,25-28). ESPE kılavuzunda ağır-orta-hafif KH için referans sT4 düzeyleri sırasıyla <5, 5-10 ve 10-15 pmol/L'dir (7). Değerlendirmeyi güçleştiren bir diğer sorun da ülkemizde pek çok laboratuvar raporunda bildirilen normların erişkin yaş grubuna ait olmasıdır. Oysa yenidoğanların sT4 düzeyi erişkinlerden oldukça yüksektir. İdeal yaklaşım her laboratuvarın kendi norm çalışmasını yapmasıdır. Değerlendirme için raporlayan laboratuvarın yenidoğan dönemine özgü normlar istenmelidir. TSH için normalin üst sınırı yenidoğan döneminde genellikle (bazı çalışmalarda 3. aya dek) 9,3 mIU/L olarak bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda 14. günden sonra TSH düzeyinin 6-20 mIU/L arasında olması hafif yükseklik olarak tanımlanmış olup sT4 düşüklüğü yoksa başlı başına "TSH yüksekliği" (hipertirotropinemi) olarak değerlendirilmektedir. TSH yüksekliği de hipotiroidi gibi "geçici" ya da "kalıcı" (7) olabilir. Ülkemizde geçici TSH yüksekliği sık görülmektedir.

3.2. Konjenital hipotiroidi- klinik bulgular, eşlik eden anomaliler

Ağır konjenital hipotiroidi, erken tanı ve yeterli tedavi ile düzeltilmez ise kalıcı zihinsel ve motor gelişim geriliğine yol açar. Tanısı geciken ağır hipotiroidili olgularda zihinsel gerilik, psikiyatrik bozukluklar, spastisite, yürüme ve koordinasyon bozuklukları ortaya çıkar. Öte yandan KH'li olguların %90'dan fazlası yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez (11-12). Bu durum tiroid bezindeki bozukluğun derecesi ve kalan tiroid işlevi, deiyodinaz adaptasyonu ve gebeliğin sonunda anneden geçen tiroksine bağlıdır. Klinik belirti vermeyen bebeklerde erken tanı ve tedavi yenidoğan taramalarına dayanmaktadır (7). Yenidoğan döneminde belirti veren bebeklerde en sık aktivite azlığı, çok uyuma, beslenme güçlükleri, kabızlık ve uzamış sarılık fark edilir. Fizik incelemede ise kaba, miksödematöz yüz görünümü, kalın sesle ağlama, fontanel açıklığının geniş olması, dil büyüklüğü, karında bombelik, göbek fıtığı ve hipotoni saptanabilir. Ayrıca KH'ye eşlik eden anomaliler (%8,4) (13), özellikle kalp anomalileri ve nadir görülen bazı sendromlar (Pendred sendromunda sensörinöral işitme kaybı; tiroid transkripsiyon faktörü 2 [TTF2-FOXE1] mutasyonlarında yarık damak, koanal atrezi, hipoplastik bifid epiglottis, dikensi saçlar (Bamforth-Lazarus sendromu); tiroid transkripsiyon faktörü 1 [TTF1-NKX2.1] mutasyonlarında yenidoğan uzmanlarını ilgilendiren önemli bulgular-respiratuar distress sendromu, hipotoni, ataksi, mikro-sefali, koreatetoz, global gelişim geriliği) bildirilmiştir (8).

3.3. Konjenital hipotiroidi taraması, amacı, yöntemi, özel popülasyonlar

Yenidoğanda KH taraması, erken tanı-tedavi ile **ağır KH'li** çocuklarda bilişsel gelişimin normal ilerlemesine olanak sağlar. Ağır KH'de tiroid hormonlarının normale döndürülmesine dek geçen süre (günler) ilerideki gelişimsel sonucu etkilemektedir. Daha hafif formlarda tiroid hormon tedavisinin yenidoğan dönemini geçmeden başlanabilmesi yeterlidir. Hafif ya da sub-klinik (yalnız orta derecede TSH yüksekliği ile saptanan) hipotiroidide çarpıcı gelişimsel olumsuzluk ortaya çıkmadığı görülmüştür(14). KH taramasında birincil amaç primer KH'li olguları saptamaktır (1/+++), (7). Ülkemizde 2006 Aralık ayından bu yana ulusal ölçekli yürütülen yenidoğan taraması, primer KH'yi yakalamaya yönelik en duyarlı yöntem olan kapiller tam kanda (topuk kanında) TSH ölçümü (1/+++), (7) ile yürütülmektedir. Kapiller tam kan TSH düzeyi eşik değerinin üstünde saptanan olgular serumda tiroid hormon ölçümü için geri çağrılmaktadır. Geçici KH ya da tiroid hormon bozukluk-

larının sık görüldüğü bazı özel popülasyonlarda (prematüre, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta pretermiler, çoğul gebelikler, özellikle aynı cinsiyette olanlar, topuk kanı yaşamın ilk 24 saatinde alınmış bebekler) ilaç kullanımı, hipotalamo-hipofiz ekseninin olgunlaşmamış olması, ciddi hastalık, feto-fetal transfüzyon vb nedenlerle TSH yükselmeyebilir ve KH taramasında kaçırılabilir. Bu bebeklerde 15 günlükken ya da ilk testten 2 hafta sonra tarama için ikinci örnek alınması önerilmektedir (2/+++, 7). İkinci değerlendirilmede hipotiroidi saptansa bile genellikle geçicidir, o nedenle 3 yaşından sonra tedavi kesilerek kalıcı-geçici ayırımı yapılmalıdır.

3.4. Konjenital hipotiroidi tanısı

Konjenital hipotiroidi taramasından geri çağrılan ya da yenidoğan döneminde klinik olarak hipotiroidi şüphesi uyandıran bebeklerde fizik inceleme (yukarıda belirtilen klinik bulgular ayrıca varsa sendromik bulguların belirlenmesi amacıyla, 1/+++), (7) yapılmalı ve serum tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir. İlk incelemede tiroksin (sT4 ya da TT4) ve TSH düzeyi çoğunlukla yeterlidir.

Konjenital hipotiroidi, tiroid hormon düşüklüğü ile tanımlanır. Taramadan geri çağrılan bebeklerde **KH tanısı serumda T4 (sT4 ya da TT4) düzeyinin yaşa göre düşük** (bkz. dipnot 3) olmasına dayanmalı ve hemen tiroid hormon tedavisi başlanmalıdır (1/+++), (7). Etiyolojiye yönelik incelemeler tedaviyi geciktirmemelidir.

Son ESPE kılavuzunda serum TSH düzeyi 20 mIU/L'nin üzerindeyse sT4 normal olsa bile tedavi başlanması önerilmektedir (2/+++, 7). Ülkemizde iyot eksikliği ve geçici TSH yüksekliklerinin sıklığı göz önünde bulundurulduğunda eğer olanaklı ise çocuk endokrinolojisi uzmanına yönlendirilmesi (yaşamın ilk ayını doldurmadan yeniden test etme yoluna gidilebilir), bu olanak yoksa tedavi başlanması önerilebilir (bkz. vaka örneği 1).

Sağlıklı yenidoğanlarda 21. günden sonra sT4 düzeyi yaşa göre normal sınırlarda iken TSH düzeyi 6-20 mIU/L arasında ise (TSH yüksekliği-hipertirotropinemi) ESPE kılavuzu iki seçenek önermektedir: a. tanıyı kesinleştirme amacıyla ek incelemeler yapılabilir (görüntüleme dahil); b. aileyle tartışılarak ileride tedavi kesilip değerlendirmek üzere tedavi başlanabilir ya da tedavi vermeden 2 hafta sonra yeniden T4-TSH ölçümüne gidilebilir (2/+++,7). Ülkemizde geçici TSH yüksekliğinin sık görülmesi, sT4'ü normal olan bu grubun gelişimsel yönden olumsuz etkilenmesi beklenmediğinden, gereksiz tedaviden kaçınma açısından yeniden test etme ya da değerlendirmenin çocuk endok-

Vaka Örneği 1.

7 günlükken tarama testinde kapiller TSH: 54,6 mIU/L. Özgeçmiş: Doğum ağırlığı 4000 g, C/S; Postnatal fizyolojik sarılık var. Soygeçmiş: 3. dereceden kuzen evliliği olan anne-babanın ilk çocuğu. Ailede tiroid hastalığı öyküsü yok.

21 günlükken fizik incelemede boy: 55 cm, VA: 3750 gr, ÖF: 3x2 cm, diğer sistem bulguları normal sınırlarda. Laboratuvar incelemelerinde (21 günlük) sT4: 15,5 pmol/L (N: 9,14-23,8), TSH: 31,3 mIU/L (N: 0,49-4,67), tiroglobulin: 35 ng/ml (N: 0-55). Tiroglobulin düzeyinin çok düşük olması agenezi ve TG eksikliğini düşündürürken ektopi, dishormonogenez ya da iyot eksikliğinde TSH uyarısı altında döngüsü artan bezde genellikle yükselmesi beklenirken (39) normal sınırlarda saptanan olgu tedavi verilmeden izleniyor.

6 gün sonra serumda sT4: 11.1 pmol/L, TSH: 2,062 mIU/L.

1 ay sonra serumda sT4: 15.27 pmol/L, TSH: 1,563 mIU/L.

TANI: Geçici TSH yüksekliği

rinolojisi uzmanlarına bırakılması önerilir. Bu tür olgularda ilk öneri (ek incelemeler-görüntüleme) ülkemizde özellikle geçici olguların sıklığı göz önünde bulundurulduğunda çok sayıda gereksiz inceleme ve maliyet doğuracaktır. Bu olguları önlemede iyot içeren çözeltilerin yenidoğan popülasyonunda kullanımından kaçınılması iyoda maruziyetten kaynaklanan TSH yüksekliklerini önleyebilir.

Serum hormon düzeyleri değerlendirilirken özellikle sT4 düzeyi normunun kullanılan kite göre değişeceğini akıldan tutmak gerekir. Mutlu ve ark.nın sağlıklı yenidoğanlarda tiroid hormon düzeylerini inceleyen çalışmalarında 10 günlük term yenidoğanlarda 2,5 persentil, medyan ve 97,5 persentil sT4 düzeyleri sırasıyla 1,18; 1,75 ve 2,49 ng/dl (15,2; 22,5 ve 32 pmol/L) bildirilmiş (Tablo 6)(15) olup veriler plazma sT4 düzeyine göre hastalık şiddetini biyokimyasal olarak sınıflandırmaya olanak tanımaktadır. Buna göre sT4 düzeyi <5, 5-10, ve 10-15 pmol/L arasında sırasıyla ağır, orta ve hafif hipotiroidi olarak sınıflandırılabilir (7). Ancak sT4 düzeyi normunun farklı laboratuvarlarda değişkenlik göstereceği unutulmamalıdır (bkz. dipnot 3, Tablo 7) (15).

3.5. Etiyolojiye yönelik incelemeler

KH tanısı alan bebeklerde tedaviyi geciktirmemek şartıyla etiyolojik incelemeye yönelik testler (örn. tiroid görüntülemesi, tiroglobulin, anne ve/veya bebek idrarında iyot düzeyi, vb) yapılabilir. Bu incelemeler etiyolojiyi aydınlatmaya, geçici-kalıcı ayırımına, hatta tiroid hormon düzeyleri kesin olarak hipotiroidi tanısı koymaya yeterli olmayan sınırdaki olgularda (örn. TSH yüksekliği) tanıya yardımcı olabilir.

ESPE kılavuzunda TSH yüksekliği olan bebeklere hem sintigrafi hem de USG çekilmesi önerilse de (2/++-,7),

Tablo 6. Konjenital hipotiroidi nedenleri

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ (KH)	
Primer KH	Disgenezi (aplazi, hipoplazi, ektopik tiroid, hemiajenezi*)
	Dishormonogenez (NİS [SLC5A5] defekti, TPO eksikliği, hidrojen peroksid jenerasyon bozukluğu [DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları], TG eksikliği)
Santral KH	İzole (TSHB, TRH, TRH reseptör, IGSF1, TBL1X gen mutasyonları,)
	MHHE (HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PROP1 gen mutasyonları)
Periferel KH	Tiroid hormon transport bozukluğu (MCT8 eksikliği-Allan-Herndon-Dudley sendromu)
	Tiroid hormon metabolizma bozuklukları (Deiyodinaz eksikliği, DEHAL1 [SECISBP2] gen mutasyonları) ³
	Tiroid hormon reseptör mutasyonları
GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	
	Anne ya da bebekte iyot eksikliği,
	Anne ya da bebekte aşırı miktarda iyoda maruziyet
	Annenin kullandığı antitiroid ilaçlar,
	Anneden geçen TSHR blokan antikorlar,
	Heterozigot formda DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları
	Konjenital hepatik hemanjiyom

* Disgenezi nedenleri arasında yer alan hemiajenezinin çok nadir görüldüğü düşünülmele birlikte son yıllarda hemiajenezi sıklığının düşünüldüğü kadar nadir olmadığı (0,02-0,2%), ancak **hipotiroidiye yol açmadığı** ortaya çıkmıştır. O nedenle hemiajenezi saptanması hipotiroidi (sT4 düşüklüğü) yokluğunda KH tanısı koydurmaz. DEHAL1: dehalojenaz 1, DUOX2: Dual oksidaz 2, DUOXA2: Dual oksidaz 2A, KH: konjenital hipotiroidi, MCT8: monokarboksilat taşıyıcı 8, MHHE: multipl hipofizer hormon eksikliği, NİS: Sodyum iyot simporter, TG: tiroglobulin, TPO: tiroid peroksidaz, TRH: tirotropin uyarıcı hormon, TSH: tirotropin, TSHR: tiroid stimulan hormon reseptörü

Tablo 7. Sağlıklı yenidoğanlarda (10 günlük) tiroid hormon düzeyleri (15)*

Hormon	n: 82		
	2,5 persentil	Medyan	97,5 persentil
TSH	1,19	4,95	10,72
TT4 (mcg/dl)	9,21 [#]	13,27	19,26
sT4 (ng/dl)[§]	1,18	1,75	2,49
TT3 (ng/ml)	1,43	1,96	3,26
TT3 (ng/ml)	3,10	4,25	5,65

*Tiroid hormonları için dönüşüm faktörü: TT4 ve sT4 için konvansiyonel birimden (mcg/dl ve ng/dl), S'e (nmol/L ve pmol/L) dönüştürürken 12,87 ile çarpılması gerekir. TT3 ve sT3 için konvansiyonel birimden (ng/ml ve pg/ml), S'e (nmol/L ve pmol/L) dönüştürürken 1,54 ile çarpılması gerekir.

[#] AAP kılavuzunda TT4 için alt sınır 10 mcg/dl (normalin 2 SS altı olarak bildirilmiştir)(24).

[§] Başka çalışmalarda yenidoğanda sT4 düzeyi için 2,5 persentil 8-12 pmol/L (0,6-0,93 ng/dl) arasında 97,5 persentil 25-30 pmol/L (1,94-2,33) arasında bildirilmiştir (25-29).

ülkemizde geçici TSH yüksekliği sık görüldüğünden bu yaklaşımın maliyeti ciddi ölçüde arttırması yanı sıra sintigrafi, çok sayıda sağlıklı bebeğin radyoaktif incelemeye tabi tutulmasına yol açacaktır. Öte yandan yenidoğanda tiroid USG'sinin, çözünürlüğü yüksek cihaz ve yenidoğan probu gerektirdiği, gözlemciye bağımlı yöntem olduğu, yanıltıcı sonuçlar verebileceği (örn. tiroid agenezisinde çevre bölgedeki yağ dokusu tiroid dokusuyla karıştırılabilir) unutulmamalıdır. Görüntülemenin erken dönemde çocuk endokrinologlarıyla birlikte seçilmiş vakalarda kullanılması önerilebilir, tedaviyi geciktirmemelidir. Sintigrafi çekilecekse tedavi başladıktan sonra 7 gün içinde gerçekleştirilmelidir (1/++-, 7). USG daha sonraki aylarda optimal koşullarda çekilebilir. Görüntülemeye bez yerinde saptanan olgularda 3 yaşından sonra tanının gözden geçirilmesi gerekecektir (1/++-, 7). Etiyolojiye yönelik incelemeler olanaklı ise çocuk endokrinologları ile birlikte değerlendirilmelidir.

3.5.1. Santral hipotiroidi

Ülkemizdeki gibi kapiller kanda TSH ölçümüyle yürütülen taramalar primer hipotiroidi olgularını yakalamaya yönelik olsa da geri çağırma için kullanılan eşik TSH değerinin düşürülmesi bazı sekonder (santral) hipotiroidi olgularını da yakalamasını sağlamaktadır. Santral hipotiroidide sT4 (veya TT4) düzeyi düşük iken TSH düzeyi düşük, normal ya da hafif yüksek (6-20 mIU/L) olabilir. Taramadan geri çağırılan ya da yenidoğan döneminde uzamış sarılık nedeniyle değerlendirilen bebeklerden sT4 (veya TT4) düşük, TSH düzeyi düşük, normal ya da hafif yüksek olanlarda santral hipotiroidi olasılığı düşünülmelidir (bkz. Vaka Örneği 2). Santral hipotiroidi izole olabileceği gibi sıklıkla başka hormon eksiklikleriyle (büyüme hormonu, ACTH, gonadotropinler) birlikte bulunabilir. Özellikle ACTH eksikliği varsa, buna bağlı adrenal yetmezlik düzeltilmeden tiroid hormonu verilmesi kortizol metabolizması ve klerensini hızlandırarak adrenal yetmezliği semptomatik hale getirecektir. Adrenal yetmezliğin eşlik ettiği santral hipotiroidi olgularda tiroid hormon tedavisiyle eş zamanlı glukokortikoid tedavisi de (8-12 mcg/kg/g HC ya da eşdeğeri) başlanmalı ayrıca hasta ailesine stres durumlarında glukokortikoid dozunu artırması gerektiği anlatılmalıdır.

3.6. Konjenital hipotiroidi tedavisi

Konjenital hipotiroidi tedavisinde yalnız L-tiroksin (L-T4) kullanılmalıdır (1/++-, 7). Tedaviye mümkün olan en kısa sürede, yaşamın ilk 2 haftasını geçmeden ya da izleme alınan bebekler için doğrulayıcı testten hemen sonra baş-

lanmalıdır. ESPE kılavuzunda başlangıç dozu olarak 10-15 mcg/kg/g önerilmekle birlikte hipotiroidi ağır ise yüksek doz, hafif olgularda daha düşük dozların kullanılabilmesi belirtilmiştir (1/++-, 7). Ülkemizde hafif, hatta yalnız uzun süreli TSH yüksekliği ile tedavi başlanan olguların sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastalık şiddeti sT4 düzeyine göre biyokimyasal olarak değerlendirilip başlangıç dozu hafif hastalıkta 5-8, orta derecede 8-10, ağır hastalıkta 10-15 mcg/kg/gün olarak kullanılması önerilir (16). Başlangıç dozu yüksek uygulanan olgularda bir hafta içinde sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülerek yeniden doz düzenlenmesi yapılmalı, T4 düzeyi normal aralığın üst yarısında tutulmalıdır.

L-T4 sabah ya da akşam, beslenmeden önce ya da beslenme sırasında uygulanabilir; ancak her gün aynı şekilde uygulanmalı, doz sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilerek değiştirilmelidir. Soya, demir, kalsiyumla birlikte uygulanmamalıdır (1/+++,7). Tablet formu kullanılmalıdır. Sıvı formda kullanılacaksa farmasötik olarak üretilen ve lisans alan çözeltiler seçilmelidir (1/++-,7). Özellikle sütçocukluğu döneminde referans ilaçlar jenerik ilaçlara tercih edilmelidir (2/++-, 7).

3.7. İzlem ve prognoz

İlk kontrol ilk dozdan 1-2 hafta sonra ve TSH düzeyleri normale gelinceye dek 2 haftada bir; bundan sonra yaşamın ilk yılında 1-3 ayda bir, 3 yaşına dek 2-4 ayda bir yapılmalıdır. İzlemede hormon düzeylerinde anormallik saptanırsa daha sık (4-6 haftada bir), ilaç dozunda değişiklik yapıldığında 2 hafta sonra sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülmelidir (1/++-,7). Tiroid hormon ölçümü için kan örneği son L-T4 dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır (1/++-, 7). TSH düzeyi yaşa göre normal sınırlar içinde (0,05 mIU/L'nin altına inmeden), T4 düzeyi yaşa göre normal referans aralığının üst yarısında tutulmalıdır (1/++-, 7). Çocukluk çağı boyunca yeterli tedavi son derece önemlidir ancak fazla dozdan kaçınılmalıdır (1/+++, 12). Aşırı tedavinin gelişimsel bozukluklara yol açabildiği ortaya konmuştur (17).

Erken sütçocukluğu döneminde etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik inceleme yapılamamış, prematürite/hastalık zemininde tedavi başlanmış, görüntülemeye tiroid bezi yerinde saptanan bebeklerde 3 yaştan sonra etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla değerlendirme yapılmalıdır (1/++-, 7). Kesin tanı için L-T4 tedavisi 4-6 hafta süreyle kesilerek tiroid hormon düzeyleri tekrarlanır, hipotiroidi doğrulanırsa etiyolojik incelemeler tamamlanabilir. Kesin tanı yerine kalıcı-geçici ayırımı yapılmaya çalışılıyorsa ilaç dozu 2-3 hafta süreyle %30 azaltılarak da değerlendirme yapılabilir (2/++-, 7).

Vaka Örneği 2.

27 günlük kız bebek, uzamış sarılık ve idiyopatik kolestaz nedeniyle izlenmekte. Özgeçmişte doğum ağırlığı 3000g, C/S; postnatal 1. günde sarılık, 10 gün fototerapiden sonra persistan kolestaz geliştiriyor, incelemelerden sonra idiyopatik kolestaz tanısı alıyor. Enfeksiyon sırasında iki kez hipoglisemi öyküsü var. Soygeçmişte anne-baba 1. dereceden kuzen, 2 spontan abortus ve 4 y sağlıklı bir erkek kardeşi var.

Fizik incelemede boy 55 cm, VA 3100 g, soluk görünümde, deri-altı yağ dokusu azalmış, KC kosta altında 1cm ele geliyor.

Laboratuvar incelemelerinde ALT 159 U/L, AST 273 U/L, ALP 417 U/L, GGT 471 U/L, KŞ 78 mg/dl, T. bilirubin 3,92 mg/dl, D. bilirubin 1,75 mg/dl; sT4 7,6 pmol/L (N:9-19,04), TSH 7 mIU/L (N:0,49-4,67).

Neonatal kolestaz, strete hipoglisemi atakları ve hafif TSH yüksekliliği ile birlikte sT4 düşüklüğü nedeniyle santral hipotiroidi olasılığı düşünüyor. Diğer ön hipofiz hormonları incelendiğinde ACTH 6,39 pg/ml (N 9-46), kortizol 4,65 mcg/dl, PRL 85 ng/ml (1-25) saptanıyor. Bazal kortizol düzeyi 15 mcg/dl altında saptandığı için adrenal yetmezliği dışlamak amacıyla düşük doz ACTH testi uygulanıyor, doruk kortizol düzeyi 12,2 mcg/dl saptanıyor (19,8 mcg/dl altında adrenal yetmezlikle uyumlu bulunuyor).

TANI Santral hipotiroidi, santral adrenal yetmezlik

Tedavide hidrokortizon ve L-T4 eşzamanlı başlanıyor.

sT4 düzeyi yaşa göre normalin altında iken TSH düzeyi hafif yüksek (5-20 mIU/L) olgularda primer hipotiroidi yanı sıra ayırıcı tanıda santral hipotiroidi olasılığı düşünülmeli, santral adrenal yetmezlik eşlik edebileceğinden çocuk endokrinolojisi konsültasyonu ile adrenal yetmezlik dışlandıktan sonra L-T4 tedavisi başlanmalıdır. Adrenal yetmezlik hipotiroidiye eşlik ediyorsa L-T4 tedavisi glukokortikoid replasmanı ile eşzamanlı verilmelidir.

3.8. Prematüre hipotiroidizmi

Prematüre bebeklerde normal TSH düzeyine karşın sT4 düzeyinin referans değerlerin altında olmasıdır. Doğumdan sonra 2-4. haftalarda sT4 düzeyinin 0,8 ng/dl ve TSH düzeyinin 10 mU/L altında olması tanısal kriterdir (18). Toplumda prematür doğumlar %12 civarındadır ve bebeklerin %35-50'sinde hipotiroidizmi ortaya çıkmaktadır.

vanWassenaer ve ark. gestasyon haftası 30 dan küçük 100

prematüre bebeğin tüm tiroid hormon fonksiyonlarını 8 hafta süreyle inceledikleri çalışmada prematürel hipotiroidizminin gebelik yaşı küçüldükçe belirginleştiğini, hasta/sağlıklı olmanın istatistiksel anlamlı fark yaratmadığını ve sT4 düzeyinin 7. günde en düşük düzeye ulaştığını, bundan sonra yükselmeye başladığını saptamışlardır. Aynı çalışmada hasta pretermelerde rT3 düzeyinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (19).

Preterm hipotiroidizminin süt çocukluğu-erken çocukluk döneminde gelişimi etkileyip etkilemediğini inceleyen birkaç çalışmada hipotiroidizme bağlı olumsuzluklar bildirilse de sonuçlar çelişkilidir (20). Uzun süreli sonuçlara ilişkin Hollanda'dan bir çalışmada gebelik haftası 32'den küçük, doğum ağırlığı 1500 gram altında doğan 398 bebek 19 yaşında incelendiğinde prematürel hipotiroidizminin zeka katsayısı ya da motor işlevlere olumsuz etkisi gözlenmemiştir (21).

Öte yandan prematürel hipotiroidizmine tiroid hormon tedavisinin olumlu etki gösterdiğine ilişkin yeterli delil yoktur (18,22). VanWassenaer ve ark. yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada tiroid hormon tedavisinin prognozu iyileştirdiğine ilişkin bulgu elde edilememiştir. Ancak çalışma kurgusunda yer almayan ikincil bir inceleme ile 27-28 haftalıktan küçük bebeklerin tedaviden yarar görebileceğine ilişkin bulgular saptanmıştır (18). Bununla birlikte aynı çalışmada tedavi verilen, gebelik haftası 28 haftadan küçük bebeklerin 36 aylık incelemelerinde olumlu bulgu saptanmamıştır (22). Sonuç olarak hali hazırda prematürel hipotiroidizmi olan çok küçük prematürelere tiroid hormon tedavisi önerilmesi olanaklı değildir. Bu konu hala araştırmaya açıktır.

Küçük prematürelere hipotiroidizmi düzeltme amaçlı tiroksin tedavisinin yan etkileri de olabileceği unutulmamalıdır. Çok küçük doğum ağırlıklı bir prematürede tiroksin tedavisinden bir gün sonra geç başlangıçlı dolaşım disfonksiyonu bildirilmiştir (23).

KAYNAKLAR

1. Kurtoğlu S, Canpolat M. Gebelik ve yenidoğan döneminde iyot eksikliği: değerlendirme, tedavi ve korunma yolları. İçinde : Kurtoğlu S, Bayram F (editörler). Her Yönüyle İyot. Kayseri: M Grup Matbaacılık, 2017: 29-39.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 ;27(3):315-389.
3. Kurtoğlu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turk Pediatri Ars*. 2017 ;52(1):1-9.
4. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-825.
5. Cooper DS, Pearce EN. Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroxinemia in Pregnancy - Still No Answers. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):876-877.
6. Törnhaage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(6):787-94.
7. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al, ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:363-384.
8. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17:1-22.
9. Yordam N, Ozon A, Alikasifoğlu A, Gonc N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience. (Abstract) 42th Annual meeting of ESPE, Ljubljana, 18-21 September 2003. *Horm Res* 2003;60 (suppl 2):100.
10. Yordam N, Alikasifoğlu A, Özön A, Kandemir N. Yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Kayseri, 27-29 Eylül 2001.
11. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child* 1981;56:134-6.
12. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992;34:197-202.
13. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *JCEM* 2002;87:557-562.
14. Grosse SD, Vliet GV. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011;96:374-9.
15. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:120-124.
16. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2002;57: 529-37.
17. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4499-5506.
18. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997;336:21-26.
19. van Wassenae AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997;42:604-9.
20. Kadivar M, Parsaei R, Setoudeh A. The relationship between thyroxine level and short term clinical outcome among sick newborn infants. *Acta Med Iran* 2011;49:93-7.
21. Hollanders JJ, Israëls J, van der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Fincken MJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. No association between transient hypothyroxinemia of prematurity and neurodevelopmental outcome in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4648-53.
22. Van Wassenae-Leemhuis A, Ares S, Golombek S. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months. *Thyroid* 2014;24:1162-9.
23. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:153-8.
24. American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.
25. Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT & Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *Journal of Pediatrics* 1993;123:899-905.
26. Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S and Rifai N. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem* 1995;28:603-6.
27. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG and Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 2001;39:973-9.
28. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M and Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004;37:328-30.
29. Hubner U, Englisch C, Werkmann H, et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1040.