

# Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre İnfantlarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Thyroid Functions in Very Low Birth Weight Preterm Infants

Ufuk ÇAKIR<sup>1</sup>, Cüneyt TAYMAN<sup>1</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>2</sup>, Erbu YARCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Konjenital hipotiroidizm (KH) dünya çapında zihinsel engelliğin önlenabilir ve önde gelen nedenidir. Konjenital hipotiroidi prevalansı yaklaşık 1/3000'dir. Hipotiroidi, özellikle hasta olanlarda olmak üzere prematürelde term bebeklere göre daha sıktır. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) olan hastalarda KH sıklığını saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma 52 aylık dönem boyunca yatan ÇDDA bebeklerin tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi neticesinde gerçekleştirildi. İlk yatıştan sonra 5 günden uzun yaşayan hastaların tiroid fonksiyon testleri (TFT), [serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH)] kayıt edildi. Anormal sonucu olan hastaların kontrol TFT sonuçlarına göre hastalar alt gruplara ayrıldı. KH grubuna tiroid hormon takviyesi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 5. günde alınan TFT sonucu elde edilebilen 581 hasta dahil edildi. Yetmişdokuz hastadan alınan ilk TFT anormal, ikinci kontrolde 26 hastanın TFT değerleri anormal olması nedeniyle KH tanısı konularak tiroid hormon takviyesi verildi. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda KH oranı %4.4 (1/23) olarak tespit edildi. Ayrıca KH olan hastaların gebelik haftaları, doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla  $p<0,00$ ,  $p=0,037$ ), kız cinsiyet oranı daha yüksek ( $p=0.017$ ) bulunmuştur.

**Sonuç:** Konjenital hipotiroidi oranı ÇDDA prematürelde daha düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile kız cinsiyette yüksek bulunmuştur. Prematürelde tiroid fonksiyon bozukluğu yaygın olarak izlenmektedir. Özellikle prematürelde nörogelişimsel sonuçlar düşünüldüğünde tiroid fonksiyon testlerinin tekrar KH'yi tespit etme açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çok düşük doğum ağırlığı, Konjenital hipotiroidi, Prematüre, Tiroid disfonksiyonu

### ABSTRACT

**Objective:** Congenital hypothyroidism (CH) is the leading cause of mental retardation worldwide although preventable. The prevalence of congenital hypothyroidism is about 1/3000. Hypothyroidism is more frequent in preterm infants, especially in sick preterms, than in term infants. In our study, we aimed to ascertain the frequency of CH in very low birth weight preterm infants (VLBW, <1500 g).

**Material and Methods:** The study was carried out on the basis of the retrospective evaluation of medical records in VLBW infants who were hospitalized in a period of 52 months. Thyroid function tests (TFT) [free thyroxine (sT4), thyroid stimulating hormone (TSH)] were recorded in patients who survived 5 days following the first admission. Patients with abnormal TFT results were divided into subgroups according to the control TFT results. Thyroid hormone supplementation was administered for the CH group.

**Results:** A total of 581 patients where TFT results for the 5th day were available were included in the study. The first TFT results of 79 patients was abnormal. In the second control, 26 patients were diagnosed with CH because of abnormal TFT values and thyroid hormone supplementation was administered. In VLBW infants, the rate of CH was 4.4% (1/23). In addition, the gestational age and birth weight of the patients with CH was significantly lower ( $p=0.000$ ,  $p=0.037$ ) and the female sex ratio was higher ( $p=0.017$ ).

**Conclusion:** The rate of congenital hypothyroidism was found to be higher in the female gender with a lower gestational age and birth weight in the preterm infants. Thyroid dysfunction is prevalent in preterm infants. While considering the neurodevelopmental consequences especially in preterm infants, it is important to ensure re-measurement of thyroid function tests to identify CH.

**Key Words:** Very low birth weight, Congenital hypothyroidism, Premature, Thyroid dysfunction

## GİRİŞ

Tiroid hormonları normal büyümenin ve normal beyin gelişiminin olması için gereklidir. Yenidoğan bebeklerdeki hipotiroidizm dünya çapında zihinsel engelliğin önde gelen nedenidir (1). Konjenital hipotiroidili (KH) yenidoğanların erken dönemde tanınması ve uygun şekilde yönetimi önlenabilir nörogelişimsel gerilik sebebini ortadan kaldıracaktır. Bu nedenle, dünya çapında tarama testleriyle KH'nin neden olduğu nörogelişimsel gerilik azalmıştır (2). Konjenital hipotiroidi yaygın konjenital endokrin bozukluklardan biri olup prevalansı 1/3000 yenidoğanda olduğu tahmin edilmektedir (3). Bu prevalans zamanında doğan bebeklerde yaklaşık 1/4000 iken çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500 g) bebeklerde 1/400 olarak 10 kat daha yüksektir (4). Hastalığın insidansının son birkaç dekatta artmış olduğu izlenmektedir. Bu büyük oranda neonatal tarama stratejileri, değişen demografik bilgiler ve KH riskinin yüksek olduğu prematüre bebeklerin hayatta kalmalarının artmasından dolayıdır (5). Özellikle hasta olanlarda olmak üzere prematürelere term bebeklere göre hipotiroidi daha sık görülmektedir. Ayrıca, triiodotironin (T3) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri hayatın ilk birkaç haftasında term bebeklerden daha düşük olarak izlenmektedir. Prematürelere hipotiroidi durumuna hipotalamik-pituiter-tiroid aksındaki immatürite, tiroid bezinin iyotu konsantrasyonundaki ve tiroid hormonunun sentez/metabolizmasındaki immatürite, tiroid hormon depolarında postnatal azalma, termogenezis için tiroid hormon gereksiniminde artış, prematürenin tiroid dışı hastalığı, iyot fazlalığı/yetersizliği, ilaçlar (örn; dopamin ve steroidler) gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (2,6). Prematüre infantlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun yenidoğan mortalite, morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel olumsuz sonuçlarla ilgisi iyi bilinmektedir (7). Konjenital hipotiroidi taraması başlıca: tiroid stimulan hormon (TSH), sT4 ve TSH ile birlikte sT4 bakılması şeklinde üç stratejiyi içerir. Prematürelere KH taraması nörogelişimsel geriliği azaltmak ya da önlemek için önemlidir (2). Çalışmamızda ÇDDA prematürelere geçici tiroid disfonksiyonu ve kalıcı KH sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Eylül 2012 ile Aralık 2016 arası Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan, doğum ağırlığı <1500 g olan prematüre hastalar dâhil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan (karar numarası: 160/2017) onam alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ailelerinden YYBÜ'ne yatış esnasında tüm girişimsel işlemler için bilgilendirilmiş onam alınmaktadır. Hastalar, geçici ya da kalıcı tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid hormon desteği tedavisi verilip verilmemesi göz önüne alınarak gruplara ayrıldı.

Hastalara ait veriler tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak elde edildi. Her hastanın TSH ve sT4 düzeyleri postnatal 5. günde

kontrol edildi. 5. günden önce yaşamını yitiren TSH ve sT4 düzeyleri bakılmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. İlk değeri anormal olan hastaların 2-3 haftada ve taburculuk öncesi tiroid hormon düzeyleri tekrarlandı. İkinci kontrolde anormal olan hastalar kalıcı hipotiroidi kabul edilerek tiroid hormonu (10-15 µg/kg levotiroksin) tedavisi başlandı. İlk değeri anormal olup ikinci örneklem (ortalama±standart sapma; 14.1gün±4.7gün) ile kontrol sonucu normal olan hastalar geçici tiroid fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilerek tedavi başlanmadı. Düşük sT4 <0.7 ng/dl, yüksek TSH >20 uIU/L olarak tanımlandı. Konjenital hipotiroidizm TSH >20 uIU/L ile serbest, T4 <0.7 ng/dl konsantrasyon olarak tanımlandı (8,9). Tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografi yapıldı. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) sonuçları Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Tiroid Birliği ve Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği tarafından tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre alt gruba ayrıldı (8,9). İkinci kontrol TFT sonucuna göre konjenital hipotiroidizm (düşük sT4, yüksek TSH), kalıcı hipotiroidizm (düşük sT4, normal TSH), kalıcı hipertirozinemi (normal sT4, yüksek TSH) olan hastalara tiroid hormon takviyesi başlandı.

Gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, anne yaşı, annede tiroid hastalığı, gestasyonel diyabet mellitus (GDM) ve preeklampsi gibi demografik özellikler ile inotrop amaçlı verilen dopamin kaydedildi.

Hastalardan elde edilen serum örneklerinde, sT4 ve TSH kan düzeyleri ölçümü elektrokimilüminesans immünoassay ilkesini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Fonksiyonel duyarlılığı 0.014 µIU/mL ve bulma limiti 0.005 uIU/ml'di. Serbest tiroksin için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15.4 pmol/L ve 55.3 pmol/L konsantrasyonlarında %1.97 ve %2.98'di. Tiroid stimulan hormon için VK'lar sırasıyla 3.4 µIU/mL ve 13.6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2.64 ve %2.42'di.

## İstatistik Analiz

Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ<sup>2</sup> testi veya Fisher exact testi uygulandı.

## BULGULAR

Bir Eylül 2012 ile 31 Aralık 2016 arası prematüre ve ÇDDA'lı doğan 637 hasta değerlendirildi. Bu hastalarda 5. günden önce ölen 56 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 581 hasta (GH: 28.12±1.2 hafta, DA:1068±225 g) çalışmaya

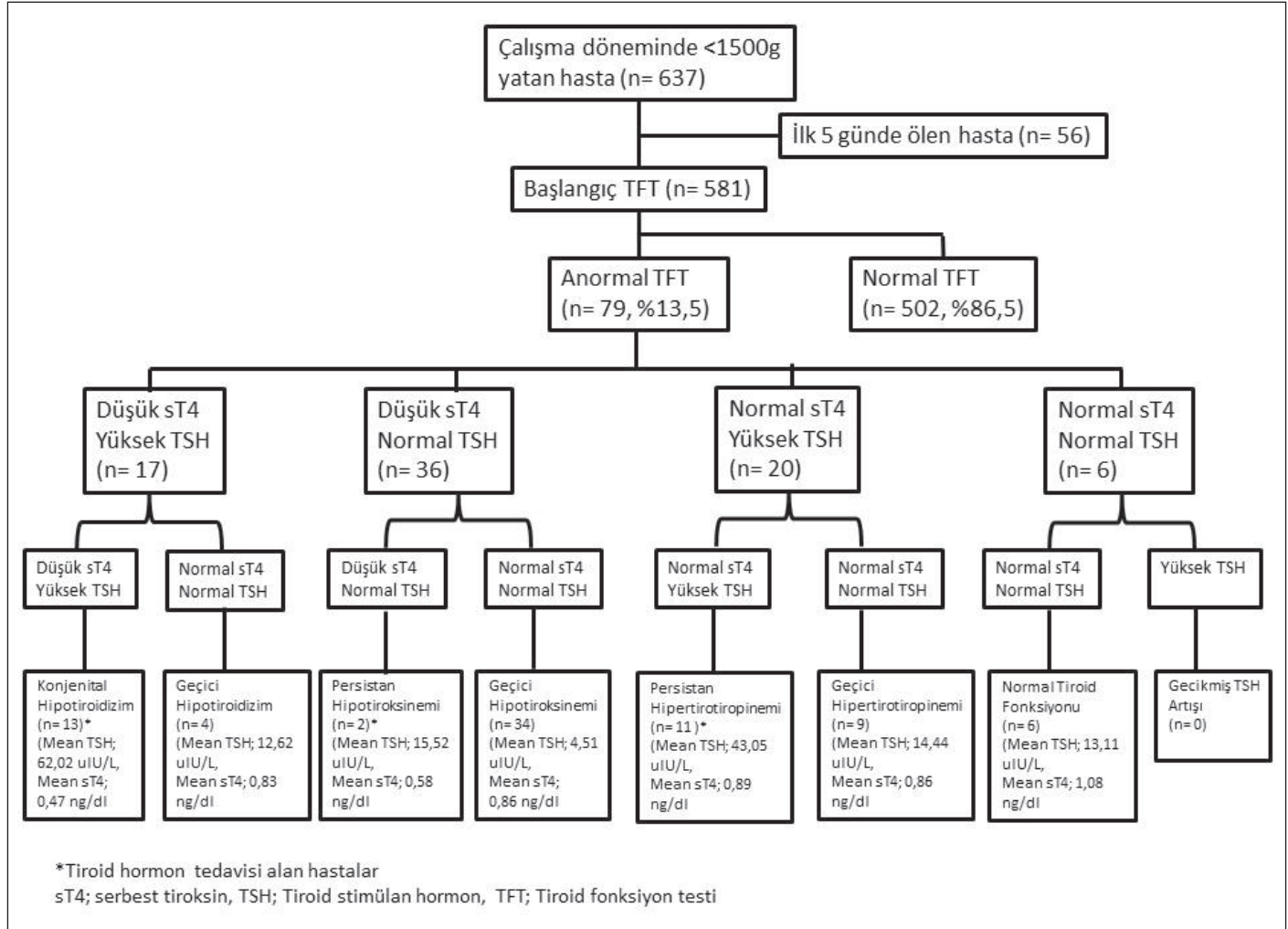
dâhil edildi. Hastaların 79'unda (%13.5) tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı ve bu anormal sonuçlar Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Tiroid Birliği ve Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği tarafından tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre alt gruba ayrıldı (8,9) (Şekil 1). Anormal TFT saptanan 79 hastanın ikinci TFT'si normal olup geçici tiroid fonksiyon bozukluğu [geçici hipotiroidizm (geçici düşük sT4, geçici yüksek TSH): n=4, geçici hipotiroidizm (normal TSH, geçici düşük sT4): n=34, geçici hipertirozinemi (normal sT4, geçici yüksek TSH): n=9, normal tiroid fonksiyonu (normal sT4, normal TSH): n=6] hasta sayısı 53 (%67) olarak tespit edildi. İkinci TFT'si anormal olup tiroid hormon tedavisi alan KH'li [konjenital hipotiroidizm (düşük sT4, yüksek TSH): n=13, kalıcı hipotiroidizm (düşük sT4, normal TSH): n=2, kalıcı hipertirozinemi (normal sT4, yüksek TSH): n=11] hasta sayısı 26 (%33) olarak tespit edildi ve tiroid hormon tedavisi başlandı (2,7-9) (Şekil 1, Tablo I). Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda KH oranı %4.4 (1/23) olarak tespit edildi. Tedavi edilen grubun tiroid ultrasonografileri normal olarak bulundu.

İlk TFT sonucunda KH tanısı alarak tedavi edilen grupta sT4 (0.65±0.26 ng/dl), geçici tiroid fonksiyon bozukluğu grubundaki

sT4'e (1.08±0.32 ng/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, TSH anlamlı olarak yüksek (sırasıyla 50.41±31.52 uIU/L v.s. 4.80±0.13 uIU/L) bulundu (p=0.000, p=0.000). Konjenital hipotiroidi olan grupta GH anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla 27.32±1.04 vs 28.16±1.20, p<0.001), DA anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla 978g±197 vs 1073g±226, p=0.037), kız cinsiyet anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla %73 vs %49, p=0.017) bulundu. Tiroid hormon tedavisi alan ve almayan gruplar arasında 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid tedavisi, annede tiroid hastalığı, preeklampsi, GDM, dopamin verilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo I).

## TARTIŞMA

Birçok çalışmada genel KH insidansı tüm doğan bebekler için verilmektedir. Genel olarak KH prevalans 1/3000-4000 arasında olduğu bildirilmektedir. Prematürelde KH prevalansı term bebeklere göre daha yüksektir (4). Son yıllarda dünyadaki yenidoğan tarama programlarından elde edilen raporlar ışığında KH insidansında bir artış olduğunu belirtilmiştir (5).



Şekil 1:

**Tablo I:** Tiroid hormon tedavisi alan ve almayan gruplarda sT4, TSH düzeyi ve demografik özellikler.

Demografik faktörler ve tiroid fonksiyon test sonuçları	Levotiroksin ile tedavi edilen grup (n=26)	Levotiroksin ile tedavi edilmeyen grup (n=555)	p
Gebelik haftası, (ortalama±SS)	27.32±1.04	28.16±1.20	0.001*
Doğum ağırlığı, g (ortalama±SS)	978±197	1073±226	0.037
Kız cinsiyet, n (%)	19 (73)	264 (49)	0.017*
1. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	5 (2-6)	5 (1-8)	0.177
5. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	7 (3-8)	8 (2-10)	0.284
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	15 (57.6)	384 (69.1)	0.843
Annede tiroid hastalığı, n (%)	1 (3.8)	17 (3)	0.567
Annede preeklampsi, n (%)	5 (7.7)	107 (19.2)	0.918
Annede GDM, n (%)	3 (11.5)	22 (3.4)	0.104
Dopamin kullanımı, n (%)	5 (19.2)	85 (15.3)	0.615
sT4, ng/dl (ortalama±SS)	0.65±0.26	1.08±0.32	0.001*
TSH, uIU/L (ortalama±SS)	50.41±31.52	4.80±0.13	0.001*

\*P <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi. **GDM:** gestasyonel diabetes mellitus, **sT4:** serbest tiroksin, **TSH:** tiroid stimulan hormon, **SS:** standart sapma.

Çalışmamızda ÇDDA prematürelde KH sıklığı 1/23 (%4.4) olarak tespit edildi. Literatürde ÇDDA prematürelde KH sıklığı %9-12.2 olarak belirtilmiştir (2,6).

Son yıllarda yapılan birçok ülkenin dâhil olduğu (Amerika, Kanada, Yunanistan, İtalya ve Yeni Zelanda) tarama programında KH insidansı 1/1400-2800 olarak rapor edildi. Konjenital hipotiroidi insidansındaki bu fark İspanyollar ve Asyalılar gibi belirli etnik popülasyonlar ile prematürelilik gibi faktörler dâhil olmak üzere, KH açısından daha yüksek risk taşıyan hastaların taramasının artması olabilir (5). Arjantin ve İtalya'dan yapılan uzun dönem tarama programı sonucunda TSH eşik değerinin düşürülmesi neticesinde KH insidansı daha yüksek olarak tespit edildi (10,11). Türkiye'den yapılan çalışmalarda, yenidoğan döneminde 1991-1992 yıllarında alınan 30097 kan örneğinde, KH prevalansı 1/2736 olarak bulunmuştur (12). Ülkemizden yapılan başka bir prevalans çalışmasında kalıcı KH sıklığı her canlı doğumda 1/3344 olarak rapor edilmiştir (13). Yalnız ülkemizde prematürelde KH sıklığını gösteren literatür bilgisine ulaşamadığımızdan, çalışmamızın bu konuda önemli katkılarda bulunacağı düşüncesindeyiz.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalımının artması, prematürelere yenidoğan döneminde ve sonrasında hayati etkileyebilen tiroid fonksiyon bozukluğu karmaşık problemini ortaya çıkarmıştır (6). Prematüre infantlarda geçici ya da kalıcı hipertirozinemiye dönüşüm ön görülmediğinden KH açısından risk altındadırlar (2). Azalmış sT4 nedeni ile ortaya çıkan geçici hipotiroksinemi kendini sınırlayan bir durum olup prematürelde yaygın olarak izlenmektedir. Ayrıca artmış TSH ile kendini gösteren geçici hipertirozinemi de prematürelde yaygındır. Başlangıç hipertirozinemi ısrarcı hipertirozinemi ya da tiroid hormon takviyesi gerektiren kalıcı hipertirozinemi ile kendini sınırlayan geçici hipertirozinemiye neden olabilir (2). Geçici hipotiroksinemi kendi kendini sınırlandırır ve prematüre

bebeklerde daha yaygın olarak izlenmektedir (5). Çalışmamızdaki sonuçlarda anormal TFT'si olan 79 hastanın 53'ünün (%67) kontrol TFT'si normal olup geçici tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edildi.

Fetal hipotalamik-pitüiter-tiroid eksenini ilk trimesterden sonra işlev görmeye başlar ve term olunca tamamlanır (2). Bazı literatür bilgilerine göre prematürelde hipotalamik-pitüiter-tiroid eksenini postnatal 2. haftada olgunlaşmaya başlar (4). Sonuç olarak, hipotiroidizm tiroid bezinin konjenital anormallikleri olmadan, prematüre bebeklerde tiroid hormonal düzenlenmesinin olgunlaşmamış olması ve prematüre bebeklerin bazı hastalıkları tarafından tiroid hormonuna olan talebin artması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Prematüre bebeklerde tiroid fonksiyon bozukluğu olan bazı olgular geçicidir ve postnatal olgunlaşma ile tiroid hormonu tedavisi olmadan çözülür (2). Term bebeklerde KH en sık nedeni disgenezi iken, prematürelde KH hipotalamik-pitüiter-tiroid eksen immatüritesinden dolayı hipotiroidi olabildiğinden, hastalarımızda tiroid ultrasonunun normal olmasını açıklayabilir. Konjenital hipotiroidi prematürelde term bebeklere göre daha sık olup ÇDDA bebeklerde 1/250-1/300 oranda görülebilir (4,14). Bu bilgilerin aksine prematürelde KH açısından risk olmadığını gösteren veriler de vardır (15,16). Buna karşılık, Olivieri ve ark. (11) prematüre bebeklerin konjenital hipotiroidizm insidansındaki toplam artışın yaklaşık %50'sini oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde KH sıklığı %4.4 (1/23) olarak bulunmuştur. Bu oranın literatür bilgilerine göre yüksek olmasının nedeni, genetik ve çevresel (iyot alım eksikliği ya da aşırı alımı) etmenler olabilir. Bu sonuçlara benzer şekilde İran'dan yapılan, gebelik haftası <35 hafta olan prematürelde KH görülme sıklığı %13, kalıcı KH sıklığı %2 olarak yüksek bulunmuştur (3). Konjenital hipotiroidi, gestasyonel yaşı <34 hafta prematüre bebeklerin %20'sinde ve gestasyonel yaşı <32 hafta olanların %29'unda görülür (5,17,18). Farklı ülke verileri

farklı sonuçları göstermektedir. Örneğin; Amerika'da düşük olan geçici neonatal hipotiroidizm oranı Berlin'de 1/8400, Kuzey İtalya'da 1/2707, Belçika'da ise 1/700 oranında görülmektedir (19). Bu sonuçlar ırklara ve ülkelere göre insidansın değişebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ÇDDA prematürelerde geçici tiroid fonksiyon bozukluğu (geçici hipotiroidizm, geçici hipotiroksinemi, geçici hipertirotropinemi ve normal tiroid fonksiyonu) oranı %9.1 olarak tespit edildi.

Gecikmiş TSH yükselme durumu, prematüre ve ÇDDA bebekler için tekrar test yapılmasını içermeyen, tarama stratejileri tarafından kalıcı hastalıkta dâhil bazı KH olgularının kaçırılmasına neden olabilir (5). Ortalama gebelik haftası 32 ve ortalama doğum ağırlığı 1350 g olan prematürelerin olduğu bir çalışmada, yenidoğan taraması 2-4 günde yapıp 15-30 günde tekrarlayan çalışmadan çıkarılan sonuca göre, bebeklerin %78'i tekrar tarama olmasaydı KH muhtemelen tespit edilemeyecekti denilmektedir (6). Bu yüzden KH taramasında ilk test normal olsa dahi 2-4 haftada kontrolü gerekmektedir (4).

Tiroid disfonksiyonu GH ve DA ile ters orantılı olarak artmaktadır (2,3,5). Woo ve ark. (20) çalışmasında gecikmiş TSH artışı ile KH sıklığı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA; <1000 g) yenidoğanlarda KH 1/58 DA <1500 g olanlarda 1/95 iken, 1500 g üzerindekielerde 1/30329 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu sonuçlara uyumlu olarak KH riski düşük GH ve düşük DA olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Konjenital hipotiroidi açısından risk olarak kız/erkek cinsiyet oranı 2/1 olduğu bilinmektedir (8). Bizim sonuçlarımıza göre literatürle uyumlu olarak ÇDDA prematürelerde KH kız/erkek oranı 2.7/1 olarak yüksek bulundu. Aksine, prematürelerin de dâhil edildiği bazı çalışmalarda, KH açısından cinsiyetin risk oluşturmadığı bildirilmektedir (2,6,7). Annede tiroid hastalığı olmasının KH açısından risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (5). Ancak çalışmamızda annede tiroid hastalığı olmasına ek olarak, annede preeklampsi ve GDM olmasının kalıcı ve geçici hipotiroidili olgular arasında farklı olmadığı görüldü. Ayrıca, güncel literatür sonuçlarına paralel olarak, antenatal steroid tedavisi, 1. ve 5. dakika Apgar skoru ile KH arasında ilişki olmadığı saptandı (2). Dopamin gibi ilaç tedavileri tiroid fonksiyon fonksiyonlarını baskılayabilir (6). Çalışmamızda KH olan ve olmayan gruplar arasında dopamin kullanımı açısından fark tespit edilmedi.

Güncel literatür bilgisine göre, prematürelerde hayatın ilk günlerinde normal TSH düzeyi KH'yi ekarte ettirmez. Bu yüzden, 2. haftada TSH ve sT4 birlikte tekrar bakılmalıdır ve TSH  $\geq 10$  mU/L olan olgular anlamlı ve şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Tarama testlerinin 2., 6. ve 10. haftada tekrarlanması önerilmektedir. Gebelik yaşı 28 haftadan kısa olan bebekler normal TSH düzeylerine rağmen 6 hafta boyunca tedavi edilmelidir. Tiroid stimulan hormon seviyesi  $\geq 20$  mU/L ile birlikte herhangi bir sT4 seviyesi tedaviye ihtiyaç duyar. Yaşamın 3. haftasından 6. haftasına kadar sT4 seviyesi <0.7

ng/dL, TSH seviyesi  $\geq 10$  mU/L ile birlikteyse tedavi gerektirir. İki kez bakılan normal sT4 ile TSH 10-20 mU/L düzeyi tedaviye ihtiyaç duyar (4). Çalışmamızda KH olup tedavi edilen grupta levotiroksin dozu sT4 ve TSH normal aralıkta tutacak şekilde dozu ayarlandı. Hastalara taburculuğa kadar levotiroksin verildi. Taburculuk sonrası hastalar çocuk endokrinoloji bölümünde takibe yönlendirildi. Çalışmamızda hastaların taburculuk sonrası verileri değerlendirilememiştir.

## SONUÇ

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde hipotalamik-pituitar-tiroid aksındaki immatüriteye bağlı olarak term bebeklere göre tiroid fonksiyon bozukluğu yaygındır. Konjenital hipotiroidizm yenidoğan tarama stratejilerindeki değişiklikler, demografik değişimler ve konjenital hipotiroidizm açısından yüksek riskli olan prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarının artması ile KH insidansı son yıllarda artmıştır. Bu çalışmada, ÇDDA'ların %4.4'ü (1/23) tiroid hormonu replasmanı gerektiren tiroid işlev bozukluğuna sahipti. Konjenital hipotiroidinin daha ileri bir yaşta tanısının konması ve tedavi edilmemiş KH nedeniyle gelişme engelli olan kişinin tedavi edilmesi ve eğitilmesi için maliyet yüksekken, kombine bir TSH ve sT4 yöntemi ile taramanın maliyeti veya tiroid işlevini tekrar test etme maliyeti daha düşüktür. Bu nedenle, özellikle prematüre bebeklerdeki riskler göz önüne alındığında yenidoğan tarama testi için sadece TSH yerine, TSH ve sT4 düzeylerinin beraber bakılması ve 2-4. haftada TSH ve sT4 düzeylerinin tekrar kontrolü uygundur. Bu sayede KH açısından yanlış negatif sonuçlar, riskli olan prematürelerde yakalanabilecektir. Bu yüzden prematüre bebeklerde, özellikle GH ve DA daha düşük olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri tekrar edilmeli ve KH tanısı doğrulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9:71-8.
2. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2015;58:224-9.
3. 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.
4. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol* 2018; 59:3-14.
5. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:407-12.
6. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2014;164:1296-302.

7. Chung ML, Yoo HW, Kim KS, Lee BS, Pi SY, Lim G, et al. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:449-55.
8. American Academy of Pediatrics; Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS; Public Health Committee, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303.
9. Guy VW, Johnny D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders, 2014:186-208.
10. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr* 2013;80:185-92.
11. Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:86-93.
12. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995;154:614-6.
13. Turkmen S, Vahapoglu A, Doğan N, Can UG. Congenital hypothyroidism. *Turk J Biochem* 2012; 37:366.
14. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:587-91.
15. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:806-10.
16. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2422-9.
17. Phelps DL, ET-ROP Cooperative Group. The early treatment for retinopathy of prematurity study: Better outcomes, changing strategy. *Pediatrics* 2004;114:490-1.
18. Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: A retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008;8:15.
19. Hatipoglu N, Buyukkayhan D, Kurtoglu S. Yenidogan dönemi tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:63-82.
20. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011;158:538-42.