

Sağlıklı Term ve Preterm Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Comparison of Thyroid Functions in Healthy Term and Preterm Neonates

Öznur KÜÇÜK, Suat BİÇER, Filiz BAKAR, Gülay ÇİLER ERDAĞ,
Tuba GİRAY, Defne ÇÖL, Ayça VİTRİNEL

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Sağlıklı term ve preterm yenidoğanların tiroid fonksiyonlarının incelenmesi ve preterm ve term bebeklerin tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Sağlıklı term (≥ 37 gebelik haftası) ve sağlıklı preterm (< 37 gebelik haftası) yenidoğanların postnatal üçüncü günlerinde alınan tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin düzeyleri geriye dönük değerlendirildi. Çalışmaya annelerinde tiroid hastalığı olan bebekler, sepsis, solunum güçlüğü, asfiksi vb. hastalık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler ve < 31 haftalık preterm bebekler alınmadı.

Bulgular: Toplam 371 yenidoğan incelendi. Bebeklerin 190'ı (%51) erkek ve 181'i (%49) kız idi. TSH değerleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Term olguların ortalama serbest tiroksin değeri preterm olgulardan anlamlı derece yüksekti ($p < 0.05$). Gruplar arasında ortalama serbest tiroksin değerleri bakımından anlamlı farklılık gözlemlendi.

Sonuç: Sağlıklı pretermelerde sağlıklı term bebeklere göre hipotiroksinemi saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Hipotiroksinemi; sağlıklı yenidoğan; tiroid hormonları.

Abstract

Background: We aimed to investigate thyroid functions and to compare the thyroid hormone levels in healthy preterm and term infants.

Methods: Thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) levels determined in healthy term (≥ 37 gestational weeks) and preterm (< 37 gestational weeks) neonates on the postnatal third day were retrospectively evaluated. Infants whose mothers with thyroid disease, treated in neonatal intensive care unit for diseases including sepsis, respiratory distress, etc and < 31 weeks preterms were excluded.

Results: We studied 371 neonates (190 males, 51.2%; 181 females, 48.8%). There was no significant relationship among infant groups regarding TSH values ($p > 0.05$). FT4 values were significantly higher in term infants than in preterm infants ($p < 0.05$). There was a significant difference in FT4 values between term and preterm infants.

Conclusion: Hypothyroxinemia was detected more commonly in healthy preterm infants than in healthy term infants.

Key words: Hypothyroxinemia; healthy neonate; thyroid hormone.

İletişim: Dr. Öznur Küçük,
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
Tel: 0216 - 578 00 00

Başvuru tarihi: 30.01.2012
Kabul tarihi: 15.04.2012
e-posta: kilicoznur78@gmail.com

Giriş

Büyüme-gelişme üzerinde büyük öneme sahip olan tiroid hormonları, sinir sisteminin olgunlaşmasında önemli rol oynar.^[1] Term bebek yenidoğan döneminde olgun tiroid işlevlerine sahiptir. Doğumdan hemen sonra hipotermi ve strese bağlı olarak tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi yükselir, bu yükselmeyi T4 ve T3 düzeylerindeki artış izler ve genellikle ilk 24 saatte hormon düzeyleri normalin üzerinde çıkar. Buna fizyolojik hipertiroidi denilmektedir.^[2] Postnatal dönemde T3 ve T4 serum düzeyinde doğumdan sonraki ilk birkaç saatte 4-6 kat artış gözlenir, 24-36. saatte en yüksek serum düzeyine ulaşır, 4-5. haftalarda erişkin düzeyine iner.^[2-4]

Doğumdan sonra prematürelde de term bebeklerde olduğu gibi TSH, T4, T3'deki değişiklikler meydana gelmekte ve 4. haftanın sonunda tüm değerler normale dönmektedir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı immatür olduğu için tüm değişiklikler sayısal olarak pretermelerde daha düşük düzeylerde olmaktadır.^[5] Preterm bebeklerin hastalık durumları tiroid hormon sentezini de etkilemekte ve hormon düzeyleri sağlıklı bebeklere göre farklılık göstermektedir.^[6] Sağlıklı term bebeklerin hastalık durumlarında da pretermelere benzer şekilde tiroid hormon düzeyleri etkilenmekle beraber, term bebeklerdeki bu değişim daha az miktarda olmaktadır.

Bu çalışmada, sağlıklı term ve preterm bebeklerdeki tiroid fonksiyonlarının incelenmesi ve meydana gelen fizyolojik değişikliklerin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmada 1 Ocak-31 Aralık 2011 tarihleri arasında üniversite hastanesinde doğan sağlıklı term ve sağlıklı preterm yenidoğanların postnatal üçüncü günlerinde alınan TSH ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri geriye dönük değerlendirildi. Olgular iki grup olarak incelendi. Grup 1: Sağlıklı term yenidoğanlar (≥ 37 gebelik haftası); Grup 2: Sağlıklı preterm yenidoğanlar (< 37 gebelik haftası). Her iki grubun gestasyon yaş tayini annelerin son adet tarihine göre ve yenidoğan muayene bulgularına (Dubowitz skorlaması) göre yapıldı. Yenidoğan bebekler doğum ağırlıkları açısından Lubchenco eğrisine göre gestasyonel haftasına göre uygun ağırlıklı (appropriate for gestational age-AGA), gestasyonel haftasına göre düşük ağırlıklı (small for gestational age-SGA) ve gestasyonel haftasına göre yüksek ağırlıklı (large for gestational age-LGA) bebekler ola-

rak ayrıldı. Çalışmaya annelerinde öykü ve kan tetkikleri ile tiroid hastalığı saptanan bebekler, sepsis, solunum güçlüğü, asfiksi vb. hastalık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler ve < 31 haftalık preterm bebekler alınmadı.

İstatistiksel analizler için ki-kare testi uygulandı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 371 yenidoğan incelendi. Bebeklerin 190'ı (%51) erkek ve 181'i (%49) kız idi.

Grup 1: 309 term sağlıklı yenidoğanın 159'u (%52) erkek, 150'si (%48) kız idi. Bu yenidoğanlar 1. ve 5. dakika Apgar değerleri ≥ 7 olan ve herhangi bir tıbbi yardım almayan sağlıklı bebeklerdi. Doğum şekli olarak bebeklerin 24'ü (%8) normal kendiliğinden doğum ile 285'i (%92) sezeryan ile doğmuşlardı. Gestasyon yaşları 38.0 ± 1 (dağılım, 37-41) hafta arasında, doğum ağırlığı 3227 ± 374 (dağılım, 1900-4684) gr, doğum boyu 49.6 ± 1.3 (38-54) cm ve doğum baş çevresi 35.1 ± 1.1 (dağılım, 31.5-39) cm arasındaydı.

Grup 2: 62 sağlıklı preterm yenidoğanın 31'i (%50) erkek, 31'i (%50) kızdı. Gestasyon yaşları 35.0 ± 0.6 (dağılım, 31-36) hafta arasında, doğum ağırlığı 2587 ± 403 (dağılım, 1655-3430) gr, doğum boyu 46.3 ± 1.1 (dağılım, 39-51) cm ve doğum baş çevresi 33.3 ± 1.2 (dağılım, 29.5-35) cm arasındaydı. Doğum şekli olarak bebeklerin biri (%2) normal kendiliğinden doğum ile 61'i (%98) sezeryan ile doğmuşlardı. Bu gruptaki bebeklerin hepsi doğum sonrasında yenidoğan ünitesinde beslenme ve vital fonksiyonlar bakımından değişik sürelerde takip edilip, herhangi bir sorun saptanmayan bebeklerdi.

Gruplar arasında TSH değerlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$). Gruplar arasında ortalama sT4 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi, Grup 1'in ortalama sT4 değeri Grup 2'den anlamlı derece yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Yenidoğan bebekler doğum ağırlıklarına göre preterm AGA (%14), preterm SGA (%1), preterm LGA (%1), term AGA (%71), term SGA (%1) ve term LGA (%13) olarak ayrıldı. Preterm AGA bebeklerde TSH: 8.23 (dağılım, 1.73-26.99), sT4: 1.83 (dağılım, 1-2.81), preterm SGA bebeklerde TSH: 24.39, sT4: 2.06 ve preterm LGA bebeklerde TSH: 4.74 (dağılım, 1.39-7.78), sT4: 1.43 (dağılım, 1.16-1.8) bulundu.

Tablo 1. Olguların TSH ve sT4 değerleri

	Grup 1	Grup 2	p
	Ort.±SS (min.-maks.)	Ort.±SS (min.-maks.)	
TSH (uIU/mL)	9.54±7.83 (1.24-100)	8.28±5.24 (1.39-26.99)	0.227
sT4 (ng/dL)	2.035±0.40* (1.24- 3.32)	1.818±0.39 (1-2.81)	0.000

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma *: (p<0.05). TSH: Tiroid stimulan hormon.

Term AGA bebeklerde TSH: 9.54 (dağılım, 1.45-100), sT4: 2.03 (dağılım, 1.24-3.32), term SGA bebeklerde TSH: 9.78, sT4: 2.1 ve term LGA bebeklerde TSH: 9.20 (dağılım, 1.62-41.43), sT4: 2.08 (dağılım, 1.27-2.97) saptandı. Çalışmamızda doğum ağırlığına göre yapılan grupların eşit dağılım göstermemesi nedeniyle sT4 ve TSH değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi doğum ağırlıklarına göre yapılamadı.

Tartışma

Postpartum erken neonatal dönemde tiroid hormonlarında görülen değişiklikler bebeğin yaşına bağlıdır. Term yenidoğanlarda postpartum hızlı TSH artışına ikincil gelişen T3 ve T4 artışı hipertiroidi düzeylerine ulaşabilir ve bu düzeyler 1-2 hafta içinde yavaşça düşer. Preterm yenidoğanlarda ise fetal TSH tepe değeri gebelik yaşına bağlı olarak daha düşükken, postpartum hızlı artışı da term bebeğin düzeyine ulaşamaz.^[7] Bu yetersiz artış T3 ve T4 düzeylerinde ancak birkaç gün süren hafif bir yükselmeye neden olur.^[8] Gebelik yaşı büyüdükçe tiroid hormon düzeylerinin artışı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[9] LaFranchi^[10] çalışmasında preterm bebeklerde T4 değerinin gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu, kordon kanında bakılan sT4 değerlerinin T4 kadar belirgin olmasa da aynı ilişkiyi gösterdiğini ve düşük serum T4 düzeyinin hasta bebeklerin belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda gestasyon haftası düşük olan bebeklerin sT4 düzeyleri, term bebeklere göre anlamlı olarak düşüktü, TSH düzeyleri arasında fark tespit edilmedi. Chen'in^[11] çalışmasında da prematürel TSH düzeyleri miyadında doğan bebeklerden farklı bulunmamıştı. Preterm hipotiroksinemi özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde görülen düşük T4, sT4 ve T3, buna karşın normal veya düşük TSH düzeyleriyle karakterli yaşamın ilk 6-8 haftasında gözlenen bir süreçtir.^[12,13] Preterm yenidoğanlarda varolan tarama programlarıyla primer hipotiroidin tanınması bazı güçlükler gösterir. Fizyolojik bir sü-

reç olarak kabul edilen hipotiroksinemi nedeniyle T4 referans değerleri daha düşüktür.

Özellikle yoğun sorunların yaşandığı ilk haftada hasta ötiroid hastalık tablosu olasılığı yüksektir. Bu nedenlerle, preterm tarama programlarında bazı değişiklikler önerilmektedir. Öneriler preterm taramalarında T4 için gebelik yaşına uygun referans değerlerin göz önüne alınması ve ilk tarama ilk haftanın sonunda yapılmak üzere, tarama testlerinin 2. hafta ve 4.-6. haftalar arasında yinelenmesi şeklindedir.^[7,8]

Yapılan bir çalışmada, 30-35 haftalık ve daha büyük pretermelerde T4 düzeyinin ilk haftada zirve yaptığı, sonra düşüşe geçtiği ve ilk haftanın sonunda term bebeklerin seviyelerine ulaştığı saptanmıştır.^[14] Biswas ve ark.^[15] 30 haftadan küçük yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında tiroid hormon düzeylerinin prognoz üzerine etkisini değerlendirmiş ve pretermelerde tiroid hormon düzeylerinin termlerden daha düşük olduğunu saptamışlardır. Termlerde tiroid hormonlarında 24-48 saat içinde görülen yükselişin pretermelerde gözlenmediğini ve düşük sT3 ve sT4 düzeylerinin mortalite ve akciğer hastalığının derecesi ile yakın ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ileri derece preterm ve hasta preterm bulunmadığı için tiroid hormon düzeylerinin bebeklerin hastalık durumunda ne kadar etkilendiği incelenememiştir. Ancak, sağlıklı ve geç pretermelerde (≥ 35 gestasyon haftası) termlerde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin belirgin olmadığı görülmüştür.

Kok ve ark.^[16] çalışmalarında, pretermelere T4 verilmesini değerlendiren çok az randomize çalışma mevcut olduğunu ve bu kanıtların tüm pretermelere T4 verilmesini desteklediğini, yine de 27-29 gestasyon haftasından önce doğanlara nörogelişimsel durumu iyileştirecek T4 verilme endikasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Osborn ve ark.^[17] da preterm bebeklerde nöro-gelişimsel bozukluğu önlemek için tiroid hor-

mon kullanımı ile ilgili 8 çalışmayı değerlendirdikleri makalelerinde, pretermelerde neonatal morbiditeyi azaltmak, nörogelişimsel sonuçları iyileştirmek veya respiratuvar distres sendromunun ciddiyetini azaltmak için tiroid hormon kullanımını desteklemediklerini bildirmişlerdir. Cochrane metaanalizine bakacak olursak pretermelerde T4 replasmanının mortaliteye, bronkopulmoner displazi gelişimine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[18] Hangi bebeğe tedavi başlamaya karar verme aşamasında her gestasyon yaşı için normal değerlerin bilinmesi önemlidir.^[19] sT4 düzeyi 0.9 ng/dL altında olan hastamız olmadığı için hastalarımızın hiçbirine tedavi başlanmadı.

Sonuç olarak, geç preterm bebeklerde hipotalamo hipofizo tiroidal aksın olası olgunlaşma yetersizliğine bağlı olarak term bebeklerde görülen fizyolojik değişiklikler izlenmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):2959-67.
2. Cinaz P. Konjenital hipotiroidi. *Klinik Pediatri* 2003;2(2):59-63.
3. Özön A, Yordam N. Konjenital hipotiroidi: Tanısı, tedavisi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:615-24.
4. Ataş A, Çakmak A, Karazeybek H. Konjenital hipotiroidizm. *Güncel Pediatri* 2007;5(2):70-6.
5. Hong T, Paneth N. Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2008;32(6):438-45.
6. Kılıç Ö, Vitrinel A, Cömert S, Aksoy F, Akın Y. Preterm bebeklerde tiroid fonksiyonları. *Çocuk Dergisi* 2006;6(3):161-6.
7. Fisher DA. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Braverman LE, Utiger LD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 974-83.
8. Arsan S. Preterm bebekte tiroid disfonksiyonları. *Perinatoloji Dergisi* 1997;5(3):62-5.
9. Harkavy KL, Encio CE. Free thyroxine levels in hospitalized newborns: depressed levels in critical, nonthyroidal illness. *J Perinatol* 1991;11(2):117-21.
10. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9(1):71-8.
11. Chen JY. Thyroid function in healthy and sick neonates. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994;54(1):51-6.
12. Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev* 2006;82(12):797-802.
13. van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* 2004;9(1):3-11.
14. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004;14(6):435-42.
15. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002;109(2):222-7.
16. Kok JH, Briet JM, van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2001;25(6):417-25.
17. Osborn DA. Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001070.
18. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005948.
19. Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkağnici U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(9):899-912.