

PREMATÜRE BEBEKLERDE TİROİD HORMONLARININ HİPOTİROİDİ TANISINDAKİ ÖNEMLERİ

Cemil TÜZÜNER(1), Yasemin EKMEKÇİOĞLU(2), Nevin BOZBORA(3), Ayten ÇAĞATAY(4).

Çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıklardan biri olan hipotiroidizmde erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Bugün gelişmiş ülkelerde, tüm yenidoğanlar için hipotiroidi yönünden tarama testleri mecbur tutulmaktadır. Fakat prematürelde, doğumsal hipotiroidi tanısında hangi laboratuvar metodunun daha iyi sonuç verdiği hakkında tam bir fikir birlikteliği bulunmamaktadır. Bu amaçla 26 prematüre bebekte kordon kanında ve yaşamın 5. gününde venöz kanda serum T3, T4, TSH düzeylerine baktık. 1. ve 5. gün T3,T4 değerleri arasında anlamlı bir fark saptarken TSH değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Sağlıklı ve RDS'li gruplar arasında ilk gün T3 değerleri arasında anlamlı bir fark varken, 5. gün T3 değerleri ile 1. ve 5. gün T4 ve TSH değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Gestasyonel yaşla T3 değerleri, boy, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla T4 değerleri arasında korrelasyon varken, TSH ile, boy, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında bir korrelasyon bulamadık. TSH düzeylerinin prematüre bebeklerde, gestasyonel yaş, boy doğum ağırlığı ve RDS'nin olup olmamasından etkilenmemesi nedeni ile konjenital hipotiroidizm tanısında tarama testi olarak kullanılmasının uygun olacağı kanısına vardık.

THE IMPORTANCE OF SCREENING METHODS IN PREMATURE BABIES FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Congenital hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders and early diagnosis and treatment is very important. Today newborn screening for congenital hypothyroidism is routine in all of the advanced countries but still for the premature infants, the methods of screening for congenital hypothyroidism vary. For this reason, we have obtained blood samples within the first day of life and at the 5th day for detecting serum T3, T4 and TSH values of 26 premature infants. At the comparison of the values obtained on 1st and 5th days, T3 and T4 findings were highly meaningful but for the TSH values there were not any meaningful difference. Also, there were correlation between T3 values and gestational age, and there were correlation between T4 values and gestational age, height and birth weight. But we couldn't find any correlation between TSH values and height, birth weight and gestational age. Because of the finding that TSH values are not affected by height, birth weight, gestational age and having RDS or not, we have decided that it would be appropriate to use TSH levels as a screening test for congenital hypothyroidism for preterm babies.

Konjenital hipotiroidi çocuklukta en sık görülen endokrin hastalıklar arasındadır. Dünyada 1/4000 canlı doğumda görülmektedir. Uzak Doğu'da ise bu değer 1/2000 olarak bulunmuştur. Tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidi kadar büyüme ve gelişme üzerinde kötü etkisi olan hastalık azdır (1,8). Hipotiroidi'de zeka gelişimi, nörolojik sekel oluşma potansiyeli, erken tanı, etyoloji, tedaviye başlama yaşı ve uygun tedavi ile yakından ilgilidir (11,17,18)

Konjenital hipotiroidi tanısında laboratuvar incelemeleri, klinik bulgu ve semptomlardan çok daha yararlıdır (11,17,18). Özellikle yenidoğan döneminde klasik klinik tablo henüz gelişmemiş olduğundan erken tanıyı sağlamak için laboratuvar testlerine başvurmak gereklidir (12). Tarama programı ile hipotiroidi tanısı konulanların sadece %5'inde klinik belirti bulunması bu programların gerekliliğini çarpıcı şekilde vurgulamaktadır(8).

Normal preterm bebeklerde tiroid fonksiyonları kalitatif olarak miyadındaki bebeklere benzer, fakat kantitatif olarak çok farklıdır. Büyüyen fetusun tiroid maturasyonunun annedeki tiroidin durumundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Burada T3, T4 ve TSH'a geçişten olmayan plasenta bariyer görevi yapmaktadır(13). Preterm bebeklerde tiroid hormon konsantrasyonları doğumda gestasyonel yaşla korrelasyon gösterir. Ayrıca tiroid hormonlarının akciğer maturasyonunu stimule ettiği bildirilmiştir. Kordon kanında yapılan ölçümler ile tiroid fonksiyonunun non-RDS'li çocuklara kıyasla (Respiratuar Distress Sendromu) RDS'li çocuklarda daha azalmış olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Yine de RDS ile tiroid hormonu arasındaki ilişki açık değildir (3,5,15).

Bugün gelişmiş ülkelerin birçoğunda tüm yenidoğanlar hipotiroidi yönünden kontrolden geçirilmekte ve hastalık saptananlarda derhal te-

daviye başlanmaktadır (12). Böylece erken tanı konulması ve tedaviye başlanması ile ileride gelişmesi mutlak olan bazı bozuklukların önüne geçmek mümkün olmaktadır. Bu amaçla miyadında doğan bebeklerde serum TSH'ının ölçülmesi tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek yönünden T3, T4 ve TBG kadar hatta daha önemlidir. Serum TSH'ının ölçülmesi hipotiroidinin erken tanısında, primer hipotiroidi ile sekonder hipotiroidinin ayırıcı tanısında ve primer hipotiroidinin tedavisinin takibinde büyük önem taşır (8,11,19). Fakat prematürelde doğumsal hipotiroidi tanısında hangi laboratuvar metodunun daha iyi sonuç verdiği hakkında tam bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Biz hem bu konuya bir nebze olsun ışık tutmak, hem de prematürlerde ve miyadında yenidoğanlarda rutin tarama programlarının uygulanması gerekliliğini, hastanemiz doğum kliniklerinde doğan ve prematüre servisimize yatırılarak tedavi edilen 26 prematüre bebekte serum T3,T4, TSH düzeylerini saptayarak vurgulamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 1988-Nisan 1989 tarihleri arasında Şişli Etfal Hastahanesinde doğan ve Prematüre kliniğimize yatırılan, gebeliği süresince hiçbir nedenle ilaç veya ışın almamış tamamen sağlıklı annelerden doğan 26 prematüre bebek üzerinde yapıldı. Olguların gestasyon yaşları, anne adet anamnezi ve Müeyesser Tuncer yöntemine göre saptandı. Bu bebeklerin doğar doğmaz kordon kan örnekleri alındı ve bu örneklerden T3,T4 ve TSH tayinleri yapıldı. Olguların 6 tanesinde RDS gelişti. Bunların 4'ü ilk 2 gün içinde exitus oldu. 14 sağlıklı ve 2 RDS'li olgudan 5. gün venöz kan örneği alınarak

tekrar T3, T4 ve TSH çalışıldı.

Kan örnekleri kuru cam tüpü alınıp serumları ayrıldıktan sonra bu serumlar -20° C'de muhafaza edildi. Tüm serumların hormon değerleri DPC (Diagnostic Products Corporation) firmasının TSH-RIA, T3-RIA ve T4-RIA kitleri ile radioimmünassay yöntemi ile tayin edildi(4).

BULGULAR

12'si kız 14'ü erkek toplam 26 prematüre bebeğin gestasyonel yaşları 32 ile 37 hafta, boyları 40 ile 55 cm, ağırlıkları 850 ile 2550 gr arasında değişmekte idi.

Bu bebeklerin doğar doğmaz kordon kanında T3, T4 ve TSH değerlerini saptadık. Bu 26 olgunun 6'sını RDS'li bebekler oluşturuyordu. RDS'li bebeklerden 4'ü ilk 2 gün içinde exitus oldu. 2 RDS'li ve 14 sağlıklı prematürünün 5. gün alınan venöz kanlarından tekrar T3,T4 ve TSH değerlerini saptadık. Bu değerler Tablo I,II,III,de topluca gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidinin büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile, çok erken dönemde teşhis edilmesi ve tedavisine başlanması gerekmektedir. Bazı ülkelerde tüm yenidoğanlar hipotiroidi açısından taranırken ülkemizde bu tür tarama programı birçok merkezde uygulanmamaktadır. Özellikle prematüre bebekler hipotiroidi tanısı için kullanılan kriterlerin tam kesinleşmemiş olması nedeni ile daha çok gözardı edilmiştir. Literatürde bu konuda prematüreler ile ilgili çelişkili yayınlar vardır. Biz 26 prematürle olgumuzdan elde ettiğimiz sonuçları dünya literatürü ile karşılaştırdık.

Çalışma kapsamına giren tüm olgularımızın kordon kanı değerleri ile 5.gün T3 ve T4 değerleri arasında anlamlı fark bulunurken (T3 için $p<0.05$, T4 için $p<0.001$), TSH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0.02$). 1. ve 5. gün T3 değerleri arasında anlamlı fark bulunup, TSH değerleri arasında bulunmaması Uhrman ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara uygunluk göstermektedir(16).

Sağlıklı ve RDS'li grup arasında kordon kanı T3 değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur. ($p<0.001$), fakat bu fark 5. gün değerlerinin istatistikî karşılaştırılmasında anlamlı değildir ($p<0.2$). T4 ve TSH değerleri yönünden her iki grup arasında kor-

don kanı değerlerinin olsun 5. gün değerlerinin olsun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptayamadık (T4 için $p<0.10$ ve $p<0.10$, TSH için $p<0.10$ ve $p<0.30$). Redding ve arkadaşları 1974'de kordon kanı T4 düzeylerinin RDS'lilerde RDS'sizlere kıyasla belirgin derecede düşük olduğunu ve bu farkın 2. gün ortadan kalktığını belirtmişlerdir (14). Fakat bu görüşü birçok araştırmacı desteklememiştir.

Kordon kanı T3 değerlerinde normal ve respiratuvar distressli prematüre bebekler arasında gözlemlenmiş olduğumuz anlamlı farklılık Raul ve arkadaşlarının 1976'da yaptıkları bir araştırmanın sonuçlarına uymaktadır (2). Fakat bu araştırmacılar T3 değerleri arasındaki bu anlamlı farkın ne kadar süreceği hakkında bir rakam belirtmemişlerdir. Uhrman ve arkadaşları ise ilk 7 gün T3 değerleri arasında anlamlı fark bulunduğunu söylemişlerdir (16). Fakat 1981'de Klein ve arkadaşları, 1985 yılında ise Franklin ve arkadaşları doğumda RDS'li ve non RDS'li çocukların tiroid fonksiyonlarında belirgin farklılık göstermemişlerdir (6,7,9,10).

Boy ve doğum ağırlığı ile T3 değerleri arasında anlamlı bir korrelasyon bulamazken ($r:0.16$, $r:0.24$), gestasyonel yaşla T3 değerleri arasında orta derecede bir korrelasyon saptadık ($r=0.42$). Boy ve gestasyonel yaşla T4 değerleri arasında hafif korrelasyon ($r=0.36$, $r=0.30$), doğum ağırlığı ile T4 değerleri arasında ise daha belirgin bir korrelasyon ($r:0.42$) bulduk. TSH değerleri ile boy, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş arasında korrelasyon saptayamadık. Bu sonuçlar Franklin ve arkadaşları tarafından bildirilen sonuçlara uyum göstermektedir (7). Yine Kok ve arkadaşları, T4 değerlerinin doğum ağırlığı ve yaşla belirgin arttığını, fakat TSH'nin bu fenomenlerle değişmediğini belirtmişlerdir (11).

Sonuç olarak, prematüre bebeklerde tiroid hormon değerlerinin gebelik yaşı ve RDS olup olmamasıyla değişiklik göstermesi nedeni ile, tiroid fonksiyonları değerlendirilirken prematürünün derecesi göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroksin (T4) triiodotironin (T3) değerleri gestasyonel yaşla korrelasyon gösterirler. Tiroksin ayrıca doğum ağırlığı ile de korrelasyon gösterir.

TSH gestasyonel maturite ve RDS'den etkilenmediğinden, TSH hormon değerleri prematüre bebeklerde hipotiroidi tanısında primer test olarak kullanılabilir (7). TSH'nin tüm prematüre bebeklerde rutin olarak bakılması erken tanı ve tedavi açısından büyük yararlar sağlayacaktır.

Tablo I - Sağlıklı Prematürelerin Tiroid Hormon Değerleri

Sıra No	Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	Yaş (Hafta)	Boy (cm)	Ağırlık (gr)	1. Gün (Kordon Kanı)			5. Gün (Venöz Kan)		
							T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml	T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml
1	B.K.	249	K	37	50	2150	54	8,7	7,6	222	16,8	3,87
2	B.S.	292	K	34	48	1800	60,4	7	21	79,4	11	3,2
3	S.B.	259	K	36	55	2050	119	7,7	12,5			
4	N.B.	260	K	36	53	2350	149	8	0,9			
5	V.Ç.	12	E	36	44	1600	49,2	4,5	21,6	90,9	7,6	19,7
6	B.A.	10	K	33	42	1950	114	11,2	38	63,6	9,6	3,9
7	H.Ç.	11	E	36	51	2350	42,2	6,3	13,8	61,9	11,2	2,3
8	E.Y.	13	K	34	50	1900	50,4	7,2	20	66,5	13,9	5,7
9	G.E.	18	E	36	52	2350	148	11,9	45,7	79,4	11,3	2,3
10	B.A.	29	E	36	50	1720	84	6,8	4,8	88	12,5	3,1
11	B.G.	35	E	33	47	1200	8,6	6,8	1,6			
12	B.A.	60	K	35	48	2300	18	8,8	4,18	72,3	9,9	1,37

Tablo II

Sağlıklı Prematürelere Tiroid Hormon Değerleri

Sıra No	Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	Yaş (Hafta)	Boy (cm)	Ağırlık (gr)	1. Gün (Kordon Kanı)			5. Gün (Venöz Kan)		
							T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml	T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml
13	B.K.	63	K	36	45	1800	37,9	7,99	8,16			
14	B.E.	64	K	30	48	2400	45,1	11,2	5,67			
15	B.A.	66	E	36	41	2550	33,9	6,59	21,7	88,5	12,7	3,74
16	B.A.	76	K	33	47	1950	26,3	6,88	9,42	24,3	8,85	1,19
17	B.Ö.	78	E	34,5	47	1700	12,3	7,52	4,76	42,1	8,6	2,67
18	B.K.	101	K	34	43	1500	13,5	6,62	4,99	40,5	8,3	1
19	B.K.	102	E	34	46	2150	46,6	8,65	8,66	132	10,8	26,8
20	B.K.	32	E	28	48	1700	180	8,7	4,2			

Tablo III

RDS'li Prematürelere Tiroid Hormon Değerleri

Sıra No	Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	Yaş (Hafta)	Boy (cm)	Ağırlık (gr)	1. Gün (Kordon Kanı)			5. Gün (Venöz Kan)		
							T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml	T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	TSH µg/ml
21	B.T.	14	E	36	48	2300	0	5,4	12,7	47,3	9,6	2,3
22	B.S.	49	K	32	40	850	0	4,1	1,72			
23	B.D.	54	E	36	48	1800	30,2	6,71	7,47	42,7	6,63	1,36
24	B.U.	86	E	34	47	1500	12,1	5,52	11,5			
25	B.Ç.	119	E	33	41	1300	106	8,2	5,43			
26	B.D.	262	E	32	44	2200	68	12	4,5			

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics American Thyroid association: Newborn Screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines, Pediatrics, 80:5, 1987.

2. Cuestas RA., Lindall A., Engell RR.: Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. The New England J of Med., August, 5:297-301, 1976.

3. Delange F., Dalhem A., Bordoux B. et al: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. The J of Ped. Sept: 462-8, 1984.

4. DPC (Diahnostic Products Corporation) Coat.A. Count Total T₃, total T₄, TSH, 1988.

5. Franklin Ro., Grady C.: Clinical and laboratory observations Neonatal thyroid functions: effects of nonthyroidal illness. The J of Pediatr., Oct:599-600, 1985.

6. Franklin RC., Carpenter LM.: Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. Arch of Dis in Child. 60:141-4, 1985.

7. Franklin RC., Purdie Gl., O'Grady CM.: Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids and respiratory distress syndrome. Arch of Dis in Child., 61:589-92, 1986.

8. Kaplan SA.: The Thyroid gland. In: Kaplan SA, ed. Clinical Pediatric Endocrinology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990, 101-5.

9. Klein AH., Foley B., Kenny FM., Fisher DA.: Thyroid Hormone and thyrotropin responses to parturition in pre-

mature infants with and without the respiratory distress syndrome. Pediatrics, 3:380-4, 1979.

10. Klein Ah., Foley B. et al: Thyroid function studies in cord blood from premature infants with and without RDS. The J of Ped., May: 818-9, 1981.

11. Kok Jh, Hart G, Endert E, Koppe Jg, Vijlder JJM: Normal ranges of T₄ screening values in low birth weight infants Arch of Dis in Child, 568:190-4, 1983.

12. Neyzi O., Koç L: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kitabı, Bayda Basın Yayın A.Ş., İstanbul, 1984, I:105-108.

13. Prince DA., Erlich RM., Walfish PG: Congenital hypothyroidism, clinical and laboratory characteristics in infants detected by neonatal screening. Arch. Dis. Child., 56:845-51, 1981.

14. Redding RA, Percine C: Thyroid function in Respiratory Distress syndrome (RDS) of the newborn. Pediatrics, 4:423-7, 1974.

15. Schultz RM., Glassman MS, Mac Gilliuray MH.: Elevated threshold for thyrotropin suppression in congenital hypothyroidism. Am. Dis. Child.. 134:19-20, 1980.

16. Uhrman S, Maks KH, Maisels M et al: Thyroid function in the preterm infant: A longitudinal assessment. The J of Ped., June: 968-72, 1978.

17. Vaughan VC., Behrman RE: Nelson Textbook of Pediatrics W.B. Saunders Company., Philadelphia, 1987, 19:12, 1195-9.

18. Winter JS: Hypothalamic-pituitary function in the fetus and infant. J Clin endocrin. Metab., 11:41-5, 1982.

19. Zack BG: Hypothyroidism in childhood. Postgraduate medicine, 70:177-84, 1981.