

Prematüre Bebeklerde Tiroid Fonksiyonları

Sultan KAVUNCUOĞLU *, Tutku ÖZDOĞAN **

* S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ** Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Tiroid hormonları yaşam oranları artan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin somatik ve nörolojik gelişimleri için önemlidir. Bu bebeklerde görülen geçici hipotiroidizmi; özellikle 28 haftadan küçük doğan bebeklerde düşük T_4 ve T_3 ile normal TSH düzeyleriyle seyreden ve postnatal 6 hafta civarında tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü bir sendromdur ve tedavisi konusunda henüz elimizde yeterli kanıt yoktur. Bu derleme konuyla ilgili soru işaretlerini ortadan kaldıracaktır.

Anahtar kelimeler: prematüre bebek, tiroid fonksiyonları, geçici hipotiroidizmi, nörolojik prognoz

SUMMARY

Thyroid Function in Preterm Newborns

Thyroid hormones are required for normal development of the human brain. Preterm infants are already vulnerable to an adverse neurodevelopmental outcome. One of the problems of preterm newborns is transient hypothyroxinemia of prematurity (THoP) which is a common finding in the neonatal intensive care unit (NICU). Although several randomized controlled trials have evaluated the effect of thyroid supplement in premature infants, none have identified significant benefit in either short- or long-term outcomes.

Key words: preterm infant, thyroid functions, transient hypothyroxinemia of prematurity, neurological prognosis

GİRİŞ

Günümüzde perinatal ve neonatal alanlarındaki hızlı gelişmeler nedeniyle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam oranları artmıştır. Yirmi sekiz haftanın üzerinde eve taburculuk oranları % 90'ların üzerindedir ⁽¹⁾.

Tiroid hormonları somatik büyümede olduğu kadar beyin gelişiminde de önemli bir hormondur. Beyinde neokortex, hipokampus ve serebellumda hücre migrasyonu ve nöron, oligodendrosit, astrosit ve mikrogial hücrelerin

farklılaşması için tiroid hormonları gereklidir ⁽²⁾.

FETUSTA TİROİD FİZYOLOJİSİ

Fetal tiroid bezi; ilk kez 7. haftada belirmeye başlarken, foliküller 10. haftada ortaya çıkar. Tiroid fonksiyonları açısından ise; 4. haftada tiroglobulin senteziyle beraber 8-10. haftalarda iyot tutulumu ve 12. haftada tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) sentezleri başlar ^(3,4). Hipotalamo-pituitertiroid (HPT) aks gebeliğin 2. döneminde aktif hale gelir. Hipotalamik

Alındığı tarih: 05.04.2011

Kabul tarihi: 09.05.2011

Yazışma adresi: Doç. Dr. Tutku Özdoğan, Uphill Court Sitesi B5, D9, Batıataşehir-Ataşehir, İstanbul

e-posta: tutkuozdogan@yahoo.com

tiotropin salınım hormonu (TRH), pituiter tiroid stimulan hormon (TSH), serum TSH seviyeleriyle birlikte T_4 seviyeleri de gebeliğin sonuna doğru hızla artar. TSH'nın negatif feedback etkisi 20-24 haftalarda etkin olmaya başlar ⁽⁵⁾. Gebeliğin ilk 3 ayında fetusta ve amniyotik sıvıda ölçülen T_4 maternal kaynaklıdır ve fetal santral sinir sisteminin gelişimi için çok önemlidir ⁽⁶⁾. Plasentada bulunan tip 3 deiyodinaz enzimi sayesinde T_4 r T_3 'e dönüştür ve böylelikle fetus hipertiroidi etkisine yol açabilecek olan aşırı T_4 etkisinden korunmuş olur. Otuz haftadan sonra ise rT3 düzeyinde azalma ve T_3 düzeyinde artma başlar ⁽⁷⁾. Fetal tiroid hormonu sentezi için gerekli diğer bir madde de iyottur ve gebelik döneminde iyot ihtiyacı normalin 2 katına çıkmaktadır ⁽⁸⁾.

PREMATÜRENİN GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİSİ

Prematürenin geçici hipotiroksinemisi; özellikle 28 haftadan küçük doğan bebeklerde görülen düşük T_4 ve T_3 ile normal TSH düzeyleriyle seyreden ve postnatal 6 hafta civarında tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü bir sendromdur ⁽⁹⁾.

Prematürelerde tiroid sistemindeki immatürite nin belli başlı nedenleri şunlardır ⁽¹⁰⁾:

1. Maternal T_4 kaybı
2. Postnatal dönemde ısı dengesizlikleri
3. Hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) aksında immatürite
4. Tiroid bezinde kısıtlı kapasite
5. Fetal tiroid hormonu metabolizmasının devam etmesi
6. Tiroid dışı hastalık sendromuna yatkınlık: Bu tanımlama ötroid hasta sendromu veya düşük T_3 sendromu olarak da geçmektedir, olgularda T_3 düşük, serbest T_4 normal-yüksek ve TSH düşüktür, T_3 düşüklüğü

T_4 'ten dönüşümün azalmasına bağlıdır, T_4 'ün normal ya da yüksek olması ise tiroid bağlayıcı proteine bağlanmanın düşük olmasından kaynaklanmaktadır ⁽¹¹⁾.

Doğumdan sonra prematürelerde de term bebeklerde olduğu gibi TSH, T_4 ve T_3 'deki değişiklikler meydana gelmekte ve 4. haftanın sonunda tüm değerler normale dönmektedir, HPT aksı immatür olduğu için tüm değişiklikler sayısal olarak pretermelerde daha düşük düzeylerde olmaktadır ⁽⁹⁾. İlk haftadan sonra T_4 ve T_3 düzeylerinde artış başlar, 3-6 haftalarda değerler term bebeklerin normal seviyelerine ulaşır ⁽¹²⁾. Otuz-35 haftalık ve daha büyük pretermelerde ise T_4 düzeyleri ilk haftada zirve yapar, sonra düşüşe geçer ve ilk haftanın sonunda term bebeklerin seviyelerine ulaşır ⁽¹³⁾. Tiroid bezi hacmi, küçük pretermelerde 0,2 ml iken, 30 haftadan sonra 1,5-2 ml'ye ulaşmaktadır. Yine doğumdan sonra kısıtlı iyot alımı nedeniyle de geçici hipotiroksinemi gelişebilmektedir. Prematüre bebeklere günlük enteral 30 $\mu\text{g/kg}$ iyot önerilmektedir. Total parenteral beslenme yapılan pretermelere ise 1 $\mu\text{g/kg/gün}$ dozunda iyot önerilebilir. İyotlu antiseptikler ve kontras maddeler nedeniyle iyot toksisitesi de göz önünde bulundurulmalıdır ⁽¹⁴⁾.

PREMATÜRELERDE TİROİD TARAMA PROTOKOLÜ

Prematürelerin ilk tarama yapıldığı 2-7 günlerde T_4 seviyelerinde mevcut hastalıklarının da etkisiyle (tiroid dışı hastalık) düşük seviyeler saptanır (Şekil 1) ⁽¹⁵⁾. Hipotiroksinemi düzeldikçe TSH hafif yüksek kalabilir ve zamanla normale döner. Bazı pretermelerde T_4 düşüken yeterince TSH yüksekliği olmaz. Bu durumda 2-4 haftalarda tiroid fonksiyonlarının tekrarlanması hipotiroidin atlanması önleyecektir. Yine T_4 normalken TSH'nın yükselmediği subklinik hipotiroidi olguları da ikinci haftadaki ölçümle tanıma-

bilir ve en az 2 yaşına kadar tedavi şansını yakalar.

İkinci taramada da düşük T_4 ve düşük-normal TSH bulunan olgularda HPT aksında immatürite, tiroid dışı hastalık, tiroid bağlayıcı proteinde düşüklük, primer veya santral hi-potiroidi düşünülmelidir, mutlaka 1 hafta sonra tiroid hormonları kontrol edilmelidir. Hipotalamo-pituitar-tiroid (HPT) aksının matürasyonunu tamamladığı durumlarda tiroid fonksiyonları normale döner⁽¹⁶⁾.

PREMATÜRENİN GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİSİ TEDAVİ EDİLMELİ MİDİR?

Pretermilerin belli başlı morbidite nedeni olan; enfeksiyonlar, patent duktus arterioz, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığının tiroid hormonları üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir⁽¹⁷⁾.

Bunun yanında prematürelerdeki geçici hipoti-roksineminin tedavi edilmesinin morbidite ve mortaliteye etkisi ne olmaktadır? Cochrane meta-analizine bakacak olursak pretermelerde T_4 replasmanının mortaliteye, bronkopulmoner displazi gelişimine etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Aynı meta-analizde T_4 replasmanı yapılan pretermelerde patent duktus arterioz (PDA) oranlarında azalma saptanmıştır. Ancak,

ilaç ya da cerrahi tedavi gerektiren PDA oranlarında azalma olup olmadığı kesin değildir.

Dilli ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları bir çalışmada, 30 haftadan küçük pretermelerde geçici hipoti-roksineminin erken ve geç dönem neonatal sorunlardan etkilendiğini rapor etmiştir.

Çalışmada geçici hipoti-roksinemde T_4 düzeyi 68 nmol/L altında kabul edilirken, mekanik ventilasyon, düşük sistolik kan basıncı, respiratuar distres sendromu (RDS) ve PDA'un erken dönem risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir. Geç dönemdeki riskler sorgulandığında; bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve hastanede yatış süresinin hipotiroidi riski ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Van Wassenae ve ark.'nın⁽²⁰⁾ 2005 yılında yayınladıkları makalede T_4 tedavisi verilen 30 haftadan küçük pretermeler için gestasyon haftasına göre değişen sonuçlar alınmıştır. Yirmi yedi haftadan küçük tedavi alan bebekler 5.7 yaşta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi bilişsel ve davranışsal puanlar almışlardır. Aynı grup 10 yaşa geldiğinde de daha az oranda özel eğitim almışlardır. Yalnızca 29 haftalık bebeklerde plasebo almış grupta T_4 almış gruba göre 5.7 yaştaki bilişsel fonksiyonlar daha iyi bulunmuş ve serebral palsiye daha az rastlanmıştır.

Prematürelerdeki geçici hipoti-roksineminin

Tablo 1. Prematüre bebeklerde tiroid tarama protokolü.

Gestasyon haftası	Ölçüm günü	ST_4 (ng/dl)	T_4 (ng/dl)	T_3 (ng/dl)	TSH (Mu/L)
23-27 hafta	Kord	1.28±0.4	5.4±2.0	20±15	6.8±2.9
	7 gün	1.47±0.6	4.0±1.8	33±20	3.5±2.6
	14 gün	1.45±0.5	4.7±2.6	41±25	3.9±2.7
28-30 hafta	Kord	1.45±0.4	6.3±2.0	29±21	7±3.7
	7 gün	1.82±0.7	6.3±2.1	56±24	3.6±2.5
	14 gün	1.65±0.4	6.6±2.3	72±28	4.9±11.2
31-34 hafta	Kord	1.49±0.3	7.6±2.3	35±23	7.9±5.2
	7 gün	2.14±0.6	9.4±3.4	92±36	3.6±4.8
	14 gün	1.98±0.4	9.1±3.6	110±41	3.8±9.3

görme fonksiyonlarına etkisini Rovet ve ark.'nın⁽²¹⁾ yaptıkları çalışmada bulabiliriz. Yirmi üç-35 hafta arasındaki preterm bebeklerdeki düşük T_4 düzeyleri ile retinopati şiddeti, 3. ayda azalmış görme dikkati, 6. ayda zayıf renk seçiciliği ve 12-18. aylarda zayıf göz hareketleri arasında istatistiksel anlam saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalar prematürenin geçici hipoti-roksinemisinde 27 haftadan küçük bebeklerde T_4 replasmanının olumlu etkilerini sunsa da günümüzde yüksek TSH seviyeleri olmaksızın düşük T_4 seviyelerinin tedavisi önerilmemektedir. Bu amaçla 2008 yılında İngiltere'den TIPIT adlı çok merkezli bir çalışma başlatılmış ve henüz sonuçları yayınlanmamıştır. Bu çalışmada 28 haftadan küçük hipotiroidi saptanan preterm-lere T_4 tedavisi başlanmış, morbidite ve mortalite üzerine etkileri ve kranial MR görüntülemele-ri ile beyin gelişimi üzerine etkilerini belirlemek hedeflenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarını bekle-mek aradığımız sorulara yanıt olabilecektir^(22,23).

Geçici hipotiroidoksini saptanan prematürelde tedavi önerilmemekle beraber Linn ve ark.'nın⁽²⁴⁾ yaptığı bir derlemeye göre son yıllarda Amerika'da 28 haftadan küçük preterm-lere L-tiroksin başlamaya bir eğilim olduğu görülmektedir. Özellikle 24 haftadan küçük bebeklere 2006 yılında L-tiroksin tedavisinin yoğun olarak verildiği bildirilmektedir.

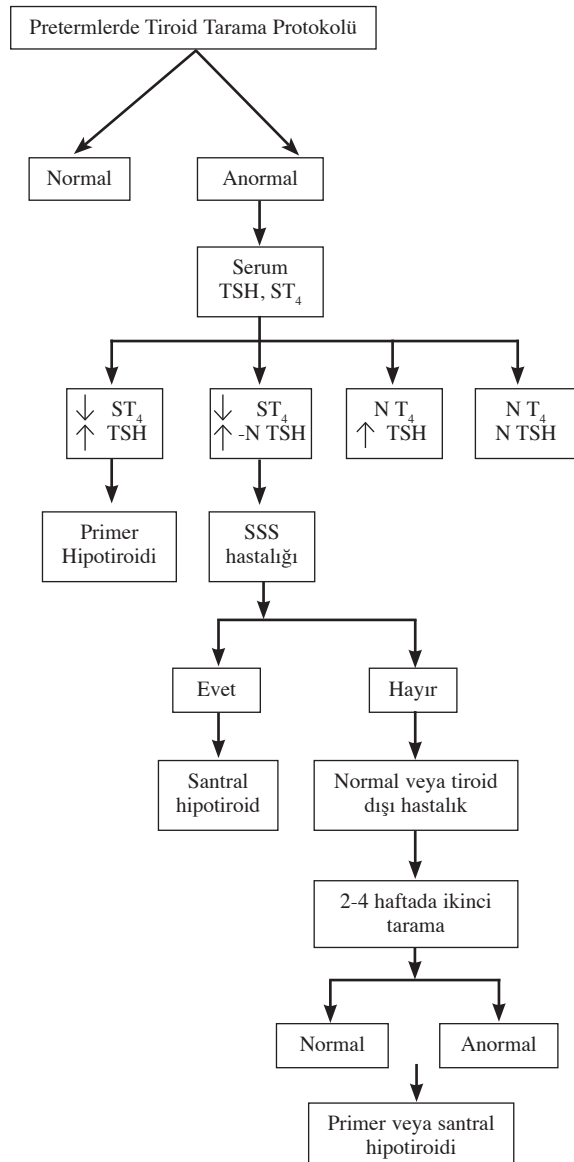
Hangi bebeğe tedavi başlamaya karar verme aşamasında her gestasyon yaş için normal değer-lerin bilinmesi önemlidir (Tablo 1 ve 2)^(12,19).

Özellikle serbest T_4 düzeyinin klinik etkilerinin önemli olduğunu ve düzeyin diyaliz yöntemiyle ölçülmesi gerektiğini bilmekte yarar vardır. Bir başka önemli faktör de doku veya hücre düze-yinde tiroid hormonunun durumudur. Kimi

Tablo 2. Tiroid fonksiyonlarının gestasyonel ve postnatal yaşla ilgisi⁽¹⁹⁾.

Tiroid fonksiyonları	26-29 hafta	30-33 hafta
1. hafta	N=74	N=122
TT_4 (nmol/L)	101.9±73.1 78.4 (19.3-352.7)	157.2 ±85.2 145.0 (19.8-362.3)
FT_4 (pmol/L)	16.3±4.5 16.3 (7.7-32.2)	17.3±5.0 16.7 (6.9-33.1)
TT_3 (nmol/L)	0.9±0.6 0.8 (0.04-3.4)	1.3±0.8 1.1 (0.03-3.6)
FT_3 (pmol/L)	3.4±0.8 3.3 (1.6-6.4)	3.8±0.9 3.7 (2.0-7.3)
TSH (IU/L)	5.2±3.8 5.2 (0.1-22.1)	5.3±5.7 3.9 (0.1-30.0)
TBG (µg/mL)	26.5±7.6 27.4 (14.0-58.3)	28.1±7.6 27.4 (14.0-58.3)
Tg (ng/ml)	183.4±129.3 143.6 (24.0-657.7)	151.4±88.8 137.9 (33.4-534.9)
İdrar iyodu (µg/L)	221.8±127.4 240.0 (25.0-400)	163.1±126.5 106.5 (25-400)
2. hafta	N=67	N=115
TT_4 (nmol/L)	112.0±77.5 77.5 (23.0-303.5)	162.4±94.2 148.5 (29.4-343.2)
FT_4 (pmol/L)	15.7±4.7 15.6 (3.7-24.5)	16.5±4.1 16.7 (8.7-25.5)
TT_3 (nmol/L)	1.3±0.9 1.1 (0.04-3.5)	1.6±1.0 1.4 (0.1-4.6)
FT_3 (pmol/L)	3.1±0.8 2.9 (1.9-5.7)	3.6±0.9 3.5 (1.7-6.4)
TSH (IU/L)	5.3±2.6 5.4 (0.9-13.4)	4.9±3.2 3.9 (0.3-17.9)
3-4. hafta	N=62	N=110
TT_4 (nmol/L)	162.7±103.2 168.5 (14.6-33.4)	204.7±92.1 226.5 (24.3-352.2)
FT_4 (pmol/L)	15.9±3.9 15.3 (7.6-25.8)	16.4±3.7 15.9 (9.9-27.4)
TT_3 (nmol/L)	1.4±1.0 1.0 (0.01-4.0)	1.7±0.9 1.6 (0.1-4.3)
FT_3 (pmol/L)	3.3±1.0 3.2 (0.9-6.1)	3.7±0.9 3.6 (2.1-7.2)
TSH (IU/L)	4.5±3.3 4.0 (0.3-18.1)	4.9±4.1 3.9 (0.7-23.6)

zaman düzey düşük olsa bile organizma hormon aktivasyonunu artırarak kompanse etmeye çalışır. Ya da tam tersi; düzey normal olsa da hasta-



Şekil 1. Prematüre bebeklerde tiroid tarama protokolü.

lık nedeniyle hormon yeterince aktive olamayacaktır. Replasman tedavisi başlanmadan önce tüm bunlar değerlendirilmelidir.

Tiroid hormonu bolus yerine devamlı intravenöz yoldan verildiğinde dokuda ötroidi daha kolay sağlanmaktadır. Tedavide T_3 kullanılmamalıdır çünkü beyin hücreleri T_4 'ü T_3 'e çevirerek kullanırlar. Hatta T_3 'ün tek başına kullanıldığı durumlar serbest T_4 düzeyini daha da azaltacağı için beyin gelişimi açısından tehlikelidir. Her ikisi-

nin birlikte kullanılması konusunda çalışmalara gereksinim vardır. İyot eksikliği görülen bölgelerde ilk haftada iyot desteği de gerekebilir ⁽²⁾. Düşük T_4 ve düşük veya normal TSH düzeyleriyle seyreden prematürenin geçici hipotiroidismisinin tedavisi konusunda kanıta dayalı bilgiler yeterli değildir. Yirmi yedi haftadan küçük bebeklerin nöromotor morbiditesini azaltmak için tedavi edilebileceğine dair çalışmalar olmakla beraber önerilmemektedir. TIPIT çalışmasının sonuçları bu konudaki belirsizlikleri ortadan kaldıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network: Pediatrics 2010; 126(3):443-456.
2. Van Wassenae AG, Kok JH. Trials with thyroid hormone in preterm infants: Clinical and neurodevelopmental effects. Semin Perinatol 2008;32:423-430.
3. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 1991;324(8):532-536.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid function Thyroid. 1992;2(3): 207-17.
5. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid 2000;10: 229-235.
6. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Ray F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004;151: U25-U37.
7. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, et al. Type 3 Iodothyronine Deiodinase Is Highly Expressed in the Human Uteroplacental Unit and in Fetal Epithelium. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(3):1384-1388.
8. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. Public Health

- Nutr 2007;10(12A):1571-1580; discussion 1581-1583.
9. **Hong T, Paneth N.** Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy. *Seminars in Perinatology* 2008;32:438-445.
 10. **Fisher DA.** Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008;32:387-397.
 11. **Fisher DA.** Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrine Rev* 2007;4:317-328.
 12. **Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, van Toor H, Wu SY, Visser TJ, Hume R.** Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants - *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5314-5320.
 13. **Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, Yeste D.** 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):435-442.
 14. **Delange F.** Optimal iodine nutrition during pregnancy. Lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004;2:1-12.
 15. **Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening.** Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, Klein RZ. *J Pediatr* 1996;128(4):548-554.
 16. **Fisher DA.** Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: *Werner's and Ingbar's The Thyroid*, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.974
 17. **Williams FLR, Ogsten SA, van Toor H, et al.** Serum thyroid hormones in preterm infants: association with postnatal illness and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-5963.
 18. **Osborne DA, Hunt RW.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005948.
 19. **Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, et al.** Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with post-natal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(9):899-912.
 20. **Van Wassenae AG, Westera J, Houtzger BA, et al.** Ten years follow up of children born at <30 weeks gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:e613-e618.
 21. **Rovet J, Simic N.** The role of transient hypothyroxinemia of prematurity in development of visual abilities: *Semin Perinatol* 2008;32:431-437.
 22. **Ng SM, Turner MA, Gamble C, et al.** TIPIT: A randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks' gestation. *Trials* 2008;26(9):17.
 23. **Ng SM, Turner MA, Gamble C.** TIPIT: a randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks gestation: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography protocol. *Bmc Pediatrics* 2008;30(8):26.
 24. **Linn M, Yoder BA, Clark RH.** Increasing Supplemental Thyroid Hormone Use among Premature Infants Born at 23 to 32 Weeks' Gestation *Amer J Perinatol* 2010;27(9):731-736.