

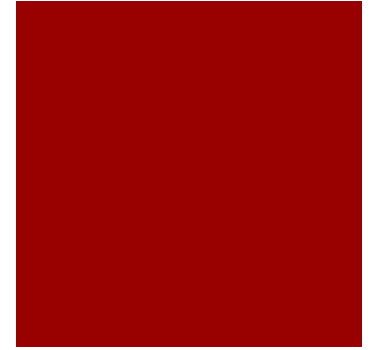


Yenidoğan ve Sütçocukluđunda Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Prof. Dr. Z. Alev Özön



Konjenital Hipotiroidizm



- Yenidoğan-süt çocukluğu döneminde **en sık** karşılaşılan endokrinolojik sorundur.
- Sıklığı
 - Taramadan önce: 1/5000-1/10000 (Klein R, 1980)
 - Taramadan sonra dünya ölçeğinde 1/2000-1/3000
 - Bazı toplumlarda 1/700-800
- Prevalans ırk ve etnik yapıya göre değişmektedir.

Terminoloji

sT4 (T4) düşük
TSH yüksek-normal-düşük



Hipotiroidi

sT4 (T4) normal
TSH yüksek



TSH yüksekliği

Vaka - 19 günlük, E

- 7 günlükken **kapiller TSH: 54.6 mIU/L**

- Özgeçmişte

- Doğum ağırlığı 4000 g, C/S

- Postnatal fizyolojik sarılık

- Soygeçmişte

- Anne-baba 3. dereceden kuzen

- Fizik inceleme

- Boy: 55 cm

- VA: 3750 gr

- ÖF: 3x2 cm

- Diğer sistem bulguları normal sınırlarda

- 
- Serumda (19 günlük)
 - sT_4 : 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)

Yukarıdaki verilerle ne önerirsiniz?

- a. Tiroid hormon düzeylerini izlerim
- b. Tedavi başlarım

Klinik

Bulgu	Yüzde (%)
Uzamış sarılık	64,5
Hipotoni	41,9
Ödemli ve kaba yüz	41,9
Dil büyüklüğü	35,5
Umbilikal herni	32,3
Cilt kuruluğu	29
Guatr	25,8
Kabızlık	22,6
Livedo retikülaris	6,5

19 günlük

- DA 4000 g, C/S
- Postnatal fizyolojik sarılık,
- Soygeçmiş 3. dereceden kuzen evliliği
- Fİ
 - Boy: 55 cm, VA: 3750 gr, ÖF: 3x2 cm,
 - Sistem bulguları normal sınırlarda

Or
(18

Vaka

7 günlük kapiller TSH: 54.6 mIU/L

	CU	F	SI Unitesi
sT4	ng/dL	12.87	pmol/L
TT4	µg/dL	12.87	nmol/L

Serum

- sT₄:15.5 pmol/L (N: 9.14-23.8)
 - 1,20 ng/dl (N: 0.71-1.84)
- **TSH: 31.3 mIU/L** (N: 0.49-4.7)
- Tiroglobulin: 35 ng/ml (N:0-55)

Vaka

7 günlük kapiller TSH: 54.6 mIU/L

- Tiroid fonksiyonlarını yansıtan hormon düzeyleri **yaşa göre değişir.**
- Yenidoğan erken süt çocukluğunda
 - Tiroid hormonları
 - TSH ve
 - Tiroglobulin

erişkinden yüksektir

Serum

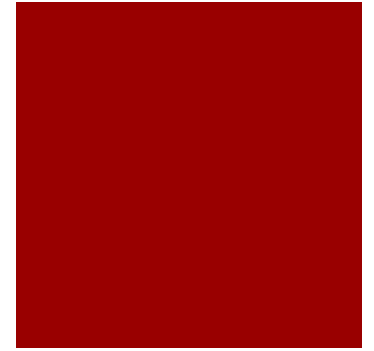
- sT_4 :15.5 pmol/L (N: 9.14-23.8)
 - 1,20 ng/dl (N: 0.71-1.84)
- **TSH: 31.3 mIU/L** (N: 0.49-4.7)
- Tiroglobulin: 35 ng/ml (N:0-55)



Table I. Reference intervals for TSH and thyroid hormones in neonatal period.

Age	n	TSH (mIU/l)			TT4 (μ g/dl)			FT4 (ng/dl)			TT3 (ng/ml)			FT3 (pg/ml)		
		2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th
Cord	47	2.22	6.95	10.66	7.79	10.31	13.14	1.07	1.25	2.02	0.50	0.72	1.24	1.15	1.56	2.81
1st day	29	2.69	15.74	26.50	10.07	14.18	20.89	1.20	1.82	2.61	1.04	2.09	3.38	2.25	4.38	7.47
3rd day	39	2.83	8.28	18.58	9.93	13.18	17.64	1.20	1.75	3.30	1.01	1.61	2.99	2.19	3.31	5.22
5								1.06	1.72	2.30	1.08	1.63	2.56	2.16	3.82	5.88
7								1.13	1.79	2.69	1.16	1.89	3.37	2.06	3.55	5.64
1								1.18	1.75	2.49	1.43	1.96	3.26	3.10	4.25	5.65
1								1.13	1.76	2.23	1.05	2.21	3.87	2.34	4.48	6.20
2								1.23	1.48	1.94	1.36	1.98	2.67	3.10	4.22	4.94
A								0.91	1.09	1.42	0.94	1.32	1.94	1.60	2.99	4.23
–	Age	n	2.5th	median	97.5th											
	Cord	47	2.22	6.95	10.66											
	1st day	29	2.69	15.74	26.50											
	3rd day	39	2.83	8.28	18.58											
	5th day	28	2.12	8.16	13.08											
	7th day	30	1.34	5.05	12.08											
	10th day	82	1.19	4.95	10.72											
	14th day	22	1.72	4.49	7.87											
	28th day	19	2.02	3.85	4.79											
	Adult	50	1.07	2.04	3.77											

TSH ölçümü



■ Yenidoğanda normalin üst sınırı?

- 2-6 haftalarda 1,7-9,1 mIU/L

Fisher DA,2002, AAP

- **2-20 haftalar 1,7-9,1 mIU/L (AAP)**

- 1-25 gün: 1,5-6.5 ve 0,7-9,8 mIU/L (kız-erkek)

- 1-24 ay: 1-5,7 ve 0,7-5,9 mIU/L (kız-erkek)

Djemli, VanVliet, Clin Biochem, 2004

Table I. Reference intervals for TSH

Age	<i>n</i>	TSH (mIU/l)			TT4 (μ g/dl)		
		2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th
Cord	47	2.22	6.95	10.66	7.79	10.31	13.14
1st day	29	2.69	15.74	26.50	10.07	14.18	20.89
3rd day	39	2.83	8.28	18.58	9.93	13.18	17.64
5th day	28	2.12	8.16	13.08	9.28	13.79	19.51
7th day	30	1.34	5.05	12.08	8.05	13.24	20.15
10th day	82	1.19	4.95	10.72	9.21	13.27	19.26
14th day	22	1.72	4.49	7.87	9.71	14.65	21.81
28th day	19	2.02	3.85	4.79	8.03	11.66	16.82
Adult	50	1.07	2.04	3.77	7.88	9.11	13.80

Mutlu, Karaguzel, J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb;25(2):120-4.

TT4 < 10 mcg/dl (AAP)



Table I. Reference intervals for TSH and thyroid hormones in neonatal period.

Serum

- sT_4 : 15.5 pmol/L (N: 9.14-23.8)
- 1,20 ng/dl (N: 0.71-1.84)
- **TSH: 31.3 mIU/L** (N: 0.49-4.7)
- Tiroglobulin: 35 ng/ml (N: 0-55)

		(ng/dl)		TT3 (ng/ml)		FT3 (pg/ml)			
		median	97.5th	2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th
Reference intervals for TSH and thyroid hormones in neonatal period									
		μg/dl)		FT4 (ng/dl)					
		median	97.5th	2.5th	median	97.5th	2.5th	median	97.5th
1st day	59	2.85	8.28	1.07	1.25	2.02	0.91	1.09	1.42
5th day	28	2.12	8.16	1.20	1.75	3.30	1.13	1.76	2.23
7th day	30	1.34	5.05	1.20	1.75	3.30	1.23	1.48	1.94
10th day	82	1.19	4.95	1.06	1.72	2.30	0.91	1.09	1.42
14th day	22	1.72	4.49	1.06	1.72	2.30	0.91	1.09	1.42
28th day	19	2.02	3.85	1.06	1.72	2.30	0.91	1.09	1.42
Adult	50	1.07	2.04	1.06	1.72	2.30	0.91	1.09	1.42

Yenidoğan ve süt çocukluğu çağında tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken yaşa göre normaller kullanılmalı

TT4 8,5-16 mcg/dl
sT4 1,1-2 ng/dl (14,1-25 pmol/L)
TSH < 4,79 mIU/L (ilk 2 hf < 10 mIU/L)

TT4 10-16 mcg/dl
sT4 12-25 pmol/L (0,95-2 ng/dl)
TSH < 10 mIU/L (6. haftaya kadar)

Mutlu, Karaguzel, J Matern
Fetal Neonatal Med. 2012
Feb;25(2):120-4.

Serum

- sT₄:15.5 pmol/L (N: 12-25)
 - 1,20 ng/dl (N: 0,95-1,4)
- **TSH: 31.3 mIU/L** (N: 0.49-10)
- Tiroglobulin: 35 ng/ml (N:0-65)

sT ₄	N
TSH	↑
Tg	N

İyot ilişkili ?

TSH R varyasyonu/Htz mutasyon

TPO varyasyonu/Htz mutasyon

Hemiagenezi

TRBAb

...



Gelişimsel prognoz

- Hastalığın şiddeti
 - Tedavi öncesi serum T_4 düzeyi
- Tedavi başlama yaşı
- Başlangıç dozu
- Yaşamın ilk iki yılındaki serum T_4 ve TSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur

AAP, Newborn screening for CH: recommended guidelines
Working group on neonatal screening of ESPE

Tiroid hormon düzeyleri tekrarlandığında...

6 gün sonra

- Serumda
 - sT_4 : 11.1 pmol/L
 - TSH: 2.062 mIU/L

1 ay sonra...

- Serumda
 - sT_4 : 15.27 pmol/L
 - TSH: 1.563 mIU/L

Tanı: Geçici hipertirotozinemi

Öneriler...

- Değerlendirmede yaşa göre norm
- TSH 6-10 mIU/L – **sT4 normal**
 - Yaşamın ilk 4-6 haftasında tiroid hormonu başlamayın-izleyin
- TSH yüksekliği (sT4 N)
 - Sebat eden (6-10 mIU/L)
 - Na-L-T4 tedavisi (düşük doz)
 - Ç. Endokrinoloğuna yönlendirme/danışma
 - Belirgin olan 10-20 mIU/L
 - Çarpıcı olan > 20 mIU/L
 - 1 aydan önce hormon tekrarı
 - Na-L-T4 tedavisi (düşük doz)
 - Ç. Endokrinoloğuna yönlendirme/danışma

Öneriler...

- sT4 düşük – TSH yüksek: KH
 - Na-L-T4 başlanır
 - Doz titrasyonu ve yakın kontrol
 - Tedavi hedefi: sT4 üst yarıda tutmak

sT4	KH Şiddeti	Öneri: Na-L tiroksin
< 4 pmol /L	Ağır	10-12 mcg/kg/gün
4-8 pmol/l	Orta	8-10 mcg/kg/gün
8-12 pmol/L	Hafif	5-8 mcg/kg/gün

Vaka - 6 aylık, K

- Uzamış sarılık, idiyoPATİK koleSTaz
- Özgeçmişte
 - Doğum ağırlığı 3000g, C/S
 - Postnatal 1. günde sarılık, 10 gün fototerapi → persistan
 - KoleSTaz → idiyoPATİK
 - Hipoglisemi atakları (enfeksiyon sırasında)
- Soygeçmişte
 - Anne-baba 1. dereceden kuzen
 - 2 spontan abortus
 - 4 y E kardeş SS

- Fizik inceleme
 - Boy 60 cm VA 5200 g
 - Solukluk
 - Derialtı yağ dokusu azalmış
 - KC 1 cm ele geliyor

■ Laboratuvar incelemeleri

ALT 159 U/L

AST 273 U/L

ALP 417 U/L

GGT 471 U/L

KŞ 78 mg/dl

T. Bilirübin 3,92 mg/dl

D. Bilirübin 1,75 mg/dl

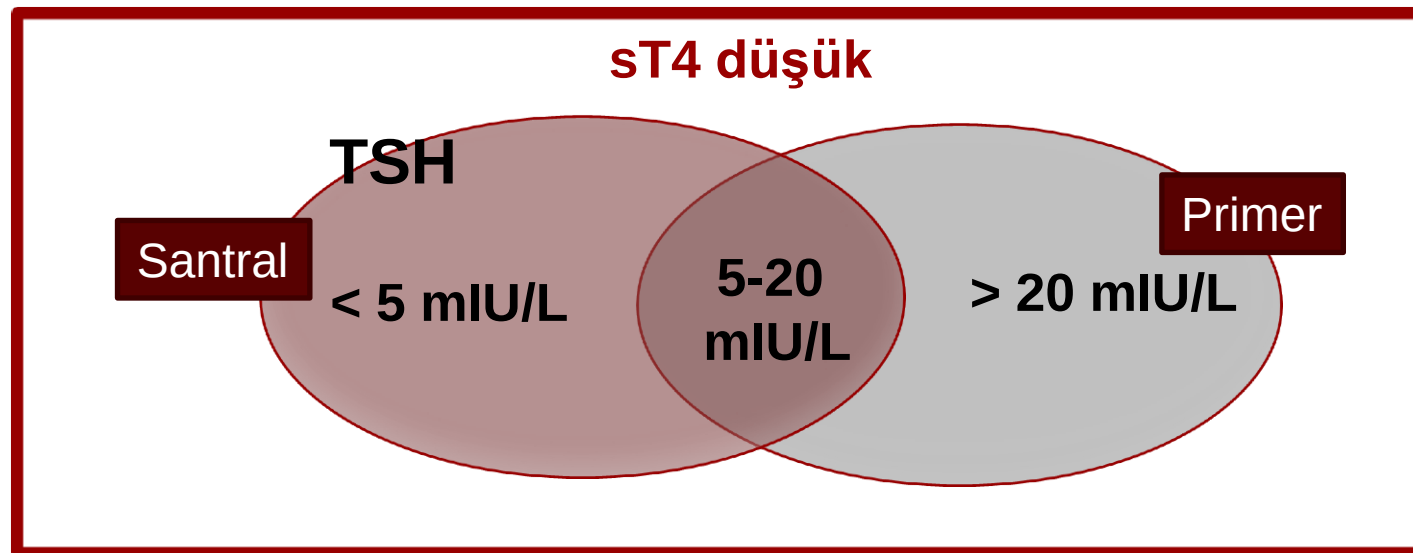
sT4 7,6 pmol/L (9-19,04)

TSH 7 mIU/L (0,49-4,67)

Neonatal idiyopatik kolestaz
Hipoglisemi atakları
(stresle)
Hipotiroidi



Santral hipotiroidi?
Hipopituitarizm?



ACTH 6,39 pg/ml (N 9-46)

Kortizol 4,65 mcg/dl

PRL 85 ng/ml (1-25)



Düşük doz ACTH testinde

Doruk Kortizol 12,2 mcg/dl (<19,8)



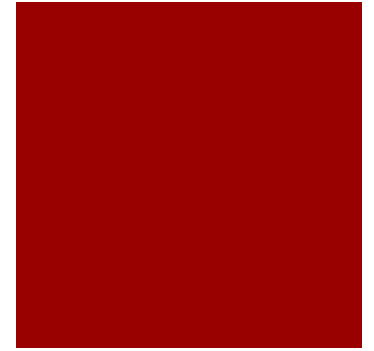
Santral Adrenal yetmezlik



HC replasmanı

ve Na-L T4

Öneriler...



sT4 ↓
TSH ↓, N, hafif ↑

Santral
Hipotiroidi?

Adrenal rezerv kontrol edilmeli
Adrenal yetmezlik saptanırsa
öncelikle glukokortikoid
replasmanı yapılmalıdır.

Vaka 3 y, E

Uykuya meyil, anlamsız konuşma, nöbet, immün yetmezlik

Özgeçmiş

- Prenatal özellik yok
- Postnatal
 - 3-9 ay arasında 5 kez pnömoni
 - 6 aylıktan sonra kronik mukokütanöz kandidiazis
 - 9 aylık konvülsiyon, sonra global gelişme geriliği
 - 1 y otoimmün hepatit
 - 1,5 y DM – insülin başlanmış
 - 2,5 y STAT1 gof mutasyonu gösterilmiş

Soygeçmiş

- Anne-baba 1. derece kuzen
- 4 y sağlıklı E kardeş

Fizik inceleme

- VI 38,5
- Çevreyle ilgisiz, obje izlemi yok
- Sol gözde içe kayma
- Aksiyal hipotoni, DTR artmış
- Bilateral klonus
- Diğer sistemler doğal

Yatışta

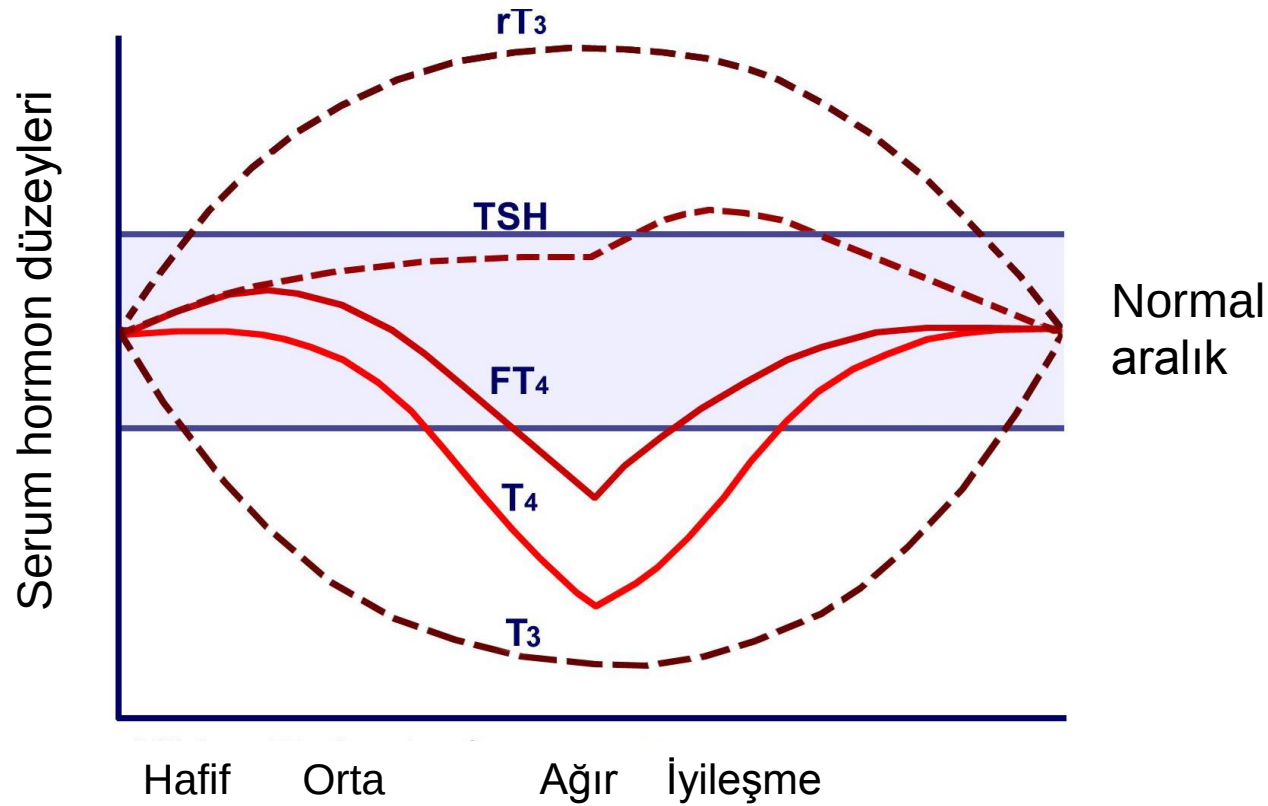
- **Anemi, lökositoz**
- **Biyokimya normal**
- **Lökositüri, idrar kültüründe Klebsiella ve E coli**
- **BOS normal**

	Gelişme	Klinik izlem
Yatışta	PRES le uyumlu, status epileptikus	Antihipertansif ve antiviral (ensefalite yönelik) tedavi, entübasyon, midazolam, insülin
2. gün	Akciğerde infiltrasyon,	Antibiyotik tedavisi
8. gün		Ekstübe
11. gün	Solunum yetmezliği	Entübe
13. gün	Işık, kornea, öğürme, okulosefalik refleksler yok, GKS 3	
15. gün	PRES lezyonlarında gerileme. Otoimmün/viral ensefalitle uyumlu lezyonlar	Geniş spektrumlu antibiyotik, antiviral tedavi, IVIG-GC
25. gün	Nörolojik düzelme yok	Trakeostomi-ev tipi ventilatör
45. gün	Progresif lezyonlar ve intraventriküler kanama	

	Gelişme	TFT
Yatışta	PRES le uyumlu	
2. gün	Akciğerde infiltrasyon, status epileptikus	sT3 3,15 pmol/L (3,8-6) sT4 15,8 pmol/L (7,86-14,8) TSH 2,25 mIU/L (0,34-5,6)
8. gün		
11. gün	Solunum yetmezliği	
13. gün	Işık, kornea, öğürme, okulo-sefalik refleksler yok, GKS 3	
15. gün	PRES lezyonlarında gerileme. Otoimmün/viral ensefalitle uyumlu lezyonlar	
25. gün	Nörolojik düzelme yok	
45. gün	Progresif lezyonlar ve intraventriküler kanama	sT3 2,49 pmol/L (3,8-6) sT4 5,23 pmol/L (7,86-14,8) TSH 0,23 mIU/L (0,34-5,6)

Hipotiroidi ?

Hasta ötiroid sendromu- Tiroid dışı hastalık



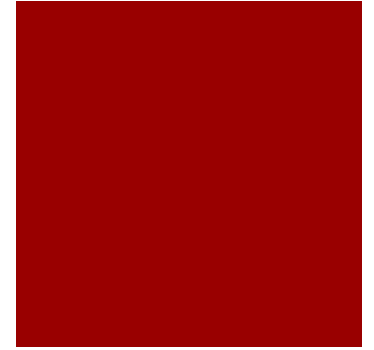
Hasta ötiroid sendromu- Tiroid dışı hastalık

Yatan hastaların % 15-20'si
YBÜ'deki hastaların % 50'sinde

- Bağlayıcı proteinlerde düşme-inhibisyon
 - TBG, TTR, albumin
- Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-a, INF-b)
- Deiyodinaz aktivitesinde değişiklik
- TRH/TSH salınımında değişiklik
- İlaç etkileri

**Tiroid hormon tedavisinin prognozu olumlu
etkilediğine ilişkin veri yoktur.**

Öneriler...



- Hastanede yatan yenidoğanlardan KH taraması için örnek gönderilirken ve sonuçlar değerlendirilirken
 - Klinik durum,
 - Kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastanede yatan, ciddi hastalığı olan hastalarda TFT ölçümü rutin incelemelerden değildir; **hipotiroidi şüphesi uyandıran bulgular** ışığında kullanılmalıdır.



PE MÜTLÜ TÜRKÜM DİYENİZ.
1933

BÜYÜK DAYANIZ. EN MEDENİ VE
EN MÜRETTİP MİLLET OLARAK
YAKLIĞIYIZI YÜKSELTMEKTEDİR.
1938

Daha ileriye  en iyiye