

malıdır. Tek taraflı dilatasyon durumunda ise, idrar akımının artması beklenerek 3. günden sonra yapılması uygun olur. Sistografi dışındaki diğer görüntüleme yöntemlerinin (böbrek sintigrafisi ve intravenöz pyelografi) yenidoğanın böbrek fonksiyonlarının özellikleri ve teknik nedenlerle ilk haftalar içinde yorumlanması güçtür. Bu incelemeler çok özel durumlar dışında 4. haftadan sonraya bırakılmalıdır.

Prenatal dönemde saptanan hafif ve orta dereceli tek veya çift taraflı dilatasyon bulgusunun doğumdan sonra kaybolması sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu, "fizyolojik" olabileceği gibi, vesikoureteral reflüye bağlı bir dilatasyon görüntüsüne de işaret edebilir. Böyle yenidoğanlarda sistografi ile reflü araştırılmalıdır, intrauterin "üropati" tanısı konulmuş hastaların prenatal dönemde olduğu gibi postnatal yaşamlarında da deneyimli uzmanlar tarafından izlenmeleri ve cerrahi girişim endikasyonunun multidisipliner olarak konulması uygun olur.

PREMATURE BEBEKLERDE IZLEM VE BEKLENEN SORUNLAR

Nilgün KÜLTÜRSAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Neonatoloji B.D., İZMİR

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerle ve özellikle mekanik ventilasyon yöntemlerinin yaygınlaşması ve surfaktan uygulamaları ile giderek daha çok sayıda ve daha küçük prematüre bebekler yaşabilmektedir.

Surfaktan uygulaması RDS'den koanma veya RDS gelişmiş bebekle kurtarma amaçlı olarak kullanılabilir. Antenatal steroid uygulaması egzojen surfaktanın etkinliğini arttırmakta, RDS sıklığını ve ağırlığını azaltmaktadır. Ülkemizde de 1995 yılından itibaren surfaktan uygulamaları başlatılmış ve 1997 yılında multisant surfaktan çalışması ilk sonuçları VIII. Ulusal Neonatoloji Kongresinde tartışılmıştır. 750-2000 gram arası RDS'li bebeklerde protokol dahilinde tedavi amaçlı kullanılan surfaktan ile mortalite %331 olarak saptanmıştır. Prematüre mortalitesinin en önemli nedeni olan RDS'nin tedavi şansının artması ile diğer önemli prematürite sorunları ve izlem sonuçları önem kazanmıştır.

Prematüre prognozunu kötüleştiren IVH, PVL, NEK, ROP gibi önemli sorunların klinikte oluşmasının engellenmesi ve tedavisi için büyük gayretler sarfedilmekte, bebeklerin uzun dönem izlem programları oluşturulmaktadır. Artık major nörolojik sorunlar yanısıra davranış bozukluğu, okul başarısızlığı gibi minor bulguların da önem taşıdığı bilinmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerde uzun dönem prognozun iyileştirilmesi için teknolojik iyileştirmeler yanısıra tedavinin bireye özgü planlanması, mekanik ventilasyon ve invaziv girişimlerden olabildiğince kaçınılması, aile-bebek beraberliğine en erken zamanda sağlanması, emzirmenin teşviki, anne eğitimi, bebeğin uyku düzeninin korunması, gürültü ve ışığın azaltılıp daha az stresli bir ortam yaratılması gibi "soft care" teknikler önem kazanmaktadır. Artık prematüre bakımında en önemli gereksinimlerin korunma, sıcaklık, beslenme, sevgi ve dikkat olduğu bilinmekte ve yoğun bakım üniteleri de buna uygun olarak yeniden yapılanmaktadır. Taburcu ertesi bebeğin büyüme gelişmesi, beslenmesi, aşılama, işitme, görme ve nörolojik izlemi özenle yapılmaktadır. Sorunların erken tanı ve tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Artık dünyada ve ülkemizde Neonatoloji Bilimi bebeklere sadece yaşam şansı vermek değil kaliteli bir yaşam sağlamak amacı ile gelişmesini sürdürmektedir.

PRETERM BEBEKTE TİROİD DİSFONKSİYONLARI

Saadet ARSAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fetal tiroid hormonogezisi:

Tiroid hormonları gebeliğin 10. haftasından itibaren fetal tiroid dokusunda saptanabilir. Fetal dolaşımdaki I fetal tiroid bezinin folliküler hücreleri tarafından alınır ve bir seri enzimatik reaksiyon aracılığıyla tirozinle birleştirilerek aktif tiroid hormonları olan triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sentezlenir. Hemen hemen aynı gebelik haftasında tirotropin (TSH) ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) fetal dolaşımdan izole edilebilir. Hormon ve protein düzeyleri gebeliğin ortasına dek düşük seyreder. Bu dönemden itibaren T3 ve T4 düzeyleri terme kadar sürekli artarken, serbest T4 (sT4) ve TBG düzeyleri 34. haftaya kadar artar, sonra sabit kalır (1,2). Fetal tiroid hormonu düzeyleri yalnız fetal tiroid bezinin otonom işlevi ile sağlanmaz. Gebeliğin ilk yarısında fetus dolaşımdaki tiroid hormonlarının çok büyük bir kısmı maternal kaynağıdır. Fetal tiroid bezindeki hormon

yapımının arttığı gebelik ortasından itibaren fetal hormon düzeylerinde fetusun payı giderek artmakla birlikte, termde kadar maternal T4 transferinin katkısı %20-%50 oranında devam eder (2,3,4). Maternal katkı oranı fetal tiroid bezinin hormon sentez yeteneğiyle ters orantılıdır. Ötiroid fetus söz konusu olduğunda maternal T3 ve T4 plasentada iç halka deiodinasyonu ile inaktif deiodinize formları (rT3 ve T2) dönüştürülürken, fetal tiroid disge-nezisi veya fetal dishormonogenez varlığında materno-fetal T4 transfer oranı artar ve fetal hipotiroidi durumu engellenir (1).

Perinatal tiroid hormon üretiminin kontrolü:

Fetal serum TSH konsantrasyonu 10-18 haftalarda düşük değerlerdedir. Gebeliğin ortasından itibaren yükselmeye başlar ve termde pik değerine ulaşır. Fetal TSH düzeyleri fulterm yenidoğan ve erişkin düzeylerinden daha yüksek olup fetal tiroid bezinin tam olgunlaşması için gereklidir. Gebeliğin ikinci yarısındaki bu yüksek değerler hipofiz olgunlaşmasına karşın, TSH salınımının T4 negatif feedback kontrolünün yetersizliğine bağlıdır. TSH/T4 oranı gebelik ilerledikçe azalır. Bu giderek artan T4 negatif feedback kontrolünün bir yansımasıdır (4). Termde fetal pikine ulaşan TSH doğum sırasında olasılıkla bebeğin hızlı soğumasına yanıt olarak yaşamın ilk 30 dakikası içinde önemli bir artış daha gösterir ve ilk 2-3 gün içinde yine hızla azalır (1).

Fetus tüm gebelik boyunca hipotalamik durumdadır. Bu durum gebeliğin sonuna doğru azalır. Bu nedenle int-rauterin TSH salınımı ekstrapotalamik (olasılıkla plasental ve pankreatik) TRH kontrolü altındadır. Doğumda önemli bir TRH kaynağı olan plasenta devre dışı kalır.

Özetle; fetal tiroid hormon salınımı giderek artan hipotalamik TRH salınımı, tiroid folikül hücrelerinin artan TSH duyarlılığı ve hipofizin gebelik ilerledikçe gelişen T4 negatif feedback kontrolü arasındaki dengeye bağlıdır. Fetus gebeliğin ortasında hem primer (tiroidal) hem de tersiyer (hipotalamik) hipotiroidi durumundan, son haftalarda hafif tersiyer hipotiroidi durumuna geçer. Fulterm bebek yenidoğan döneminde olgun tiroid işlevlerine sahiptir (1,2).

Postpartum değişiklikler:

Postpartum erken neonatal dönemde tiroid hormonlarında görülen değişiklikler bebeğin gebelik yaşına bağlıdır. Fulterm yenidoğanlarda postpartum hızlı TSH artışına sekonder gelişen T3 ve T4 artışı hipertiroidi düzeylerine ulaşabilir ve bu düzeyler 1-2 hafta içinde yavaşça düşer. Preterm yenidoğanlarda ise fetal TSH pik değeri gebelik yaşına bağımlı olarak zaten daha düşükken postpartum hızlı artışı da fulterm düzeylerine ulaşamaz. Bu yetersiz artış T3 ve T4 düzeylerinde ancak birkaç gün süren hafif bir yükselmeye neden olur. Pretermelerde T3 ve T4 7. gün civarında en düşük düzeylerine iner. Bu durum gebelik haftası küçüldükçe daha da derinleşir ve 32 haftadan daha erken doğan pretermelerde T3 ve T4'ün normale dönmesi 6-8 hafta kadar alır (1,5).

Preterm hipotiroidizmi:

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) pretermelerde görülen düşük T4, sT4 ve T3, buna karşın normal veya düşük TSH düzeyleriyle karakterli, yaşamın ilk 6-8 haftasında gözlenen bir süreçtir. Tam olarak tanımlanması ilk kez 1981'de Uhrmann ve arkadaşlarına aittir ve o tarihten beri etyopatogenezi hakkında pek çok spekülasyon yapılmıştır (3,5,6). Genel olarak, bu süreç;

1. Gebelik yaşı azaldıkça artan hipotalamik duruma,
2. Tiroid bezinin TSH'ya olgunlaşmamış yanıtına,
3. Etkin olmayan I organifikasyonuna,
4. Olgunlaşmamış dış halka monodeiodinasyonuna bağlı yetersiz T3 oluşumuna bağlanmaktadır.

Genellikle tiroglobulin düzeyleri normal veya yüksektir. TBG düzeyleri gebelik yaşına bağlı olarak düşük olmasına karşın sT4 düzeyleri de düşüktür. TRH uyarısına TSH ve T4 yanıtları normaldir.

Preterm diğer tiroid disfonksiyonları:

ÇDDA pretermelerin, etyopatogenezi açısından "fizyolojik" olarak tanımlanan preterm hipotiroidizmi ile genellikle süperimpoze olan başka tiroid disfonksiyonları da vardır:

- a) Preterm gecikmiş TSH yanıtı primer hipotiroidizi: Tüm gestasyon yaşlarında görülme sıklığı 1/60000'dir. Ancak, tarama programlarına alınan yenidoğanların yalnız %0.86'sını ÇDDA preterm oluşturduğu halde bu programlarla "gecikmiş TSH yanıtı primer hipotiroidi" tanısı alan olguların %50'si ÇDDA pretermeldir. Bunun nedeni bu grupta hipotalamik-hipofizer aksın olgunlaşmamış olmasıdır (7).
- b) Preterm geçici/hafif primer hipotiroidizi: Endemik I eksikliği bölgelerinde I eksikliğine, gebeye iodlu madde kullanımı veya yenidoğanda yaygın topik uygulama söz konusu olduğunda ise I uptake'nin otoregülasyonundaki immatürite nedeniyle oluşan I toksisitesine bağlı olarak gelişir.
- c) Geçici hipertirotropinemi: Ötiroid duruma karşın TSH yüksekliği söz konusudur. Tiroid bezinin TSH'ya yanı-

tının ve/veya hipofizer TSH saliniminin negatif feedback kontrolünün olgunlaşmaması sorumludur. Ektopik tiroid veya tiroid hormon direnci sendromu söz konusu değilse olay 9-12 ay ile sınırlıdır.

d) Preterm düşük T3 sendromu: T4'ün dış halka monodeiodinazasyonundaki immatüriteye bağlıdır. 1-2 ay kadar sürebilir. T4 düşük veya normal, T3 ve TSH düşüktür.

e) Hasta ötiroid sendrom: ÇDDA pretermelerin sıklıkla maruz kaldığı hipoksi, asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, infeksiyon ve malnütrisyon gibi durumlarda enerji harcamasını kısıtlamak amacıyla T4'ün iç halka monodeiodinazasyonunun tercih edilmesi nedeniyle T3 yerine inaktif iodoironin olan rT3 yapımının artırılmasıdır. T4, T3 ve TSH düşük, rT3 yüksektir (1,8,9).

Tiroid tarama programlarındaki genel ve pretermlere ait sorunlar:

Tüm tiroid tarama programları konjenital primer hipotiroidinin tanınmasına yöneliktir. Ülkemizde olduğu gibi yalnız TSH'nin, pekçok gelişmiş ülkede ise "primer T4 backup TSH yaklaşımı" T4'ün bakılıp düşüklüğü söz konusu olduğunda TSH'nin bakıldığı, filtre kağıdına kan emdirilmesiyle yapılan tarama testlerinin birçok kısıtlaması vardır. T4'ün düşük olup TSH'nin yükselmediği; gecikmiş TSH yanıtı primer hipotiroidi, geçici/hafif primer hipotiroidi, sekonder hipotiroidi ve düşük TBG sendromu olguları bu tarama programlarıyla tanı almayabilir. Bunları da tanıyabilmek için tarama testlerinin 2-6. haftalar arasında yinelenerek yüksek bulunmayan TSH'ya karşın T4 düşüklüğünün devam ettiği veya anlamlı olduğu olgularda izlemin derinleştirilerek sürdürülmesi, zaten 12:1 olan yanlış pozitiflik oranını tedavi gerektirmeyen ve oldukça sık görülen "düşük TBG sendromu" nedeniyle 435:1'e yükseltir (7).

Preterm yenidoğanlarda varolan tarama programlarıyla primer hipotiroidinin tanınması bazı güçlükler gösterir. Fizyolojik bir süreç olarak kabul edilen hipotiroidinemi nedeniyle T4 referans değerleri daha düşüktür. Geçici hipertirozinemi ve geçici hipotiroidiye yatkınlıkları nedeniyle tarama testlerinde TSH düzeylerinin yüksek bulunma oranı termde doğan bebeklere göre ÇDDA pretermelerde 8 kat, DDA pretermelerde 2 kat daha fazladır. Özellikle yoğun sorunların yaşandığı ilk haftada hasta ötiroid sendrom olasılığı yüksektir. Bu nedenlerle, preterm tarama programlarında bazı değişiklikler önerilmektedir. Öneriler preterm taramalarında T4 için gebelik yaşına uygun referans değerlerin gözönüne alınması ve ilk tarama ilk haftanın sonunda yapılmak üzere, tarama testlerinin 2. hafta ve 4-6. haftalar arasında yinelenmesi şeklindedir (10).

Preterm tiroid disfonksiyonlarında tedavi endikasyonları:

Primer hipotiroidi, gecikmiş TSH yanıtı primer hipotiroidi ve geçici hipotiroidi durumlarında mutlak tedavi endikasyonu varken, geçici hipertirozinemi, preterm düşük T3 sendromu ve hasta ötiroid sendromunda tedavi verilmemelidir.

Preterm geçici hipotiroidineminde tiroid hormon replasmanı konusu tartışmalıdır. Hormon replasmanı verilen ve verilmeyen gruplarda motor sinir iletim hızı, fizik-motor-mental gelişim (MDI) ve IQ skorları kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak kısa süreli izlem sonunda yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında fark bulunmazken, 5 ve 9 yıl gibi uzun süreli izlem sonucu yapılan karşılaştırmalarda hormon replasmanı verilmeyen pretermelerin mental gelişim indisleri (MDI) ve IQ skorlarında replasman verilen pretermlere göre anlamlı düşüklük saptanmıştır (2,11,12,13,14,15).

Etyopatogenez açısından fizyolojik bir süreç olarak tanımlanan preterm geçici hipotiroidinemi sonuçta serum ve doku düzeyinde T3 eksikliğine yol açmaktadır. Santral sinir sistemi gelişiminin henüz tamamlanmamış olduğu yaşamın bu erken döneminde beyin dokusu düzeyinde oluşan T3 eksikliğinin, zaten çeşitli diğer sorunlar nedeniyle nörolojik sekillere yatkın olan pretermelerin bu yöndeki morbiditesini arttıracığı kesin gibi görünmektedir.

Gerek geçici hipotiroidinemi, gerekse mutlak tiroid hormon replasmanı yapılması gereken gecikmiş TSH yanıtı primer hipotiroidi ve preterm geçici primer hipotiroidisi gibi tanıda güçlük yaratan durumların atlanmaması yaşamsal önem taşımaktadır. Geçici hipotiroidinemi eşliğinde olsun veya olmasın konjenital primer hipotiroidi tanıda güçlük yaratmaz ve pretermelerde görülme insidansı fultermlerdeki kadardır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne kabul edilen 33 ÇDDA preterm, akut ciddi sorunlarının ortadan kalktığı postnatal ortalama 14. günlerinden itibaren tiroid işlevleri açısından izlendiğinde; ilk incelemede hipotiroidinemi sıklığı %33 oranında saptandı (T4 <6.5 mikrogr/dl). Hipotiroidinematik olguların yaklaşık yarısında sT4 düşükken, diğerlerinde normal bulundu. Onüç hipotiroidinematik olgunun 6'sında TSH yüksekliği (>30 mIU/L) söz konusuydu. TSH düzeyi düşük bulunan 7 olgudan 2'sine yapılan TRH uyarı testine normal TSH yanıtı alındı. İlk aşamada tiroid hormon replasmanı gerektiren klinik durumlar arasında ayırıcı tanı yapmak olası olmadığından, TSH değerlerine bakılmaksızın hipotiroidinematik tüm olgulara 10 mik-rogr/kg/gün dozda L-T4 ile replasman tedavisi başlandı. TSH'nin baskılanmadığı ötiroid durum yaratan optimal L-T4 dozu bulunana dek haftalık, daha sonra aylık TSH ve tiroid hormon monitörizasyonu yapıldı. Olguların tü-

mü ortalama 12.5±6.6 ay süreyle izlendi ve tümünde izlem boyunca replasman dozu azaltılabildi. Altı olguda ilaç kesildi.

İzlem sonuçlarıyla değerlendirildiğinde; replasmanın 15. haftada kesilebildiği 2 ÇDDA pretermdeki klinik durumun geçici hipotiroidizmi, hormon replasmanının 12. ayda kesilebildiği diğer 3 olgudaki disfonksiyonunun geçici primer hipotiroidi olduğu söylenebilir. Tiroid hormon replasmanının henüz sürdürüldüğü 7 olgunun 6'sı 10-28 aydır izlenmekte olan olgulardır ve bu olguların, bir kısmında başlangıçta gecikmiş TSH yanıtının söz konusu olduğu konjenital primer hipotiroidi olma olasılıkları üzerinde durulabilir. Replasmanın sürdürüldüğü son olgudaki disfonksiyon konusunda yorum yapabilmek için izlem süresi çok kısadır (Arsan S, Atasay B, Ecevit A, Berberoğlu M, Öcal G, Ertogan F: Yayınlanmamış veriler).

Sunulan veriler preterm tiroid disfonksiyonlarında yaşanan tanısız güçlüğü yansıtmaktadır. Özellikle ÇDDA grubunda tiroid disfonksiyonuyla sonuçlanan klinik durumun ayırıcı tanısı, pekçok antitenin süperimpozisyonu nedeniyle ancak klinik izlem ve laboratuvar monitörizasyonla yapılabilir. Bu olgularda yaklaşımın en önemli yönü tedavi endikasyonu olan olguları diğerlerinden ayırdebilmektir.

KAYNAKLAR

1. Polk DH, Fisher DA: Thyroid disorders in Intensive Care of the Fetus and Neonate. Ed. Spitzer AR. Mosby Year Book Inc, 1996, pp: 958-970.
2. van Wassenaer AG, Kok JH, Endert E et al: Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks' gestational age does not increase plasma triiodothyronin concentrations. Acta Endocrinol 1993; 129: 139-146.
3. Vulsma T, Kok JH: Prematurity-associated and developmental abnormalities and neonatal thyroid function. N Engl J Med 1996;334:857-858.
4. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J et al: Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1704-1712.
5. Fisher DA: Editorial: The hypothyroxinemia of prematurity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1701-1702.
6. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ et al: Frequency of transient hypothyroxinemia in LBW infants: Potential pitfall for neonatal screening programmes. Arch Dis Child 1981;56:214-217.
7. Hunter MK, Handel SH, Sesser DE et al: Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated TSH screening concentrations: Results of the 20-year experience in Northwest Regional Newborn Screening Program. J Pediatr 1998; 132: 70-74.
8. Faase EM, Meacham LR, Novack CM et al: Decreased rT3 levels in neonates with central hypothyroidism. J Perinatol 1997; 17:15-17.
9. Chen JY: Thyroid function in healthy and sick neonates. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1994 54;51-56 (Abstract).
10. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, et al: Thyroid function in VLBW infants: Effect on neonatal hypothyroidism screening J pediatr 1996;128: 548-554.
11. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbasi V: Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in VLBW premature infants with hypothyroxinemia. Pediatrics 1984; 73:301-305.
12. Smit BJ, Kok JH, de Vries Ls et al: Motor nerve conduction velocity in very preterm infants in relation to L-Thyroxine supplementation. J Pediatr 1998; 132: 64-69.
13. Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R et al. Transient hypothyroxinemia associated with developmental delay in very preterm infants. Arch Dis Child 1992; 67: 944-947.
14. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH et al: The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or VLBW infants. Pediatr Res 1996; 39:142-145.
15. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, et al: The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N Eng J Med 1996; 334:821-827.

PERİNATAL MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe ECEVİT

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Yenidoğan Ünitesi

Perinatal dönem Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre 22. gebelik haftasından başlayarak, postnatal 1. haftanın sonuna kadar olan süreci kapsar. Antepartum, intrapartum ve erken neonatal dönemdeki izlemi içerir. Bu nedenle "Perinatal mortalite hızı" (PNMH), bir ülkede ana ve çocuk sağlığının düzeyini belirleyen en önemli göstergelerden biridir.

Yurdumuzda 52.6/1000 gibi yüksek oranda bulunan bebek ölüm hızının %56'sı (29.6/1000) yenidoğan döneminde gerçekleşmektedir. Yenidoğan döneminde de bebeklerin 1/3'ü ilk 24 saatte kaybedilmektedir. PNMH yurdumuz genelinde bilinmemektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri doğum ve ölüm kayıtlarının yetersiz olmasıdır. PNMH'nın bilinmesinin yanısıra mortalite nedenlerinin saptanması, ölümlerin önlenmesinin en önemli yollarından biridir. Bu amaçla fetal ve neonatal mortalite nedenlerine yönelik sınıflamalar yapılmıştır. Bunların arasında uygulaması kolay olan Wigglesworth sınıflaması 1980 yılından beri kullanılmaktadır. Bu sınıflama perinatal mortalite nedenlerini klinikopatolojik olarak irdeleyerek 5 gruba ayırmaktadır.

Sonuç olarak yurdumuz genelinde PNMH'nın belirlenmesi ve PNMH nedenlerinin saptanması için yapılacak çalış-