



Fetus ve yenidoğanda hipertiroidi: tanı ve tedavi yaklaşımları

Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment

Selim Kurtoğlu, Ahmet Özdemir

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Graves hastalığı bulunan annelerde fetal ve neonatal hipertiroidi oluşabilir. Gebeliğin 17-20. haftasından itibaren TSH reseptör uyarıcı antikorların fetusa geçmesi ve fetal TSH cevabının 20. haftadan sonra olgunlaşmasıyla birlikte fetal tirotoksikoz tablosu gözlenir. Gebelikte fetal taşikardi, guatr, kemik yaşının ilerlemesi gibi bulgularla tanıya gidilir ve annenin tedavisi uygun şekilde sürdürülür. Gebeliğin son aylarında antitiroid gereksinimi devam eden ve antikor düzeyi yüksek olan anne bebeklerinde yenidoğan hipertiroidi olasılığı yüksektir. Annenin aldığı antitiroid ilaçlar nedeniyle klinik tablo 7-17 gün gecikebilir. Yenidoğan hipertiroidi bulguları sepsis, konjenital ve viral enfeksiyonlarla karışabilir. Yazıda fetal yenidoğan hipertiroidi olgularında tanı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 1-9)

Anahtar Kelimeler: Fetal hipertiroidi, gebelik, Graves hastalığı, yenidoğan hipertiroidi

Abstract

Fetal and neonatal hyperthyroidism may occur in mothers with Graves' disease. Fetal thyrotoxicosis manifestation is observed with the transition of TSH receptor stimulating antibodies to the fetus from the 17th-20th weeks of pregnancy and with the fetal TSH receptors becoming responsive after 20 weeks. The diagnosis is confirmed by fetal tachycardia, goiter and bone age advancement in pregnancy and maternal treatment is conducted in accordance. The probability of neonatal hyperthyroidism is high in the babies of mothers that have ongoing antithyroid requirement and higher antibody levels in the last months of pregnancy. Clinical manifestation may be delayed by 7-17 days because of the antithyroid drugs taken by the mother. Neonatal hyperthyroidism symptoms can be confused with sepsis and congenital viral infections. Herein, the diagnosis and therapeutic approach are reviewed in cases of fetal neonatal hyperthyroidism. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 1-9)

Keywords: Fetal hyperthyroidism, Graves' disease, neonatal hyperthyroidism, pregnancy

Giriş

Annede Graves hastalığına bağlı fetal ve yenidoğan hipertiroidi, doğuştan hipotiroidi kadar sık görülmez. Ancak erken tanı konulmaz ve doğru tedavi yapılmazsa, gebe annede bir dizi sorunlara yol açmakta ve bebekte somatik ve gelişim sorunları oluşturmaktadır. Çocukluk çağı tirotoksikozlarının yaklaşık %1'i yenidoğan döneminde ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğunda maternal Graves hastalığı bulunur. Bunun yanında tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR) ya da GNAS geni aktive mutasyonlarında kalıcı non-otoimmün hipertiroidi tablosu oluşmaktadır (1).

Gebelikte Graves hastalığı: Gebelerde %0,1-0,4 oranında gözlenmektedir (2). Graves hastalığı gebelik öncesinde bulunabilir ya da gebelikte başlayabilir. Yıllar önce tiroi-

doktomi, radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış ya da anti-tiroid ilaçlarla kontrol altına alınmış hastalarda gebelikte tekrar antikor düzeyleri yükselmektedir (3). Tiroidektomi yapılan ya da antitiroid ilaç verilmiş olguların yaklaşık %20-30'unda ortalama 1,5 yıl içinde, radyoaktif iyot uygulanan hastaların ise %40'unda beş yıl içinde antikor düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (4). Olguların tiroksin kullanmakta olması gerçek tanıyı örttebilmektedir. Annede gebelikle ilişkili hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, tiroid krizi, enfeksiyonlar, venöz tromboz, pulmoner tromboembolizm, plasental ayrılma gözlenir ve belirti, bulguların bir kısmı gebelik sorunları zannedilir. Fetusta ise ölü doğum, düşük, erken doğum, intruterin büyüme geriliği, antiroid ilaçlara bağlı malformasyonlar, nötrope-ni, guatr, fetal hipertiroidizm görülür (2, 5, 6). Gebelikte Graves tanısı FT3, FT4, TSH ve TSHR antikorlarının ölçümü ile konulmaktadır. Amerikan Tiroid Birliği TSH dü-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Selim Kurtoğlu E-posta / E-mail: selimchief@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 06.06.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 05.10.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2513

zeyleri için ilk trimesterde 0,1-2,5, ikinci trimesterde 0,2-3,0, son trimesterde ise 0,3-3,0 mU/L sınırlarının dikkate alınmasını ve 0,1 mU/L altında saptanan TSH düzeyinde hipertiroidinin araştırılmasını önermektedir (7). Annede bakılan TSHR antikorları uyarıcı, bloke edici ya da etkisiz olabilir. Nadiren hastada bulunan uyarıcı antikorlar bloke edici türe dönebilir ya da tersi olabilir (8). Fetal TSH reseptörlerinin 20. haftadan itibaren cevap vermesi nedeniyle TSHR antikorlarının ölçülmesine 20-24 gebelik haftasında başlanır, uyarıcı antikorların normalin 3-5 katı yükselmesi fetal hipertiroidi riskini gösterir (7).

Tedavi yaklaşımları: Gebelik tirotoksikozunun kontrolünde propiltiurasil (PTU) ve metimazolün etkileri benzerdir. Her iki ilaç grubu tiroid bezinde iyotun kullanılmasını engelleyerek hormon sentezini azaltırlar, ayrıca immünosupresif etkileri ile TSHR antikor yapımını da baskırlar. Propiltiurasilin ayrıca periferel T4-T3 dönüşümünü azaltması ikinci bir avantajdır. Methimazolün birinci trimesterde kullanıldığı zaman bir dizi malformasyon oluşturması nedeniyle başlangıçta propiltiurasil tercih edilmektedir. Gereken olgularda beta-blokerler kullanılabilir (2, 9).

Antitiroid ilaçların fetal yan etkileri: Gebelikte kullanılan antitiroid ilaçların yan etkilerinin önemli kısmı teratojenitedir. İlk trimesterde metimazole bağlı embriyopati 2-4/100 bebekte oluşur ve aplazia kutis, yarı damak-dudak, Down sendromu, koanal atrezi, trakeo-özafagal fistül, hiatus hernisi, trakeomalazi, hipertrofik pilor stenozu, hipoteli, ateli, omfolasel, omfalomezenterik duktus anomalileri, iştme kaybı, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus, pulmoner darlık, imperfore anus, hipospadias, anensefali, polidaktili, küçük kulak, geniş dağınık kaşlar ve geniş burun kökü gibi farklı yüz yapısı gözlenmektedir (9). Metimazole bağlı iki taraflı renal agenezi olgusu yayınlanmıştır (10). Ayrıca antitiroid ilaçlardan bağımsız annenin hipertiroidik olmasına bağlanan obstruktif uropati olasılığının beş kat arttığı bildirilmektedir (11). Benzer şekilde hipertiroidik anne bebeklerinde gelişimsel kalça displazinin daha sık olduğu gözlenmiştir (12). Bazı malformasyonlar her iki ilaçta da görülmekle birlikte, PTU'a bağlı preauriküler fistül, kist ve hidronefroz olabileceği bildirilmiştir (13). Beta-bloker ile intrauterin büyüme etkilenir, yenidoğanda bradikardi ve hipoglisemiye yol açabilir (2).

Fetal hipertiroidi: Graves tablosu gösteren annelerde oluşan ve düzeyleri yükselen TSHR uyarıcı antikorları immungobulin-G yapısında olduğu için plasentayı aşarak fetal hipertiroidi tablosuna yol açarlar. Gebeliğin 17-22. haftalarında anne düzeyinin %10'u, 28-32. haf-

talarda %50'si fetusa geçmekte, sonra giderek artarak zamanında doğmuş bebekte anne düzeyini aşmaktadır (14). Antikor düzeyinin artması ve fetal TSH reseptörlerinin cevap verebilir hale gelmesiyle birlikte klinik tablonun 21. haftadan itibaren başlayabileceği ileri sürülmekle birlikte, fetal hipertiroidi tablosu genellikle 26-28. haftalarda belirginleşmektedir (5). Her iki cinsiyet eşit etkilenmektedir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra tedavi edilmeyen anne fetuslarında kendiliğinden düşük, fetal ölüm ve intrauterin büyüme duraklaması gözlenir. Büyüme sorunu hem hipertiroidi hem de preeklampsiye bağlıdır. Fetusta taşikardi (kalp atımı>160/dak), kalp yetersizliği, hidrops, kemik yaşında hızlanma, kraniosinostoz ve mikrosefali diğer bulgulardır (15).

Olguların izleminde fetal taşikardi (>160/dak), kemik yaşında ilerleme, Doppler ultrasonla guatr oluşumu ve santral kanlanma artışı önemlidir. Guatr hipertiroidiye ya da anneye verilen antiroid ilaç dozuna bağlı olabilir. Hipotiroidi varsa kalp atım hızı 100/dak altında saptanır. Guatr tanımı için Ranzini ve ark. (16) hazırladığı fetal boyun çevresinin 95. persantili geçmesi dikkate alınmalıdır. Guatr büyükse boyunda hiperekstansiyon ve polihidroamnioza yol açabilir. Kanlanma merkezde daha yoğunsa hipertiroidi, periferde ise hipotiroidi olasılığı yüksektir (17). Fetal kemik yaşı diz epifiz çekirdekleri ile yorumlanır. Distal femur epifizi 32 hafta civarında nokta gibi belirlemektedir. Distal femur epifizinin 31. gebelik haftasından önce ortaya çıkması ileri kemik yaşını, 33 haftadan sonra henüz oluşmaması kemik yaşını geriliği olarak yorumlanır (Resim 1) (18).



Resim 1. 31-32 gebelik haftasında küçük distal femur epifiz çekirdeği (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı arşivinden)

Anne ve fetal kan örneklerinden TSHR antikor düzeyi çalışılır. Tanı konulduktan sonra anneye antitiroid tedavi başlanır ve genellikle 14 gün içinde kontrol altına alınır. Antiroid ilaçlar düşük dozda ve fetal kalp atımını 140/dak tutacak şekilde verilmelidir. Gebelerde metimazol kullanımı ile bir dizi malformasyon olduğu göz önüne alınarak ilk trimesterde propiltiurasil tercih edilmelidir (19). Ağır olgularda beta-blokerler kullanılabilir. Ancak intrauterin büyüme geriliği, doğum eyleminin uzaması, neonatal bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, uzamış sarılık gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Gebelikte radyoaktif iyot tedavisi yapılmaz, çok özel durumlarda tiroidektomi yapılabilir. Annelere iyot verilmesi neonatal guatr ve hipotiroidiye yol açmaktadır (2).

Neonatal Graves hastalığı: Gebelikte Graves hastalığı sıklığı %0,1-0,2 civarında iken, hasta annelerin sadece %1'inde sorun oluşmaktadır (2, 3). Ancak klinik yansımaları olmayan biyokimyasal hipertiroid eklendiğinde sıklık %2-10 düzeyine yükselmektedir (3). Otuz altısı antitiroid tedavisi alan ve 71'i remisyonunda olan 108 Graves'li anne bebeğinin %8'inde yenidoğan hipertiroidi saptanmış, ancak ağır klinik %5 bebekte gözlenmiştir (20). Mortimer ve ark. (21) 44'ü aktif durumda olan 48 Graves hastası anneden doğan bebeklerde hipertiroidi tablosunu %8 bulmuştur. Mitsuda ve ark. (22) ise 230 Graves hastası gebeyi izlemiş, %5,6 klinik ve biokimyasal hipertiroidi, %10,7 geçici hipotiroidi saptamışlardır. Başka bir çalışmada 86 Graves'li anne bebeği izlenmiş, %4 belirgin hipertiroidi saptanırken, beşinci günde %92,9 bebekte subklinik form olarak FT4 95. persantil üzerinde bulunmuştur. Subklinik formda olan bebeklerde 15. gün FT4 düzeyleri normale dönerken, TSH supresyonu üç ay daha devam etmiştir (23).

Patogenez: Annede oluşan TSHR uyarıcı antikorların plasentayı aşarak fetal ve yenidoğan hipertiroidiye yol açtığı bilinmektedir (23). Ayrıca tedavi edilmeyen annelerden geçen tiroid hormonları da benzer tablo oluşturabilir. Gebeliğin sonuna doğru antikorlar azalır, ancak yüksek düzeyde kalan olgularda fetal tirotoksikoz ağırlaşır ve yenidoğan tirotoksikoz olasılığı yükselir. Annelerde oluşan TSHR antikor bazen uyarıcı bazen de engelleyici olabilir. Hangi tür antikor varsa klinik hipo ya da hipertiroidi şeklinde olabilir. Fetal yaşamda TSHR uyarıcı veya engelleyici antikorlar dengede ise yenidoğan başlangıçta ötiroid olabilir. Engelleyici antikorların yarı ömrü ortalama 12 gün olduğu için geç dönemde serumda kalan uyarıcı antikora bağlı olarak geç yenidoğan hipertiroidisi ortaya çıkabilir (24). Bu tablo en

erken üç haftada görülse de genellikle postnatal 6-8 haftalıkta ortaya çıkmaktadır (15, 19).

Klinik tablo: Yenidoğanda tirotoksikoz tablosunun ortaya çıkışı annenin kullandığı antitiroid ilaçlara ya da engelleyici antikor düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tedavisiz anne bebeklerinde doğumdan hemen sonra başlayabilir. Bebekte annenin aldığı ilaçlardan propiltiurasil 12-24, metimazol ise 36-72 saat etkisini sürdürmektedir (25). Antitiroid ilaçlar ya da serumda bulunan TSHR engelleyici antikorlar nedeniyle klinik bulgu ve belirtiler 7-10 güne kadar gecikebilir (26). Başka bir çalışmada ise ilaç kullanmayan anne bebeklerinde klinik tablonun postnatal 1-3, diğerlerinde ise 7-17. günlerde ortaya çıktığı gözlenmiştir (27). Klinik tablo her zaman belirgin olmayabilir. Canlı bakışlar ve ekzoftalmi ilk dikkati çeken bulgu olabilir (Resim 2). Genel bulgu ve belirtiler, intrauterin büyüme geriliği, abartılmış Moro refleksi, diğer reflekslerde canlılık, kraniosinostoz, mikrosefali, frontal bossing, üçgen yüz, periorbital ödem, guatr, aşırı huzursuzluk, hiperaktivite, iritabilite, uyku bozukluğu, aşırı iştaha rağmen ağırlık kazanamama, cilt altı yağ dokusunda azalma, ishal kusma, ateş, terleme, takipne, aritmi, supraventriküler taşikardi, sistolik hipertansiyon, hipertansif ansefalopati, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, şilotoraks, kolestaz, AST, ALT, direkt bilirubin yüksekliği, hipoglisemi, trombositopeni, hiperviskozite, karaciğer dalak büyüklüğü, lenfadenopati, kalça displazisi, uzayan akrosiyanoz ve sialadenitdir (4, 18). Grafilerde timus büyük, kemik yaşı ileri bulunur. Guatr %50 olguda saptanır, hava yolu tıkanması yapacak kadar iri değildir. Göz kapağı retraksiyonu tirotoksikoz, ekzoftalmi ise



Resim 2. Hipertiroidik bebekte canlı bakış ve ekzoftalmus (Erciyes Üniversitesi Yenidoğan Bilim Dalı arşivinden)

otoimmün patolojiye bağlıdır. Maternal antikörlerin temizlenme süreciyle birlikte klinik tablo 3-16 haftada düzelmektedir (15). Graves'li bir annenin ikiz bebeklerinde başlangıçta biokimyasal hipotiroidi gözlenirken, daha sonra birinde hipertiroidi, diğerinde ise biyokimyasal hipotiroidi olabileceği bildirilmiştir (28).

Yenidoğan hipertiroidisi için öngörücü belirteçler: Maternal TSHR uyarıcı antikörlerin %350-500 (n<%125), TBII düzeyinin >%40-70 (n<%10-15) ölçülmesi yenidoğan tirotoksikoz olabileceğini gösterir (29). Postnatal 1-7. günlerde bebekte üst sınır değerinin üç katından fazla TSHR uyarıcı antikör saptanması yenidoğan hipertiroidisi için öngörücüdür (6).

Tanı: Gebelikte TSHR antikörleri yüksek, 3. trimesterde antitiroid tedavi gerektiren tirotoksikoz tablosu bulunan, önceki gebeliklerinde fetal-yenidoğan hipertiroidi gelişen, fetal guatr, taşikardi, intrauterin büyüme geriliği saptanan ya da ailevi TSHR aktive mutasyonu bulunan olgularda yenidoğan hipertiroidi tablosu değerlendirilmelidir. Olgularda başlangıçta FT3-FT4-TSH bakılmalı, ancak annenin antitiroid ilaç kullanması durumunda testler 3-7 gün sonra tekrarlanmalı ve yenidoğan dönemi normal değerlerine göre yorumlanmalıdır. Üçüncü trimesterde yüksek TSHR antikörü saptanan olgularda, kord kanı antikör düzeyi %73 bebekte yüksek saptanmıştır (30). Kord kanı TSHR antikörü öngörücü iken kord kanı FT4 düzeylerinin öngörücülüğünün düşük olduğu bildirilmektedir (19, 22).

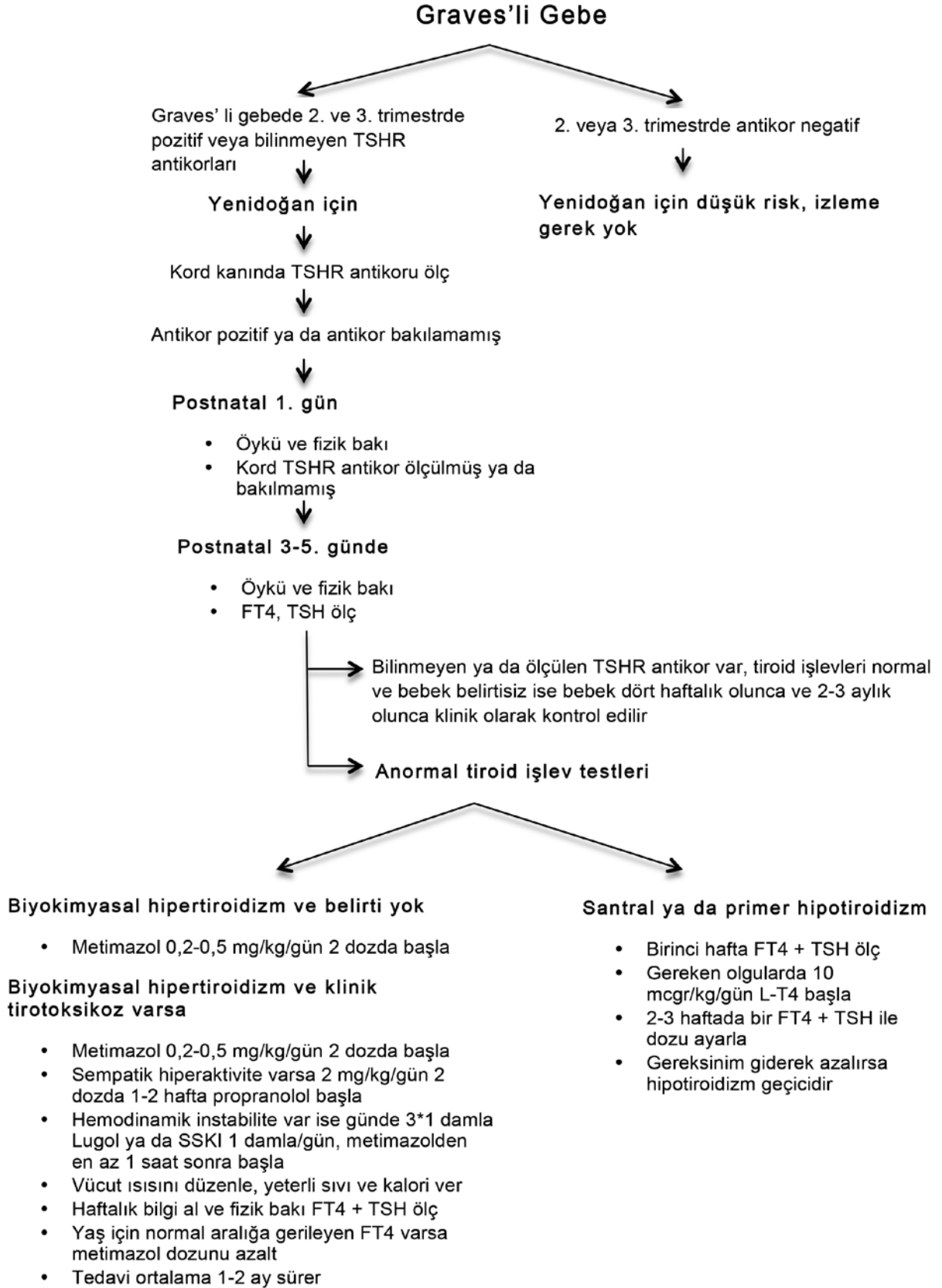
Ayrırcı tanı: Hipertiroidi, konjenital viral enfeksiyon, yenidoğan sepsisi, doğuştan kalp hastalıkları ve taşiaritmi ile karışabilmektedir. Narkotik kesilme sendromlu bebeklerin tremor, terleme, hapşırma, canlı refleksler ve ateş tablosu hipertiroidi şüphesi uyandırabilir (31). Geç başlayan hipertiroidi olgularına infantil kolik tanısı konulabilir. Belirgin gözler hipertiroidi dışında bir dizi sendromda gözlenebilir, ancak bu olgularda hipertiroidi kliniği bulunmaz.

Tedavi: Geçici bir sorun gibi algılansa da akut olarak kalp yetersizliği, uzun dönemde ise kraniosinosis, mikrosefali, zeka geriliği gibi sorunlar nedeniyle erken ve uygun tedavi önem taşımaktadır. Tedavinin temeli antitiroid ilaç uygulanmasıdır. Antitiroid ilaçlar tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. Propiltiurasil tiroid hormon sentezini ve periferik T4-T3 dönüşümünü engellemektedir ve 5-10 mg/kg/gün ağızdan üç dozda verilir. Metimazol ise klinik tablonun ağırlığına göre 0,2-0,5 mg/kg/gün iki dozda

kullanılır (32). Propiltiurasilin "hepatotoksik" etkileri nedeniyle metimazol kullanılması önerilmektedir. Metimazol kullanımı ile geçici lökopeni, karaciğer enzimlerinde artış, cilt döküntüsü izlenebilir. Nadiren daha ağır agranulositoz, hepatotoksisite, vaskülit ve Stevens-Johnson sendromu gözlenebilir (33). Baskılayıcı etki 1-2 hafta içinde sağlanmaktadır. Preterm bebeklerde ilaçlara yüksek duyarlılık ve yetersiz depo nedeniyle hormon düzeylerinde düşme daha hızlı olabilir (9). Ağır olgularda daha önce sentezlenmiş tiroid hormonlarının dolaşıma geçmesini engellemek amacıyla satüre potasyum iyodit solusyonu (SSKI) 1 damla/gün ya da Lugol solusyonu 1-3 damla/gün tedaviye eklenir. Ancak iyot kaçış fenomeni ya da etkisinin bir süre sonra kaybolması nedeniyle uzun süre kullanılmamalıdır. Lugol ve SSKI, metimazol dozundan en az 1 saat sonra verilmelidir. Bunun gerekçesi tiroid bezinin iyotu alarak yeni hormon sentezinde kullanmasını engellemektir (31). Sodyum iopanoat (iopanoik asit) üç günde bir 500 mg oral ya da glukokortikoidler (prednizolon 2 mgr/kg/gün 1-2 dozda) tiroid hormon üretimini ve periferik T4-T3 dönüşümünü engellemek amacıyla ağır olgularda verilebilir (32). Beta-bloker propranolol 2 mg/kg/gün dozunda kalp hızını düşürmek ve periferik T4-T3 dönüşümünü azaltmak amacı ile kullanılır (5, 19, 32).

Olgularda baskı ve yerine koy tedavi protokolü de uygulanabilir (9). Bu yöntemde antitiroid ilaç sabit dozla verilir, FT4 düzeyi hipotiroidi aralığına indiğinde tiroksin eklenir. İzlem başlangıçta haftada bir yapılır. FT3 ve FT4 düzeyi yaş için normal aralığın alt yarısına düşüncü antitiroid ilaç dozu azaltılır ve rölaps riskini azaltmak için TSHR antikörü negatif olunca kesilir. Tiroid stimulan hormon düzeyi ötiroidi sağlandıktan sonra bir süre baskılı kalabilmektedir. Çok ağır olgularda IVIG tedavisi önerilebilir. Nitekim sekiz günlük ağır tirotoksikozlu bebekte 1. ve 4. günlerde 1 g IVIG verilince tiroid hormon düzeylerinde beş gün içinde hızlı düzelmeye gözlenmiştir (34). Başka bir tedavi yöntemi ise kan değişimi ve peşinden Lugol kullanılmasıdır (35). Kan değişimi ile tiroksin düzeyi %50 azalmaktadır. Anneden geçen antikörlerin yarı ömrü yaklaşık 12 gündür. Tedaviye TSHR antikörleri pozitif olduğu sürece devam edilir, tedavi süreci 3-12 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 1-2 aydır. Bazı olgularda tedavi Şekil 1'de özetlenmiştir (32).

Seyir: Seyir fetal-yenidoğan sürecinin süresine ve klinik tablonun ağırlığına bağlıdır. Bir çalışmada 7-8 yaşlarında normal ya da Graves'li anne bebeklerinin tiroid volümü, tiroid işlevleri, somatik ve psikomotor gelişimleri farksız bulunmuştur (36). Bazı olgularda gözlenen



Şekil 1. Graves' li anne bebeklerinde postnatal izlem algoritması
Daniëlle C.M. van der Kaay'ın izniyle
TSHR: Tiroid stimulan hormon reseptörü

nöropsikiyatrik sekelin hastalıktan çok prematüriteye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Emzirme: Emziren annelerde teorik olarak metimazolun tercih edilmesi önerilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Endokrin Birliği üst doz olarak PTU için 300 mg, metimazol için 20 mg/gün olarak önermektedir (7). İlaçların fraksiyone olarak emzirmeden hemen sonra ya da ideal olarak diğer emzirmeden 3-4 saat önce verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Diğer bir önemli nokta ise, anne sütü yoluyla TSHR antikorlarının (dolaşım ömrü iki ay) bebeğe geçerek anne ötiroid olsa bile tedavi gerektirecek kadar yenidoğan hipertiroidi yapabileceğidir (37).

Diğer yenidoğan tirotoksikoz nedenleri

- 1. Yüksek doz tiroksin kullanımı:** Doğuştan hipotiroidi tedavisinde hastalığın derecesine göre uygun doz tiroksin tedavisi başlanır ve 1-2 hafta sonra FT4-TSH kontrol edilir. Serum FT4 düzeyi normal aralığın üst yarısında tutulur, TSH ise normal sınırlarda tutulmalıdır. Bebeğe TSH<0,05 mU/L ise doz yüksektir (38). Doz yüksekliğinde aşırı iştah, ağırlık almama, huzursuzluk, uykusuzluk, terleme, sık dışkı yapma, taşikardi saptanır. Doğru izlem yapılmazsa kransiosinotiz gelişebilir.
- 2. İyotla oluşan hipertiroidizm:** Gebelikte ve yenidoğanda iyot yüklenmesi genellikle hipotiroidi oluşturmaktadır (39). Buna karşılık nadiren hipertiroidiye de yol açabilir. Yirmi iki günlük bir olguda iyotlu antiseptikle yapılan mediastinal lavaj sonrası ortaya çıkan ve yaklaşık bir ayda toparlanan tirotoksikoz olgusu bildirilmiştir (40).
- 3. Otozomal dominant non-otoimmün hipertiroidizm:** İlk olarak 1994 yılında tanımlanmış olup TSH reseptör geninde aktive mutasyon sonucu oluşmaktadır (41). En az iki jenerasyonda değişik yaşlarda ortaya çıkan toksik tiroid hiperplazisi, tiroid antikorlarının olmaması, oftalmopati-dermopati görülmemesi ve otozomal baskın geçiş bu hastalığı düşündürmektedir (42). Ayrıca sporadik germline mutasyonlara da bağlı olabilir. Kesin bir kural olmamakla birlikte, genellikle kalıtsal TSHR aktive mutasyonlarında geç başlangıçlı ve hafif hipertiroidi tablosu gözlenirken, sporadik olanlarda ise yenidoğan ağır tirotoksikoz tablosu gözlenir (42). Aynı mutasyonu gösteren kişilerin farklı klinik göstermesi çevresel etkenlerin ve genetik-epigenetik mekanizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir.
- 4. Mc Cune Albright sendromu:** Mc Cune Albright sendromunda G proteinlerin alfa-subunitini kodlayan GNAS geninde aktive edici mutasyon vardır ve olgularda endokrin bezlerde hiperfonksiyon gözlenmektedir (1). Yenidoğan döneminde Cushing sendromu ile birlikte hipertiroidi olgusu yayınlanmıştır (44). Olguda polioyotik fibröz displazi ve hiperpigmentasyon ile tanıya gidilmiş, antitiroid tedaviye rağmen dört aylıkta kalp yetersizliğinden kaybedilmiştir. Postmortem olarak over kistleri, tiroid ve adrenal bezde multinodüler hiperplazi saptanmıştır (45).
- 5. Tiroid Reseptör Beta Gen Mutasyonu (M313T):** Yenidoğan döneminde ağırlık artışı göstermeyen bir bebekte FT4 yüksek, TSH'nın normal bulununca tirotoksikoz tedavisi için propiltiurasil başlanıldığı ve 27 gün sonra FT4 normal düzeye inerken TSH yükseldiği bildirilmiştir. Bu bebeğin annesinde tirotoksikoz ve ikincil infertilite nedeniyle yapılan incelemelerde tiroid reseptör beta gen mutasyonu (M313T) saptanmıştır (46). Böyle olguların yenidoğan döneminde tirotoksikoz tablosu gösterebileceği akılda tutulmalıdır.
- 6. Biotin kullanımı:** Biotin tedavisi verilen bebeklerde, interferans nedeniyle FT3 ve FT4 yüksek, TSH ise baskılı ölçülmektedir. Bu duruma biyokimyasal yenidoğan hipertiroidi adı verilir, hastalarda klinik tablo yoktur (47).

Maternal graves ve fetal-yenidoğan hipotiroidizm: An-nede TSHR antikorlarının engelleyici tipte olması ve engelleyici tipe dönmesi ya da anneye yüksek doz antitiroid ilaç verilmesi ile fetal hipotiroidi ortaya çıkabilir. Graves hastalığı bulunan anne bebeklerinde rastlanan diğer sorunlar ise geçici santral hipotiroidi, primer hipotiroidi ve izole hipertirotropinemidir. (28, 30, 48-50). Bu durum postnatal erken dönemde gözlenebilir, kısa

sürelili hipertiroidi ya da ötiroidi tablosunun peşinden ortaya çıkabilir ya da hipotiroidi tablosu hipertiroidi aşamasına geçmeden önce görülebilir (8, 30). Maternal antitroid ilaç kullanan bebeklerin kord kanında %14-21 TSH yüksekliği ve %6-7 FT4 düşüklüğü saptanmıştır (48). Graves hastalığı bulunan annenin yetersiz tedavisinden dolayı gelişen fetal hipertiroidizm takiben bebekte yenidoğan santral hipotiroidizm ortaya çıkabilmektedir. Bu şekilde santral hipotiroidi saptanan 18 bebek incelendiğinde, 11 olguya T4 bazlı hipotiroidi taramasında 4-7. günlerde tanı konulduğu, bir bebekte hipotiroidi öncesi geçici hipertroidizm gözleendiği, diğer altı bebeğin ilk ayda santral hipotiroidi öncesi ötiroid olduğu bildirilmiştir (49). Maternal hipertroidizm nedeniyle fetusa ulaşan yüksek T4 düzeylerinin fetal hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının matürasyonunda ya da regülasyonunda sorun oluşturduğu veya tiroid reseptör antikorlarının pituitar bezde TSH reseptörlerine bağlanarak TSH üretiminde baskılanmaya yol açtığı düşünülmektedir (45, 46). Bebeklerin bazılarında ise hipertiroidi tablosu oluşmadan önce geçici primer hipotiroidi tablosu ortaya çıkabilir (48). Maternal antiroid ilaç kullanan bebeklerin kord kanında %14-21 TSH yüksekliği ve %6-7 FT4 düşüklüğü saptanmıştır (48). Diğer çalışmalarda ise geçici TSH yüksekliği %7,8, geçici birincil hipotiroidi ise %2-9 oranında gözlenmiştir (22). Birincil hipotiroidi nedeni bazen antiroid ilaç dozunun yüksek tutulmasına bağlı olabilir. Bazı olgularda ise ilaç dozundan bağımsız olarak TSHR uyarıcı antikorların blokan antikorlara dönüşümü ile birincil hipotiroidi oluşabileceği öne sürülmektedir (8).

Birincil hipotiroidi saptanan bebekler klinik olarak değerlendirilir ve L-T4 tedavisi başlanır. Olgular birkaç ay L-T4 tedavisi aldıktan sonra serum T4 düzeyleri normale döner ve TRH uyarısına normal yanıt alınır. Hipotiroidi tablosundan kurtulma 3-19 ayı bulabilir (32).

Sonuç olarak, maternal Graves hastalığı gebelik, fetüs, yenidoğan ve çocukluk dönemini etkiler. Tedavi yaklaşım annenin tiroid işlevlerini normalleştirmektir, bebek potansiyel risk etmenleri açısından erişkin endokrinoloji, perinatoloji, neonatoloji, çocuk endokrinoloji ve çocuk radyoloji bölümlerini içeren multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.K.; Tasarım - S.K., A.O.; Denetleme - S.K., A.O.; Kaynaklar - S.K., A.O.; Malzemeler - S.K., A.O.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.K., A.O.; Analiz ve/veya Yo-

rum - S.K., A.O.; Literatür Taraması - S.K., A.O.; Yazıyı Yazan - S.K.; Eleştirel İnceleme - S.K., A.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.K.; Design - S.K., A.O.; Supervision - S.K., A.O.; Funding - S.K., A.O.; Materials: S.K., A.O.; Data Collection and/or Processing - S.K., A.O.; Analysis and/or Interpretation - S.K., A.O.; Literature Review - S.K., A.O.; Writing - S.K.; Critical Review - S.K., A.O.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Lourenço R, Dias P, Gouveia R, Sousa AB, Oliveira G. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 189. [\[CrossRef\]](#)
2. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: S45-54. [\[CrossRef\]](#)
3. Smith CM, Gavranich J, Cotterill A, Rodda CP. Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* 2000; 320: 1260-1. [\[CrossRef\]](#)
4. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75. [\[CrossRef\]](#)
5. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65: 235-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125. [\[CrossRef\]](#)
8. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid* 2013; 23: 14-24. [\[CrossRef\]](#)
9. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: manage-

- ment guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646. [\[CrossRef\]](#)
10. Rodríguez-García R. [Bilateral renal agenesis (Potter's syndrome) in a girlborn to a hyperthyroid mother who received methimazole in early pregnancy]. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 587-9.
 11. Bánhidly F, Puhó EH, Czeizel AE. Possible association between hyperthyroidism in pregnant women and obstructive congenital abnormalities of urinary tract in their offspring--a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 305-12. [\[CrossRef\]](#)
 12. Ishikawa N. The relationship between neonatal developmental dysplasia of the hip and maternal hyperthyroidism. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 432-4. [\[CrossRef\]](#)
 13. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014; 24: 1533-40. [\[CrossRef\]](#)
 14. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9. [\[CrossRef\]](#)
 15. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9: 871-7. [\[CrossRef\]](#)
 16. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 613-7. [\[CrossRef\]](#)
 17. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 412-20. [\[CrossRef\]](#)
 18. Goldstein I, Lockwood C, Belanger K, Hobbins J. Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 127-30. [\[CrossRef\]](#)
 19. Smith C, Thomsett M, Choong C, Rodda C, McIntyre HD, Cotterill AM. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 371-6. [\[CrossRef\]](#)
 20. Tamaki H, Amino N, Aozasa M, et al. Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. *Am J Perinatol* 1988; 5: 152-8. [\[CrossRef\]](#)
 21. Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, Perry-Keene DA, Tan YM. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 141-52. [\[CrossRef\]](#)
 22. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 359-64.
 23. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014; 24: 1032-9. [\[CrossRef\]](#)
 24. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1036-40. [\[CrossRef\]](#)
 25. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 477-83. [\[CrossRef\]](#)
 26. Zakarija M, McKenzie JM, Munro DS. Immunoglobulin G inhibitor of thyroid-stimulating antibody is a cause of delay in the onset of neonatal Graves' disease. *J Clin Invest* 1983; 72: 1352-6. [\[CrossRef\]](#)
 27. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 547-53. [\[CrossRef\]](#)
 28. O'Connor MJ, Paget-Brown AO, Clarke WL. Premature twins of a mother with Graves' disease with discordant thyroid function: a case report. *J Perinatol* 2007; 27: 388-9. [\[CrossRef\]](#)
 29. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16-31. [\[CrossRef\]](#)
 30. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 855-62. [\[CrossRef\]](#)
 31. Markham LA, Stevens DL. A case report of neonatal thyrotoxicosis due to maternal autoimmune hyperthyroidism. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 272-82. [\[CrossRef\]](#)
 32. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics* 2016; 137(4). pii: e20151878. [\[CrossRef\]](#)
 33. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 176970. [\[CrossRef\]](#)
 34. Peter F, Kalmar A, Kuesera R, et al. Human immunoglobulin therapy in serious neonatal Graves' disease. Long term (9 years) follow up. *Horm Res* 2005; 64: 249-50.
 35. Wit JM, Gerards LJ, Vermeulen-Meiners C, Bruinse HW. Neonatal thyrotoxicosis treated with exchange transfusion and Lugol's iodine. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 317-9. [\[CrossRef\]](#)
 36. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, Benker G, Kotulla P, Reinwein D. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 311-6. [\[CrossRef\]](#)
 37. Törnhaage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 787-94. [\[CrossRef\]](#)
 38. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84. [\[CrossRef\]](#)
 39. Kurtoğlu S, Akin L, Akin MA, Çoban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 275-7. [\[CrossRef\]](#)
 40. Bryant WP, Zimmerman D. Iodine-induced hyperthyroidism in a newborn. *Pediatrics* 1995; 95: 434-6.

41. Duprez L, Parma J, Van Sande J, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 1994; 7: 396-401. [\[CrossRef\]](#)
42. Kopp P, Muirhead S, Jourdain N, Gu WX, Jameson JL, Rodd C. Congenital hyperthyroidism caused by a solitary toxic adenoma harboring a novel somatic mutation (serine281-->isoleucine) in the extracellular domain of the thyrotropin receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1634-9. [\[CrossRef\]](#)
43. Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 491-507. [\[CrossRef\]](#)
44. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 984-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993; 123: 509-18. [\[CrossRef\]](#)
46. Blair JC, Mohan U, Larcher VF, et al. Neonatal thyrotoxicosis and maternal infertility in thyroid hormone resistance due to a mutation in the TRbeta gene (M313T). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 405-9. [\[CrossRef\]](#)
47. Bulow Pedersen I, Laurberg P. Biochemical hyperthyroidism in a newborn baby by interaction from biotin intake. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 212-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3633-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5851-7. [\[CrossRef\]](#)
50. Higuchi R, Kumagai T, Kobayashi M, Minami T, Koyama H, Ishii Y. Short-term hyperthyroidism followed by transient pituitary hypothyroidism in a very low birth weight infant born to a mother with uncontrolled Graves' disease. *Pediatrics* 2001; 107: E57. [\[CrossRef\]](#)