

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE 2016-2021
YILLARI ARASINDA BAKIM ALAN BEBEKLERDE, ENDOKRİNOLOJİK
SORUNLARIN SIKLIK VE ÇEŞİTLİLİĞİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökay CANDAŞ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN

Çanakkale/2022

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE 2016-2021
YILLARI ARASINDA BAKIM ALAN BEBEKLERDE, ENDOKRİNOLOJİK
SORUNLARIN SIKLIK VE ÇEŞİTLİLİĞİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökay CANDAS

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN

Çanakkale/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları bulunan, bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocam Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Doğan'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım çalışma arkadaşlarıma,

Bu süreçte her zaman bana destek olan, özveride bulunan, sabır gösteren sevgili eşim Gökçe'ye, aileme ve arkadaşlarıma bana verdikleri moral ve çalışma gücünden dolayı sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Gökay CANDAŞ

ÖZET

AMAÇ: Yenidoğan dönemi, intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama geçiş dönemi olması nedeniyle benzersiz bir fizyolojiye sahiptir. Bu döneme ait endokrin sorunlar yenidoğan dönemine özel olabilmekte ve artan postnatal yaş ile değişmektedir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde karşılaşılan endokrin sorunların, sıklık ve çeşitliliğini saptamayı amaçladık.

YÖNTEM : Bu çalışmada Ocak 2016 ile Mart 2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde en az bir gün yatırılarak tedavi gören bebeklerin hasta dosyaları geriye dönük incelendi.

BULGULAR: Belirlenen 1815 hasta dosyasından kriterlere uyan 1804 hasta dosyası ayrıntılı incelendi. İncelenen hasta dosyalarının %15'inde (n:271) endokrinolojik bir sorun olduğu bulundu. En sık endokrinolojik sorunlar; tiroid bozuklukları (%5,3), kalsiyum metabolizma bozuklukları (%3,8), glukoz homeostaz bozuklukları (%3,7) ve magnezyum bozuklukları (% 1) idi. Diğer endokrin sorunlar tüm olguların % 1,3'ünde saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma, hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki Endokrinolojik hastalıkların sıklığı ve çeşitliliği hakkında yapılan ilk çalışmadır. Elde edilen veriler Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan bebeklerde endokrin patolojilerin önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Yenidoğan yoğun bakım, endokrinolojik sorunlar, risk faktörleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: The neonatal period has a unique physiology as it is the transition period from intrauterine life to extrauterine life. Endocrine problems of this period may be specific to the neonatal period and change with increasing postnatal age. In this study, we aimed to determine the frequency and variety of endocrine problems encountered in the neonatal intensive care unit.

METHODS: In this study, the patient files of infants who were hospitalized for at least one day in the Neonatal Intensive Care Unit of Çanakkale Onsekiz Mart University Health Research and Application Hospital between January 2016 and March 2021 were analyzed retrospectively.

RESULTS: The files of 1804 patients who met the criteria were analyzed in detail out of the 1815 patient files determined. An endocrinological problem was found in 15% (n:271) of the examined patient files. The most common endocrinological problems; thyroid disorders (5.3%), calcium metabolism disorders (3.8%), glucose homeostasis disorders (3.7%) and magnesium disorders (1%). Other endocrine problems were detected in 1.3% of all cases.

CONCLUSION: This is the first study on the frequency and diversity of Endocrinological diseases in the Neonatal Intensive Care Unit of our hospital. The data obtained reveal that endocrine pathologies are an important problem in infants hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit.

KEYWORDS: Neonatal intensive care, endocrinological problems, risk factors

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| KISALTIMA LİSTESİ | viii |
| TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1 Glukoz Homeostaz Bozuklukları | 2 |
| 2.1.1 Hipoglisemi..... | 2 |
| 2.1.2 Hiperglisemi..... | 4 |
| 2.2 Kalsiyum Metabolizma Bozuklukları | 5 |
| 2.2.1 Hipokalsemi..... | 5 |
| 2.2.2 Hiperkalsemi..... | 6 |
| 2.3 Neonatal Tiroid Bozuklukları..... | 6 |
| 2.3.1 Konjenital Hipotiroidi..... | 8 |
| 2.3.2 Prematüre Hipotiroidizmi..... | 8 |
| 2.3.3 Neonatal Hipertirotropinemi | 8 |
| 2.4 Kuşkulu Genitalya..... | 8 |
| 2.4.1 Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)..... | 9 |
| 2.4.2 5alfa-Redüktaz Eksikliği | 9 |
| 2.4.3 Androjen Duyarsızlığı | 9 |
| 2.4.4 Gerçek Hermafroditizm | 10 |
| 2.4.5 Gonadal Disgenezi | 10 |
| 2.4.6 Diğer Durumlar | 10 |
| 2.5 Prematüritenin Metabolik Kemik Hastalığı | 10 |
| 2.6 Hipofosfatemi ve Hiperfosfatemi | 11 |
| 2.7 Hipomagnezemi ve Hipermağnezemi | 11 |
| 2.8 Hipokalemi ve Hiperkalemi | 12 |
| 2.9 Diyabetes İnsipidus | 12 |
| 2.10 Uygunuz Anti Diüretik Hormon (ADH) Sendromu | 12 |
| 2.11 Adrenal Yetmezlik..... | 13 |

| | |
|---------------------------|----|
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 14 |
| 3.1 Etik Kurul Onayı..... | 14 |
| 3.2 Hasta Seçimi | 14 |
| 3.3 Veriler | 14 |
| 4.BULGULAR | 15 |
| 5.TARTIŞMA | 25 |
| 6.SONUÇLAR..... | 33 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 35 |



KISALTMA LİSTESİ

| | |
|--------------|------------------------------------|
| ACTH | Adrenokortikotropik Hormon |
| ADH | Anti Diüretik Hormon |
| ALP | Alkalen Fosfataz |
| C/S | Sezaryen |
| Dİ | Diyabetes İnsipitus |
| FGF23 | Fibroblast Growth Factor 23 |
| FISH | Fluorescence In Situ Hybridisation |
| GH | Gestasyonel Hafta |
| HTT | Hipertirotiropinemi |
| IUGR | İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı |
| KAH | Konjenital Adrenal Hiperplazi |
| LGA | Gebelik Yaşına Göre Büyüklük |
| MC2R | MelanoCortin 2 Receptor |
| NSV | Normal Spontan Vajinal |
| PED | Pediatric Endocrinology Derneği |
| PİT-1 | Growth Hormone Factor 1 |
| PTH | Parathormon |
| SGA | Gebelik Yaşına Göre Küçüklük |
| TRH | Tirotiropin Salgılatıcı Hormon |
| TSH | Tiroid Stimulan Hormon |

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. En sık saptanan endokrinolojik sorunların dağılımları | 15 |
| Şekil 2. Endokrinolojik sorun saptanan olguların cinsiyete göre dağılımları | 16 |
| Şekil 3. Olguların doğum Şekline göre dağılımları | 16 |
| Şekil 4. Geçici neonatal hipoglisemi nedenleri | 17 |
| Şekil 5. Erken neonatal hipokalsemi nedenleri | 19 |
| Tablo 1. Hiperkalsemili olguların klinik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar değerlerinin incelenmesi. .. | 20 |



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri; yenidoğan bebeklerde görülmesi muhtemel sorunlara doğru ve hızlı şekilde müdahale edebilmek, yaşama şanslarını arttırmak için kullanılan donanımlı ünitelerdir. Yenidoğanda endokrin bozukluklarının araştırılmasında son yıllarda kazanılan önemli miktarda bilgi vardır. Endokrin hastalığının kökenlerine ışık tutan genetik verilerin artması, bu bebeklerin tanısall değerlendirme ve yönetimini genişletti (1).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde endokrin bozukluklar yaygındır (2). Bu sorunlar genellikle erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya çok düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre küçüklük ile ilişkilidirler. Ayrıca, kritik derecede hasta veya stresli bebeklerde de sıklıkla görülürler. Karşılaşılan en yaygın durumlar tiroid bozuklukları, adrenal yetmezlik, kalsiyum bozuklukları (en yaygın olarak hipokalsemi) ve glukoz homeostaz bozukluklarıdır (hipoglisemi ve hiperglisemi) (2).

Bu çalışmadaki amaç; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi gören hastaları geriye dönük inceleyerek, hastaların klinik özellikleri ile endokrinolojik hastalıklarının sıklık ve çeşitliliğini saptamaktır. Elde edilen verilerin hekim ve yardımcı sağlık personelinin endokrin hastalıklar açısından bilgilerine ve farkındalıklarına katkı sunması beklenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

Yenidoğan dönemi, intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama geçiş dönemi olması nedeniyle benzersiz bir fizyolojiye sahiptir ve bu nedenle karmaşıktır. Maternal ve plasental hormonların etkisi ile yenidoğan dönemine ait endokrin sorunların tanımlanması zor olabilmektedir. Bu döneme ait endokrin sorunlar yenidoğan dönemine özel olabilmekte ve artan postnatal yaş ile değişmektedir. Burada en önemli sorun hormon seviyeleri için “normal” değerlerin tanımlanmasıdır.

2.1 Glukoz Homeostaz Bozuklukları

2.1.1 Hipoglisemi

Glikoz metabolizması, bazal enerji gereksinimlerinin %50'sinden fazlasını oluşturur. Beyin metabolizması için tercih edilen substrattır. Düşük glikoz alımı karşısında, glikojenoliz ve glukoneogenez şeklinde öglisemiye sürdürmek için mekanizmalar mevcuttur. Fetus, glikoz için yalnızca anne kaynaklarına güvenir. Doğumda; epinefrin, glukagon ve büyüme hormonu gibi karşı düzenleyici hormonların yüksek seviyeleri, insülinin baskılanmasına yardımcı olur. Ayrıca alanin amino asidinin kullanımı yoluyla, yüksek seviyelerde serbest yağ asitlerinde görüldüğü gibi lipoliz yoluyla veya keton cisim oluşumu yoluyla glikojenolizi ve glukoneogenezi kolaylaştırır. Hipoglisemi, bu ince ayarlanmış mekanizmaların bir işlev bozukluğudur (1).

Hipogliseminin tanımı, tek bir spesifik glikoz değeri hastada doğal olarak semptomatolojiyi göstermediği için değişir. Sağlıklı term yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 1 ila 2 saat içinde kan şekeri değerleri 30 mg/dL (1.67 mmol/L) kadar düşük olabilir, yerleşik beslenme döngüleri ile 48 ila 72 saat içinde yetişkinlere benzer değerlere yükselir. “Düşük” kan şekeri değerlerine sahip birçok bebek risk faktörü taşımaz ve klinik olarak asemptomatiktir (3).

Hipoglisemi semptomları nörojenik (adrenerjik) veya nöroglükopenik olarak kategorize edilir. Nörojenik belirti ve semptomlar, hipoglisemiye yanıt olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır ve nöroglükopenik belirti ve semptomlar, merkezi sinir sisteminin glukoz yoksunluğundan kaynaklanır. Nörojenik/adrenerjik belirti ve semptomlar, nöroglükopenik semptomlara kıyasla daha yüksek bir kan şekeri değerinde daha erken

ortaya çıkar. Bunlar terleme, solgunluk, sıcaklık dengesizliği, sinirlilik, açlık, titreme, taşikardi ve kusmayı içerir. Nöroglikopenik belirti ve semptomlar arasında apne, hipotoni, nöbet ve glikoz kaynağı oluşturulmadığında ölüme kadar ilerleyebilen koma yer alır (3).

Hipoglisemi riski yüksek olan ve izlenmesi gereken bebekler;

1. Hipoglisemi belirtileri olması
2. Gestasyonel yaşa göre büyük bebek (annede şeker hastalığı olmasa bile).
3. Perinatal stres:
 - (a) doğumda asfiksi/iskemi; Fetal distress nedeniyle sezaryen doğum;
 - (b) maternal preeklampsi/eklampsi veya hipertansiyon;
 - (c) intrauterin büyüme kısıtlaması (gestasyonel yaşa göre küçük bebek);
 - (d) mekonyum aspirasyon sendromu, eritroblastozis fetalis, polistemi, hipotermi.
4. Prematürite veya postmatürite.
5. Diyabetik annenin bebeği.
6. Genetik bir hipoglisemi formunun aile öyküsü.
7. Konjenital sendrom (örn. Beckwith Wiedemann Sendromu), anormal fiziksel özellikler (örn. orta hat yüz bozukluğu, mikrofalus) (4).

Nöroendokrin ve metabolik verileri kullanan Pediatrik Endokrin Derneği (PED), geçici neonatal hipoglisemi olarak adlandırılan yaşamın ilk 48 saatinde meydana gelen kısa hipoglisemi dönemini yeniden değerlendirdi. Bu dönem göreceli hiperinsülinizm, düşük keton seviyeleri, uygun olmayan glikojen muhafazası ve 55-65 mg/dL ortalama glikoz seviyeleri ile karakterizedir. Bu dönem ve bu veriler, insülin sekresyonunun baskılanması için plazma glukoz eşliğinin düşmesine neden olan, bilinen bir konjenital hiperinsülinizm formuna benzemektedir. 55-65 mg/dL aralığı, yetişkinlerin ve daha büyük çocukların nörojenik semptomlar gösterdiği seviyeye aynıdır (4).

Gestasyonel diyabetin hamile kadınların %2'sini etkilediği bildirilmiştir. İnsüline bağımlı diyabet insidansı 1000 hamile kadında yaklaşık 1'dir. Yetersiz veya geniş ölçüde değişken metabolik kontrole sahip annelerden doğan bebekler, onları hipoglisemiye yatkın hale getiren hiperinsülinemik bir duruma duyarlı olabilir. Bu yüksek insülin durumu, ihtiyaç duyulan normal karşı-düzenleyici mekanizmaları baskılayarak bu bebeklerde bol miktarda bulunan glikojen depolarının salınımını baskılar ve hipoglisemik periyodu uzatır. Genellikle, bulgular 1 ila 2 gün içinde düzelir. Hipogliseminin kalıcılığı daha fazla araştırmayı gerekli kılar (1).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve gestasyonel yaşına göre küçük bebekler (SGA), neonatal hipoglisemi için benzer riskler oluşturan yaygın durumlardır. IUGR fetüs, in utero çevresel veya genetik nedenlerden dolayı büyüme potansiyelini oluşturamaz. Doğumdaki SGA bebek, kullanılan tanıma bağlı olarak, gestasyonel yaşı için istatistiksel 3. veya 10. persentilin altında veya gestasyonel yaşı ortalamasının 2'den fazla standart sapma altında olarak tanımlanır. IUGR yaşayan birçok fetüs aslında doğumda SGA değildir ve birçok SGA bebeğin küçük olmaları için patolojik bir nedeni olmayabilir. Bununla birlikte, bu yenidoğan gruplarının her ikisi de glikojen ve glukoneogenez için yetersiz substrat kaynakları nedeniyle neonatal hipoglisemiye yatkın olabilir. Ayrıca hiperinsülinizm, büyüme hormonu veya kortizol eksikliği ve konjenital metabolizma hastalıkları gibi hipoglisemiye genetik yatkınlıkları da olabilir (3).

Daha önce nesidioblastozis ve neonatal dönemin konjenital hiperinsülinizmi olarak adlandırılan, kalıcı neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi, tedavi güçlüğü sunan nadir bir durumdur. Pankreatik β -hücreleri tarafından aşırı salgılanmasının neden olduğu sürekli yüksek dolaşımdaki insülin seviyeleri ve keton üretiminin yokluğu ile ilişkilidir. Kalıcı neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi, yaşamın ilk birkaç gününde veya daha sonra bebeklik döneminde ortaya çıkabilir (5).

2.1.2 Hiperglisemi

Yenidoğan hiperglisemisi, gestasyonel veya doğum sonrası yaştan bağımsız olarak, 125 mg/dL'den (6.9 mmol/L) yüksek bir kan glukoz konsantrasyonu veya 150 mg/dL'den (8,3 mmol/L) yüksek bir plazma veya serum glukoz konsantrasyonu olarak farklı şekillerde tanımlanmıştır. Bununla birlikte, tanımlayıcı değer kaynaklar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Deri altı iğne elektrotu kullanılarak sürekli glikoz izleme, hipergliseminin doğumdan sonraki ilk 3 ila 5 gün içinde daha yaygın olduğunu, ancak doğumdan sonraki 10 gün veya daha fazla bir süre boyunca bulunabileceğini gösterir. Akut hiperglisemi çoğu bebekte 2 ila 3 gün içinde düzelir. Yenidoğan hiperglisemisi doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (doğum ağırlığı 1.000 gr'ın altında olan bebeklerde, 1.000 ila 2.000 g arasında olanlardan 18 kat daha yaygın) ve en çok erken doğmuş bebeklerde görülür. Neonatal hipergliseminin nedenleri değişkendir ve tam olarak tanımlanmamıştır. Genellikle hiperglisemi, bebek tarafından aşırı glikoz üretiminin, çok fazla infüze edilen ekzojen glikozun ve glikoz kullanım kapasitesinin azalmasının bir karışımını temsil eder. Yenidoğan hiperglisemisinin

kanıtlanabilir klinik belirtileri yoktur ve glukoz konsantrasyonları akut olarak yükseldiğinde veya düşürüldüğünde bebeğin klinik durumunda herhangi bir değişiklik yoktur (6).

Bu nadir durumun geçici formuna sahip bebekler genellikle hiperglisemiye bağlı olarak şiddetli dehidratasyon ile ortaya çıkar ve bunun sonucunda ortaya çıkan glikozüri ve nadiren ketozis olan veya hiç ketozis olmayan metabolik asidoz olur. Başlangıç genellikle yaşamın ilk 6 haftasıdır. Bu geçici form için bir gen, kromozom 6'da lokalize edilmiştir. Bu genin babadan iki kopyasının kalıtımı (paternal uniparental dizomi) bu bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan başlangıçlı diyabetes mellitusun kalıcı formlarına pankreas agenezisi veya diğer nadir konjenital bozukluklar neden olur. Tedavi, başlangıçta dehidratasyonun düzeltilmesi ve insülin infüzyonu ile, stabilize olduktan sonra subkutan enjeksiyonlarla yapılır. Geçici form 3 ila 6 ayda kendiliğinden düzelir. Nadiren, bu bebekler daha sonra klasik tip 1 diyabet geliştirebilir (1).

2.2 Kalsiyum Metabolizma Bozuklukları

Yeterli miktarda kalsiyum, esas olarak paratiroid (PTH) hormonu ve D vitamini tarafından düzenlenir. Fetus, anneden kalsiyum alımının düşük olduğu zamanlarda bazen maternal kalsiyum homeostazını etkileyerek, ihtiyaç duyduğu miktarda kalsiyumu anneden alır. Fetus, üçüncü trimesterde günlük olarak iskeletine 200 mg kalsiyum ekler. Plasental üretim ve PTH ile ilişkili proteinin etkisi yoluyla fetüste yüksek kalsiyum seviyeleri korunur. Fetüs, gebeliğin çoğu boyunca düşük PTH durumundadır ve bu metabolik süreçlerde D vitamini işlevi gerekli değildir. Doğumda, anne kaynaklarının kaybı nedeniyle kalsiyum seviyeleri hızla düşer ve yaşamın ilk gününde PTH ve 1,25 dihidroksi vitamin D'de bir artışa neden olur. D vitamini aracılı bağırsak kalsiyum emilimi arttığından kemikteki kalsiyum depoları pasif olarak kullanılır. Renal tübüler fonksiyonun olgunlaşması, yaşamın ilk haftalarında hem kalsiyum hem de fosfat konsantrasyonlarını düzenler (1).

2.2.1 Hipokalsemi

Yenidoğanlarda daha yüksek kalsiyum konsantrasyonları nedeniyle (büyük çocuklarda ve yetişkinlerde 1,12–1,32 mmol/l'ye kıyasla 1,5 mmol/l'ye kadar), neonatal hipokalsemi genellikle iyonize kalsiyum <1,22 mmol/L olarak tanımlanır. Bazen klinik olarak sessiz olmasına rağmen, nöromüsküler irritabilite (miyoklonik sızramalardan nöbetlere kadar değişen), apne, siyanoz ve/veya kardiyak ritim bozuklukları belirtileri ile kendini

gösterebilir. Bu yaş grubundaki hipokalsemi, genellikle başlangıç zamanına göre farklılaşan çeşitli nedenlere sahiptir.

Erken başlangıçlı neonatal hipokalsemi, yaşamın ilk 4 günü içinde ortaya çıkması olarak tanımlanır ve genellikle yaşamın ilk 1 ila 2 gününde serum kalsiyum seviyelerindeki normal düşüşün abartılmasına sekonderdir (7).

Geç neonatal hipokalsemi, 72 saatlik yaşamdan sonra teşhis edilir. Hastaların aşırı fosfat alımı (inek sütü bazlı formüllerde olduğu gibi), hipomagnezemi, D vitamini eksikliği (genellikle annedeki alım azlığı nedeniyle), böbrek yetmezliği veya hipoparatiroidizm nedeniyle ortaya çıkar. Hipoparatiroidizm, paratiroid/D vitamini/böbrek tepkilerinin kalsiyum seviyelerine olgunlaşmamış olması nedeniyle geçici olabilir. Bu geçici form genellikle yaşamın ilk 2 ila 6 ayında düzelir. Kalıcı hipoparatiroidizm, paratiroid bezini oluşturan hücrelerin gelişimindeki veya göçündeki kusurlardan kaynaklanabilir. DiGeorge sendromu hipoparatiroidizm ile ilişkilidir ve potansiyel olarak timik disfonksiyon, mandibular hipoplazi ve hipertelorizm gibi yüz malformasyonları, aortik ark oluşumundaki kusurlar gibi kardiyovasküler anomaliler, pulmonik stenoz (Fallot tetralojisi) ve yarık damak ile ilişkilidir. Psödohipoparatiroidizm, PTH reseptör bağlanmasıdaki bir kusurdan kaynaklanır (1).

2.2.2 Hiperkalsemi

Yenidoğan döneminde hiperkalsemi çok nadirdir. Bununla birlikte, sekelleri ciddidir; özellikle distal tübüler disfonksiyonlu nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliğini içeren böbrek sonuçları. Bu bebekler derhal araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (8).

Bu nadir bulgunun potansiyel nedenleri arasında maternal hipokalsemi veya psödohipoparatiroidizm bulunur. Yenidoğan nedenleri arasında şunlar yer alır: 1) yenidoğan hiperparatiroidizmi, ister kendi kendini sınırlayan bir form, isterse de kalsiyum algılama reseptöründeki kusurlarla ilişkili ailesel bir form; 2) FISH testi ile kromozom 7q11.2'de bulunan mikrodelesyonlar ile supravalyüler aort darlığı, elfin yüzü, büyüme geriliği, hipertansiyon ve böbrek anomalileri ile ilişkili Williams sendromu; 3) Williams sendromuna çok benzer şekilde ortaya çıkan idiyopatik neonatal hiperkalsemi; ve 4) hipofosfatazi veya aşırı kalsiyum veya D vitamini alımı dahil olmak üzere diğer nadir nedenler (1).

2.3 Neonatal Tiroid Bozuklukları

Tiroid hormonları, enerji metabolizması, besinlerin ve inorganik iyonların metabolizması, termojenez ve merkezi sinir sistemi ve iskelet dahil olmak üzere kritik dönemlerde çeşitli dokuların büyüme ve gelişmesinin uyarılması için önemlidir. Bir dizi doku ve hücre fonksiyonu, birçok değişken eylemden sorumlu olan genomik aktivasyon ve protein ve reseptör sentezinin değişen paternleri tarafından değiştirilir. Tiroid hormonları, katekolaminlerin (etkileri hipertiroid durumunda belirgindir) etkilerini güçlendirir ve bunların somatik ve iskeletsel büyüme üzerindeki etkilerine kısmen büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörünün sentezi ve etkisinin uyarılması aracılık eder (9).

Fetal yaşam boyunca tiroid bezi, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimi ve yaklaşık 12. gebelik haftasından itibaren seruma salgılanmasıyla gelişir ve seviyeleri terme kadar artar. Gebelik boyunca, maternal T4 plasentayı sınırlı miktarlarda geçer, ancak ilk trimesterde, fetomaternal Pit-1 eksikliği ve şiddetli iyot eksikliğinde görülen fetal nörolojik bozukluk ile örneklendiği gibi, merkezi sinir sistemi gelişiminde kritik bir rol oynar. Her iki durumda da şiddetli maternal ve fetal hipotiroidizm vardır. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlara hamilelikten önce veya ikinci trimesterin sonuna kadar iyot takviyesi, fetal beyni iyot eksikliğinin etkilerinden korurken, üçüncü trimester veya yenidoğan takviyesi nörolojik sonucu iyileştirmez (9).

Fetus terme ulaştığında, T4, T3 ve tiroid stimulan hormon'un (TSH) hepsinin miktar olarak arttığı not edilir. Periferik monodeiyodinazlar, T4'ün T3'e daha fazla dönüştürülmesine izin verir. TSH, normal yenidoğanda soğuğa maruz kalmaya yanıt olarak yaşamın 30. dakikasında zirve yapar ve sonraki 24 saat içinde sürekli azalır. Düzey, yaşamın ilk haftasında yüksek kalabilir. T4 ve T3 seviyeleri de TSH artışına yanıt olarak yaşamın ilk birkaç dakikasında önemli ölçüde artar. Bu seviyeler, 24 ila 36 saatlik yaşamda zirve yapar ve sonraki 5 hafta içinde kademeli olarak düşer (1).

Prematürlerde, tiroid aksı olgunlaşmamıştır, hipotalamik TRH üretimi ve salgılanması azalır, tiroid bezinin TSH'ye immatür bir yanıtı vardır, tiroidin foliküler hücresinin iyodu organize etme kapasitesi yetersizdir ve T4'ü aktif T3'e dönüştürmek için kapasitesi düşüktür. Bu nedenle, bir bebek prematür doğduğunda, T4 düzeyi zamanında doğan bebeklere göre daha düşüktür ve gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. TSH ve T3 seviyeleri normal veya düşüktür, serbest T4 konsantrasyonları da düşüktür ve tiroglobulin seviyeleri yüksektir (daha az iyodine tiroid hormonu öncülünün artan tiroid bezi üretimini yansıtır). TSH ve T4'ün TRH'ye yanıtları normaldir ve immatür bölgenin hipotalamus olduğunu yansıtır. Ek olarak, hipotiroksinemi kısmen tiroid bağlayıcı globulin düzeylerinin azalmasına ikincildir. Bu veriler, prematüritenin hipotiroksinemisinin fizyolojik olduğunu düşündürür (9).

2.3.1 Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidizm, doğumda mevcut olan tiroid hormon eksikliği olarak tanımlanır. Doğumda tiroid hormonu eksikliği en yaygın olarak tiroid bezi gelişimi (disgenezi) veya tiroid hormon biyosentezindeki bir bozukluk (dishormonogenez) ile ilgili bir problemden kaynaklanır. Bu bozukluklar primer hipotiroidizme neden olur. Doğumda, ikincil veya merkezi hipotiroidizm, TSH eksikliğinden kaynaklanır. Konjenital hipotiroidizm, yaklaşık 1:2.000 ila 1:4.000 yenidoğanda görülür. Klinik belirtiler genellikle hafiftir veya doğumda mevcut değildir. Bu muhtemelen bazı anne tiroid hormonlarının plasental geçişinden kaynaklanırken, birçok bebeğin kendi tiroid üretimi vardır. Yaygın semptomlar arasında aktivite azalması ve uyku artışı, beslenme güçlüğü, kabızlık ve uzamış sarılık yer alır. Muayenede yaygın belirtiler arasında miksödemli yüz, geniş fontaneler, makroglossi, umbilikal herni ile birlikte batın distansiyonu ve hipotoni yer alır. Tanı, yüksek serum TSH ve düşük T4 veya serbest T4 (sT4) düzeyi bulunarak doğrulanmalıdır (10).

2.3.2 Prematüre Hipotiroidizmi

Taramanın ortaya çıkmasıyla birlikte, prematüre bebeklerin zamanında doğan bebeklere göre düşük serum T4 seviyelerine sahip olduğu ortaya çıktı. Geçici prematüre hipotiroidizmi, çok düşük serum T4 ve sT4 seviyeleri ile birlikte normal veya düşük TSH seviyeleri ile karakterizedir (11).

2.3.3 Neonatal Hipertirotropinemi

Tiroid hormon konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde olduğu 21 günden sonra hafif yüksek venöz TSH (örn., $\geq 6-20$ mU/L) durumu, izole hipertirotropinemi (HTT) olarak adlandırılır veya tanımlanır (12). HTT'li bazı bebekler anormal derecede yüksek TSH'yi (kalıcı hipertirotropinemi) sürdürürken, diğerleri sonunda TSH seviyelerini normale döndüreceklerdir (geçici hipertirotropinemi). Bu hipertirotropinemi formlarının oranları bilinmemektedir ve şu anda hipertirotropinemi tanısı konan bir bebeğin sonucunu tahmin etmenin bir yolu yoktur (13).

2.4 Kuşkulu Genitalya

Bebeğin gelecekteki kimliği, büyük ölçüde, genellikle doğumda belirgin olan cinsiyete dayalı olacaktır. Bununla birlikte, genital belirsizlik durumunda, yetiştirme için cinsiyetin seçilmesi gerekecektir ve bu, ilki dış genital organların görünümü olan birçok karmaşık faktöre bağlı olacaktır. Bu nedenle, her yenidoğanın dış genital organlarının sistematik ve dikkatli bir şekilde incelenmesini gereklidir. Bilateral kriptorşidizm, eksik skrotal füzyon, klitoromegali ve labiyal füzyon dahil olmak üzere kusurlar, daha kapsamlı araştırmaların nedenidir. Hızlı ve kesin tanı esastır ve etiyolojiyi belirlemek için titiz bir prosedür ve yeterli yönetim uygulanmalıdır (14).

Belirsiz genital organların gelişiminde rol oynayan iki ana kusur, gonadal farklılaşma bozuklukları ve steroidogenez bozukluklarıdır. Diğer nedenler arasında androjen duyarsızlığı, maternal hiperandrojenizm ve çevresel veya ilaca maruz kalma yer alır (1).

2.4.1 Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Maskülinizan KAH, dişi fetüste androjen fazlalığının en sık nedenidir. KAH'ın çeşitli biçimleri, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) aşırı üretimiyle birlikte, adrenal androjenlerin ve steroid öncüllerinin birikmesine yol açan kortizol biyosentezindeki kusurlardan kaynaklanır. Adrenal androjenler, testosteron ve dihidrotestosterona periferik dönüşüme uğrar ve steroid öncülleri, tam enzim eksikliğine bağlı olarak spesifik bulgular üretir. Dişi virilizasyonuna neden olan enzimatik kusurlar, 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz Δ 5- Δ 4 izomeraz (3 β -HSD), P450C21 hidroksilaz (21-OH) ve P450C11 hidroksilaz (11-OH) içerir. Belirsiz cinsel organ ve doğumda meydana gelen tuz kaybı birlikteliği tanıyı daha da yönlendirir. Ayırıcı tanı, steroidin enzimatik bloğun üzerinde belirgin birikimi ile yapılır: P450C21 hidroksilaz eksikliği için 17OH progesteron, P450C11 hidroksilaz eksikliği için 11-deoksikortizol ve 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz Δ 5- Δ 4 izomeraz eksikliği için pregnenolon ve diğer Δ 5 öncülleri (14).

2.4.2 5alfa-Redüktaz Eksikliği

5a-redüktaz eksikliği, testosteronun dihidrotestosterona yetersiz dönüşümü ile sonuçlanır ve erkek bebekte değişken derecelerde yetersiz virilizasyon ile sonuçlanır (1).

2.4.3 Androjen Duyarsızlığı

Androjen reseptörleri, seks steroidine yanıt veren dokularda androjen etkisinin araçlarıdır. 46,XY bireylerinde değişken derecelerde yetersiz virilizasyona yol açan androjen reseptörü üretimi veya işlevi ile ilgili genlerdeki mutasyonlar, genellikle ailelerde değişken fenotiplerle X'e bağlı çekinik bir tarzda kalıtılır (1).

2.4.4 Gerçek Hermafroditizm

Gerçek hermafroditizmde, birey aynı veya zıt gonadlarda aynı anda bulunan testis ve yumurtalık dokusuna sahiptir. Hem dış genital organlar hem de iç kanal yapıları erkek ve dişi arasında geçişler gösterir. Vakaların %90'ında ilk bulgu kuşkulu genitalya görünümüdür ve daha nadiren izole klitoromegali veya penil hipospadias görülür (14).

2.4.5 Gonadal Disgenezi

46,XX karyotipine sahip fenotipik erkek bebekler, doğumda kriptorşidizmden önemli genital belirsizliğe kadar değişen anormal genital gelişim gösterebilir. Histolojik analizde hem yumurtalık hem de testis dokusu olabilir. Gonad disgenezi nedeniyle 46,XY karyotipine sahip fenotipik dişilere doğumda teşhis konulamayabilir. Genellikle tanı, gecikmiş ergenlik veya birincil amenore ile geldiklerinde konur. Anti müllerian hormon olmaması nedeniyle genellikle Müllerian yapılara sahiptirler (1).

2.4.6 Diğer Durumlar

Kuşkulu genitalya; Deny-Drash sendromu (Wilms tümörlü), MURCS sendromu (müllerian kanal hipoplazisi, renal aplazi ve servikotorasik somit displazisi) ve Smith Lemli-Opitz sendromu tip II gibi diğer nadir sendromlarda da bulunur (1).

2.5 Prematüritenin Metabolik Kemik Hastalığı

Prematüritenin metabolik kemik hastalığı, birden fazla faktörden kaynaklanan prematür bebeklerin iskelet yetersiz mineralizasyonu ile karakterizedir. Kemik bu yetersiz mineralizasyonu hafif ila şiddetli arasında değişebilir ve günlük aktivite sırasında meydana gelebilecek kırıklarla ilişkilendirilebilir. Prematüritenin metabolik kemik hastalığı, literatürde değişken olarak prematüre raşitizmi ve prematüre osteopenisi olarak adlandırılır. Bununla

birlikte, her ikisi de genel olarak bir arada var olduğundan, bu son iki terimden kaçınılmalıdır (15).

Kısmen terminolojideki farklılıklar ve kısmen de tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle prematüritenin metabolik kemik hastalığı insidansını literatürden tam olarak ölçmek zordur. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan prematüre bebeklerde radyolojik raşitizm kanıtları incelenirken insidans 1987'de yaklaşık %50'den 2009'da yaklaşık %15'e düşmüştür (15). Prematüritenin metabolik kemik hastalığı olan bebekler, hastalık sürecinin sonlarına kadar çok az semptom veya belirti gösterir. Genellikle farkedilen ilk bozukluklar biyokimyasaldır ve düzenli neonatal tarama rejimlerinde yüksek serum alkalen fosfataz (ALP) değeri görülmüştür. Radyolojik özellikler daha sonra farkedilir, sonrasında osteopeni ve tedavi edilmezse nihayetinde patolojik kırıkları içerir (15).

2.6 Hipofosfatemi ve Hiperfosfatemi

İnfanlarda fosfor normal plazma konsantrasyonu 4.0-7.0 mg/dl arasındadır. Fosfor düzeyinin 1,5 mg/dl altında olması ise ciddi hipofosfatemi olarak adlandırılır (16).

Erken hipofosfatemi, parenteral beslenme alan <33 gestasyonel hafta yenidoğanlarda yaygın bir metabolik komplikasyondur. Ancak şu anda yaşamın üçüncü gününden itibaren fosfor takviyesi önerilmektedir; bundan önce, yenidoğanlar bir lipid çözeltisi içinde sadece küçük bir miktar fosfor alırlar. Erken fosfat alımına ilişkin korkular, yaşamın ilk günlerinde diürez stabilize olana kadar önerilmeyen, aynı anda sodyum ve potasyum alma ihtiyacından kaynaklanır. Fosfor alımından, özellikle intravenöz beslenmeden kaynaklanan komplikasyonlar, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile sonuçlanan aşırı alımı da içerir (17).

2.7 Hipomagnezemi ve Hipermağnezemi

Normal yenidoğanlarda serum magnezyum düzeyleri 1,6-2,8 mg/dl arasındadır. Bu düzeyler maternal magnezyum düzeylerinden etkilenmektedir (18).

Hipermağnezeminin ayırıcı tanısında; alımın artmasını, renal atılımın azalmasını (değişen fonksiyon, hacim azalması veya böbrek kullanımını bozan lityum nedeniyle) ve nadiren asidoz ile yeniden dağılımı vardır. Magnezyum genellikle reçetesiz satılan antasitler, birçok müşil/lavman ve bitkisel takviyelerde bulunur. Bu nedenle, spesifik olmayan aşırı semptomları açıklanamayan hastalarda serum seviyeleri kontrol edilmelidir (19).

Serum magnezyumundaki yükselmelerin aksine, hipomagnezemi çok yaygındır. Dirençli hipokalsemi ve hipokalemi olan hastalarda, kronik diüretik tedavisi gören hastalarda

(hem loop hem de tiazid diüretikleri) ve digoksin, aminoglikozid grubu ilaçlar alan hastalarda hipomagnezemi aranmalıdır. Hipomagnezeminin ayırıcı tanısında; alımın azalması, gastrointestinal absorpsiyonun azalması ya da diyare ve idrar ile kayıplarının artması vardır (19).

2.8 Hipokalemi ve Hiperkalemi

Yenidoğanda hipokalemi, plazma $[K^+] < 3.5$ meq/L olarak tanımlanır. Kusma, ishal gibi gastrointestinal rahatsızlıklar veya nazogastrik veya bağırsak drenajından yerine konmamış elektrolit kayıpları hipokalemiye yol açabilir. Renal potasyum kayıpları genellikle furosemid ve tiazidler gibi diüretikler dahil ilaçların kullanımından kaynaklanır. Alkaloz (Bartter ve Gitelman sendromları) veya asidoz (renal tübüler asidoz) ile ilişkili kalıtsal bozukluklar yenidoğan döneminde hipokalemiye neden olur (20).

Yenidoğan döneminde hiperkalemi, zamanında doğan yenidoğanlarda >6 meq/L ve prematüre bebeklerde >6.5 meq/L plazma $[K^+]$ olarak tanımlanabilir. Küçük bebeklerde yeterli kan örneğinin alınmasındaki teknik zorluklar nedeniyle psödohiperkalemi veya in vitro hemoliz, yüksek $[K^+]$ 'nın en yaygın kaynaklarıdır. Aşırı oral veya intravenöz potasyum takviyesine/beslenmesine, penisilin gibi potasyum tuzları içeren ilaçlara veya kan transfüzyonlarına dikkat edilmelidir. Akut böbrek hasarı ayrıca üriner potasyum atılımının bozulmasına neden olur (20).

2.9 Diyabetes İnsipidus

Diyabetes insipidus (Dİ), böbrekten aşırı su kaybı ile karakterizedir. Dİ, teşhis edilmezse veya yanlış yönetilirse, ciddi hacim azalması ve elektrolit anormallikleri nedeniyle bir dizi klinik semptomla ilişkilidir. Dİ, santral ve nefrojenik olarak sınıflandırılır. Santral Dİ, çoğu zaman nörohipofizin travmatik veya patolojik yıkımından kaynaklanır. Nefrojenik Dİ ise, böbrek tarafından vazopressin etkisine karşı direncin neden olduğu diyabetes insipidus olarak tanımlanır (21).

2.10 Uygunsuz Anti Diüretik Hormon (ADH) Sendromu

Uygunsuz ADH Sendromu, arka hipofiz tarafından anti-diüretik hormonun aşırı salınımının neden olduğu, neonatal dönemde şiddetli hiponatreminin nadir bir nedenidir. Uygunsuz ADH Sendromu'nun özellikleri; plazma hiposmolalitesi olan hiponatremi, plazma

ozmolalitesine göre yüksek idrar ozmolalitesi, artan idrar sodyum atılımı, övolemi ve normal böbrek ve adrenal fonksiyondur. En önemli nedenleri: a) Pulmoner: pnömotoraks veya diğer hava kaçağı biçimleri, pnömoni, kronik akciğer hastalığı, pozitif basınçlı ventilasyon; b) Merkezi sinir sistemi: perinatal hipoksi, beyin hasarı; c) Enfeksiyöz: pnömoni, menenjit; d) Endokrin: hiperglisemi, hipotiroidizm, hipopituitarizm; e) Annenin kullandığı ilaçları: trisiklik antidepresan, diüretikler, oksitosin (22).

2.11 Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik, birincil (adrenal), ikincil (hipofiz) ve üçüncül (hipotalamus) formlara ayrılabilen, birden çok nedeni olan yaygın bir durumdur. Ekzojen steroid tedavisinin neden olduğu üçüncül adrenal yetmezlik, adrenal yetmezliğin yaygın bir şeklidir ve altta yatan durumun belirtilerinden ayırt edilemeyen spesifik olmayan belirti ve semptomlar nedeniyle kolayca gözden kaçar. Sekonder adrenal yetmezlik nadirdir ve genellikle hipofiz adenomlarının veya tedavilerinin neden olduğu hipofiz bezi işlevindeki bozukluklardan kaynaklanır. Primer adrenal yetmezlik, sekonder veya üçüncül adrenal yetmezlikten daha az sıklıkla meydana gelir ve yaygın olarak otoimmünite veya konjenital steroidogenez hatasından kaynaklı intrinsik adrenal bez patolojisidir (23). Düşük serum kortizol düzeyi ile eş zamanlı olarak ölçülen adrenokortikotropin hormon düzeyi, referans aralığının üst normal sınırından iki kat daha yüksekse, birincil adrenal yetmezlik tanısı kesindir (24).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 09.06.2021 tarihli, 2011-KAEK-27/2021-E.2100081274 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.2 Hasta Seçimi

Bu çalışmada; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 01 Ocak 2016 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında en az bir gün süre ile yatışı olan ve endokrinolojik sorunlar için girilen ICD kodlarına sahip olgulara ait yatış dosyaları incelendi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 24 saatten daha kısa süreli yatışı bulunan veya elektronik ortamda arşiv kayıtlarında tam bilgilerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tekrarlayan en az iki ölçümde serum glukoz düzeyi <50 mg/dl olan ve bu nedenle tedavi gereksinimi olan olgular hipoglisemi olarak kabul edildi.

Postnatal beşinci gün ve sonrasında bakılan; TSH değeri >20 mIU/L saptanan olgular konjenital hipotiroidi, normal veya düşük TSH ile birlikte düşük sT4 ($<0,9$ ng/dl) seviyeleri saptanan prematüre doğum öyküsü olan olgular prematüre hipotiroksinemisi olarak kabul edildi. Postnatal yirmi birinci gün ve sonrasında TSH değeri 6-20 mIU/L arasında olup normal sT4 düzeyine (0,9-2,2 ng/dl) sahip olgular ise neonatal hipertirotropinemi olarak kabul edildi.

Serum kalsiyum >11 mg/dl veya iyonize kalsiyum $>1,35$ mmol/l düzeyleri hiperkalsemi olarak kabul edildi.

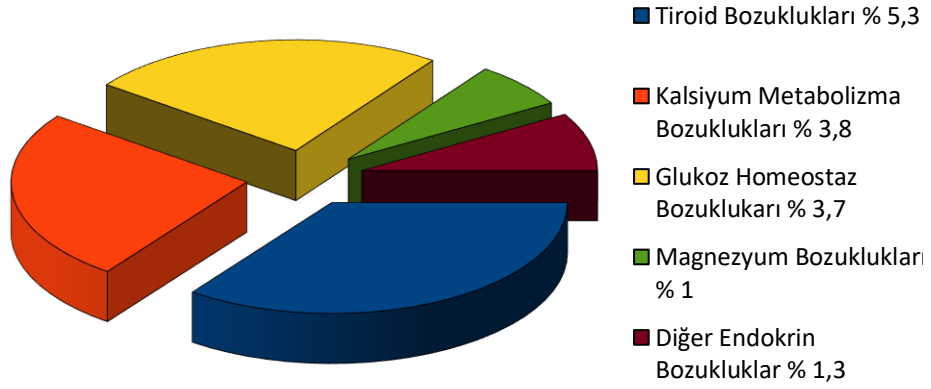
3.3 Veriler

Tıbbi kayıtlardan tüm olguların cinsiyeti, doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, hastaneye yatış ve taburculuk esnasındaki postnatal yaşı, yatış süresi boyunca konulan tanıları ve laboratuvar değerleri kayıt altına alındı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ve medyan değerleri ile sunulurken, kategorik değişkenler için ise sayı ve % (yüzde) değerleri verildi.

4.BULGULAR

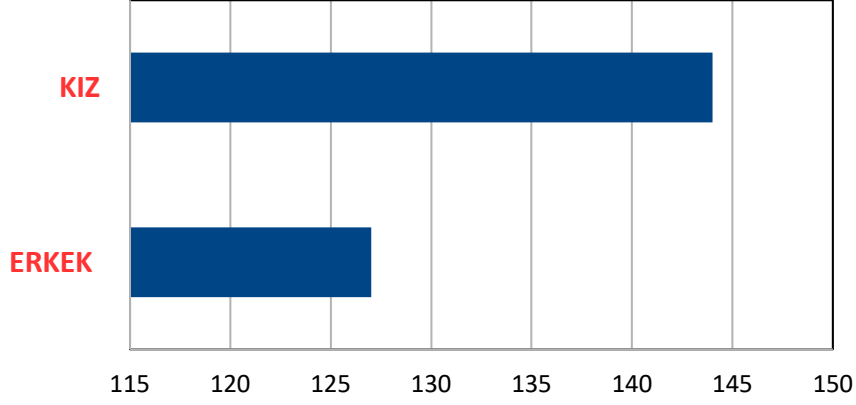
Bu çalışmada, 1815 hasta dosyası incelendi ve 24 saatten daha kısa süreli yatışı olan 10 olgu ile hastane elektronik arşiv kayıtlarında eksiklik bulunan 1 olgu çalışma dışı bırakıldı.

İncelenen hasta dosyalarının % 15'inde (n:271) endokrinolojik bir sorun olduğu bulundu. En sık saptanan endokrinolojik sorunlar; tiroid bozuklukları (% 5,3), kalsiyum metabolizma bozuklukları (% 3,8), glukoz homeostaz bozuklukları (% 3,7) ve magnezyum bozuklukları (% 1) idi. Diğer endokrin sorunlar tüm olguların % 1,3'ünde saptandı (Şekil 1).



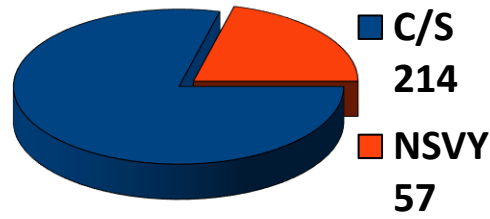
Şekil 1. En sık saptanan endokrinolojik sorunların dağılımı

Endokrinolojik sorun saptanan olguların 127'si erkek ve 144'ü kız cinsiyettedir (Şekil 2). Kız/erkek oranı 1.1'dir. Bu olguların, en düşük 615 gr ve en yüksek 5980 gr olmakla birlikte ortalama doğum kilosu 2412,2 gramdır.



Şekil 2. Endokrinolojik sorun saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı

Olguların 214 tanesi sezaryen (C/S), 57 tanesi normal spontan vajinal (NSV) yol ile doğmuştur (Şekil 3). Prematüre olgular, tüm olguların %53'ünü oluşturmaktadır. Olguların 224'ü (%82,6) ilk 3 günde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Ortalama yatış süresi ise 29,1 gün olarak bulundu.

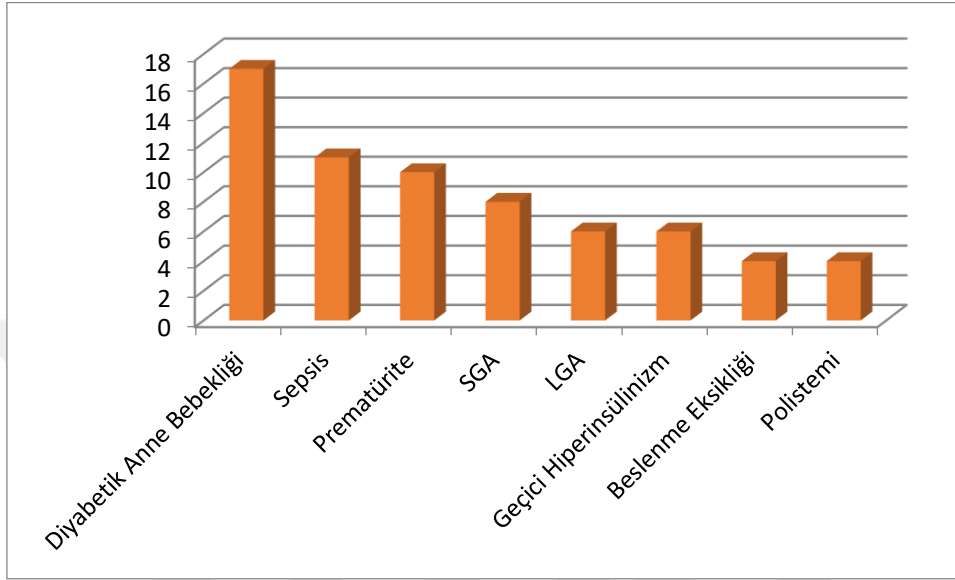


Şekil 3. Olguların doğum şekline göre dağılımı

4.1 Glukoz Homeostaz Bozuklukları

Glukoz homeostaz bozukluğu 67 olguda saptandı. Bu sayı tüm yatırılarak izlenen olguların % 3,7'si, endokrinolojik sorun saptanan olguların ise % 24,7'sini oluşturmaktadır. İncelenen dosyalarda hiperglisemi tanısı ile izlenip neonatal diyabet tanısı alan olgumuz olmamıştır. Bu nedenle, incelenen glukoz homeostaz bozuklukları hasta grubunun tamamında sorun hipoglisemidir. Hipoglisemi olgularının 66'sı (%98,5) geçici neonatal

hipoglisemi idi. Geçici neonatal hipoglisemi nedenlerini; diyabetik anne bebekliği %25,7, sepsis % 16,7, prematürite % 15,1, SGA % 12,2, gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebek % 9,1, geçici hiperinsülinizm % 9,1, beslenme eksikliği % 6,1 ve polistemi % 6,1 olarak gruplandırdık (Şekil 4).



Şekil 4. Geçici neonatal hipoglisemi nedenleri

Geçici neonatal hipoglisemi olgularından 6'sı geçici hiperinsülinizm tanısı almıştır. 3 olgu dirençli hipoglisemileri olması ve yüksek glukoz infüzyon hızlarına rağmen gelişen ek tedavi ihtiyaçları ile dikkati çekmiştir.

Birinci olgu; preeklampsi ve sigara kullanımı olan anneden, 35+6 GH, 1710 gr, C/S ile doğum sonrası üçüncü gününde dirençli hipoglisemileri başlayan hasta idi. İnsülin düzeyi yüksek olan, glukoz infüzyon hızı 22,5 mg/kg/dk'ya yükseltilmesine rağmen hipoglisemileri engellenemeyen hastaya Oktreotid tedavisi başlanmıştır. Bu tedavi sonrası kan şekerleri regüle seyretmiştir. Diazoksit tedavisi almadığı görülen olgunun, taburculuk sonrası takiplerine başka bir hastanede çocuk endokrin polikliniğince devam edilmiştir.

İkinci olgu; gestasyonel diyabeti ve hipertansiyonu olan anne bebeğidir. Bebek 36 gh, 2600 gr olarak NSV yol ile doğmuştur. Postnatal ikinci gününde hipoglisemileri başlamıştır. Glukoz infüzyon hızı 13,5 mg/kg/dk'ya yükseltilmesine karşın hipoglisemileri devam eden hastada öncelikle metilprednizolon tedavisi başlanmış ve 3 gün sonrasında kan şekeri regülasyonu sağlanmış. Takiplerinde steroid tedavisi kesilmiş ve ilaçsız izleme alınmıştır. Olgu geçici hiperinsülinizm olarak kabul edilmiştir.

Üçüncü olgu; gestasyonel diyabeti olan ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlayan annenin 36+3 gh, 5020 gr, acil C/S ile dış merkezde doğan ancak postnatal 3. saatinde gelişmeye başlayan hipoglisemileri nedeniyle ünitemize sevk edilen bir bebektir. Ünitemize kabulü sonrasında hipoglisemileri doğrulanan ve glukoz infüzyon hızının 10 mg/kg/dk'nın üzerine çıkmasına rağmen hipoglisemileri görülmeye devam eden hastaya Diazoksit tedavisi başlanmış ve tedavinin 3.gününden sonra hastanın hipoglisemileri kırılmıştır. Devam eden yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında Diazoksit tedavisi kesilmesine rağmen hipoglisemi görülmeyen hasta, geçici hiperinsülinizm olarak kabul edilmiştir.

Hipoglisemi tanılı sadece 1 olgunun (% 1,5) kalıcı neonatal hipoglisemi tanısı almış olduğu belirlendi. Bu olgu incelendiğinde; 40+6 gh, 2190 gr, C/S ile doğduğu, tekrarlayan hipoglisemi atakları olduğu ve başlanılan metilprednizolon tedavisinden fayda gördüğü saptanmış. Tetkiklerinde kortizol düşüklüğü olması üzerine, ACTH uyarı testi yapılmış. ACTH uyarı testine yanıtı yetersiz olarak görülmesi nedeniyle diğer hipofiz hormonları da incelenmiş ancak sonuçları normal olarak değerlendirilmiş. İzole ACTH Eksikliği tanısı alan bu olgu, taburculuk sonrası takiplerinin bir çocuk endokrin merkezince yapılması için il dışına sevk edilmiş.

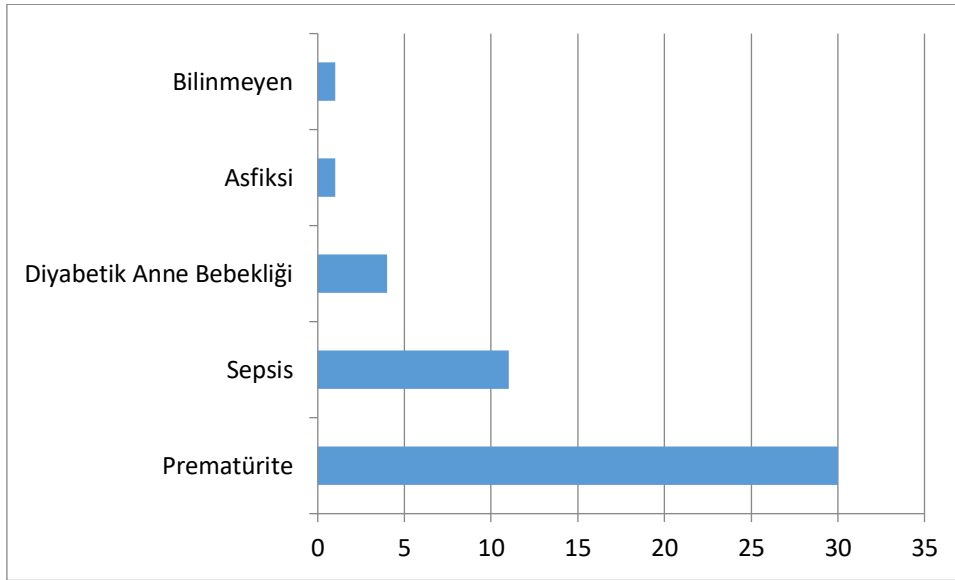
4.2 Kalsiyum Metabolizma Bozuklukları

Kalsiyum metabolizma bozukluğu 68 olguda saptandı. Bu sayı tüm yatırılarak izlenen olguların % 3,8'ini, endokrinolojik sorun saptanan olguların ise % 25,1'ini oluşturmaktadır. Kalsiyum metabolizma bozukluğu saptanan olgularda en sık görülen bozukluk hipokalsemi olup 54 (% 79,4) olguda görüldü.

4.2.1 Hipokalsemi

Hipokalsemi tanılı olguların 48'ini (%88,8) erken neonatal hipokalsemi ve 6'sını (% 11,2) geç neonatal hipokalsemi olarak gruplandırdık.

Erken neonatal hipokalsemi tanılı olguların en sık nedeni prematüredir (n:30, % 62,5). Diğer nedenler 11 olguda (% 27) sepsis, 4 olguda (% 6,3) diyabetik anne bebekliği, 1 olguda (% 2,1) asfiksi olarak tanımlandı (Şekil 5).



Şekil 5. Erken neonatal hipokalsemi nedenleri

Antenatal konjenital kalp hastalığı tanısı ile dış merkezden takip edilen bir gebeden 37+4 gh, 3080 gr, NSV yol ile doğan 1 olgu, doğum sonrası ikinci gününde görülen hipokalsemi nedeniyle erken neonatal hipokalsemi olarak değerlendirilmiş. Ancak doğum sonrası incelemesinde Aort koarktasyonu saptanan hastanın postnatal üçüncü gününde çocuk kardiyoloji bölümü olan bir merkeze transport edilmesi nedeniyle hipokalsemiye neden olan primer tanısı bilinmiyor.

Geç neonatal hipokalsemi tanılı 6 olgunun tamamında magnezyum bozukluğu olduğu görüldü. Bu olguların 4'ünde (% 66,7) tanı hipomagnezemi ve 2'sinde (% 33,3) ise hipermagnezemi idi. Bu olgular, nedenleri açısından magnezyum bozuklukları başlığı altında ayrıca değerlendirildi.

4.2.2 Hiperkalsemi

Hiperkalsemi 14 olguda saptandı. Bu olguların 7'sini (% 50) idiyopatik, 6'sını (% 42,8) iyatrojenik olarak sınıflandırdık. Hiperkalsemi tanılı olgular incelendiğinde; ortalama postnatal 12.günde tanı aldıkları görüldü. Hiperkalsemilerin çoğu hafif hiperkalsemidir. Hiperkalsemi değerleri 11,1-13,6 mg/dl arasında değişmiştir. Olguların altısı iyonize kalsiyum değerleri ile tanı almış olup bu değerlerde 1,46-1,60 mmol/l arasında saptanmıştır. Tüm olguların hiperkalsemileri izlemde gerilemiştir. Hiperkalsemiye eşlik eden semptomlar olguların ikisinde poliüri ve kabızlık, bir olguda ise hipotoni olarak bulunmuş (Tablo 1). Hiperkalsemiye bağlı semptomların görüldüğü 1 ve 4 numaralı vakalarda renal kalsiyum atılımını arttırmak için 6 saatte bir olacak şekilde önce 10 cc/kg

izotonik sodyum klorür ve ardından 1 mg/kg furosemid tedavisi verilmiş. Semptomlu hastaların tedavi sonrasında ve semptomu olmayan olguların izlemde hiperkalsemlerinin düzeldiği gözlenmiştir.

Herhangi bir risk faktörü olmayan G1P1A0K0 anneden 40w, 3400 gr, NSV yol ile dış merkezde doğan bir erkek hasta; postnatal onuncu gününde devam eden hiperkalsemisi nedeniyle yenidoğan ünitesine yatırılmış. Hiperkalsemi görülen, muayenesinde hipotoni ve uzun filtrum olması dikkati çeken hasta hiperkalsemi nadir nedenlerinden Williams-Beuren Sendromu açısından genetiğe konsülte edilmiş. Takiplerinde hiperkalsemisi düzelen hasta, genetik sonucu takibi önerilerek taburcu edildiğinden olgunun kesin tanısı saptanamamış.

| Vaka numarası | Tanı tarihi | Serum veya iyonize kalsiyum düzeyleri | Serum fosfor düzeyleri | PTH düzeyleri | Semptom | Doğum haftası | Doğum kilosu |
|---------------|-------------|---------------------------------------|------------------------|---------------|----------|---------------|--------------|
| Vaka 1 | Pn 9 | 13,6 mg/dl | 2,9 mg/dl | Yok | Poliüri | 33+4w | 1050 gr |
| Vaka 2 | Pn 8 | 13,2 mg/dl | 5,1 mg/dl | 4,37 pg/ml | Yok | 32w | 1005 gr |
| Vaka 3 | Pn 6 | 12 mg/dl | 7 mg/dl | Yok | Yok | 34w | 2160 gr |
| Vaka 4 | Pn 10 | 11,9 mg/dl | 5,9 mg/dl | 53,6 pg/ml | Kabızlık | 40w | 3400 gr |
| Vaka 5 | Pn 4 | 1,57 * mmol/l | 6,1 mg/dl | Yok | Yok | 32w | 1910 gr |
| Vaka 6 | Pn 11 | 11,8 mg/dl | 3,3 mg/dl | Yok | Yok | 36+1w | 3140 gr |
| Vaka 7 | Pn 37 | 11,2 mg/dl | 7,3 mg/dl | Yok | Yok | 25w | 1050 gr |
| Vaka 8 | Pn 29 | 1,46 * mmol/l | 7 mg/dl | Yok | Yok | 40w | 3360 gr |
| Vaka 9 | Pn 16 | 11,9 mg/dl | 8,6 mg/dl | 87 pg/ml | Yok | 36+5w | 4050 gr |
| Vaka 10 | Pn 13 | 1,60 * mmol/l | 3,2 mg/dl | Yok | Yok | 28w | 1370 gr |
| Vaka 11 | Pn 5 | 1,51 * mmol/l | 3,3 mg/dl | Yok | Yok | 30+6w | 1325 gr |
| Vaka 12 | Pn 16 | 11,1 mg/dl | 5,7 mg/dl | 19,4 pg/ml | Hipotoni | 39w | 2495 gr |
| Vaka 13 | Pn 6 | 1,52 * mmol/l | 5,5 mg/dl | Yok | Yok | 33w | 1750 gr |
| Vaka 14 | Pn 5 | 1,47 * mmol/l | 3,3 mg/dl | Yok | Yok | 32+6w | 1360 gr |

*Tablo 1. Hiperkalsemili olguların klinik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar değerlerinin incelenmesi. (pn: postnatal, *iyonize kalsiyum değeri yüksek olgular)*

4.3 Tiroid Bozuklukları

Tiroid bozuklukları 95 olguda saptandı. Bu sayı tüm yatırılarak izlenen olguların %5,3'ü, endokrinolojik sorun saptanan olguların ise % 35,1'ini oluşturmaktadır.

4.3.1 Neonatal Hipertirotinemi

Hasta grubunda en sık saptanan tiroid bozukluğu neonatal hipertirotinemi idi. Tüm yatırılarak izlenen olguların % 3'ünü ve tiroid bozuklukları grubunun % 57,9'unu neonatal hipertirotinemi olguları oluşturmuştur.

Bu olguların, 13'ünde (% 13,6) postnatal 21.güne ulaşmadan alınan tetkiklerinde kontrol TSH değerlerinin normal düzeye geldiği görülmüş (geçici neonatal hipertirotinemi) ve 22 olgunun taburculuğu yapıldığı için kontrol TSH düzeyi bakılamamış. Olguların 20'sinde (% 36,3) ise postnatal 21.gün geçilmesine rağmen TSH yüksekliğinin devam ettiği görülmüş. Tüm olgularda izlem boyunca sT4 değerlerinin de normal aralıkta saptanması üzerine olgular neonatal hipertirotinemi olarak kabul edilmiş.

4.3.1 Konjenital Hipotiroidi

Tüm yatırılarak izlenen olguların %1,2'sini ve Tiroid bozuklukları grubunun ise %22,1'ini Konjenital hipotiroidi olguları oluşturmaktadır. Olguların ortalama tanı yaşı 9,2 gün olup, tanı anında bakılan ortanca TSH değerinin 28,7 uIU/mL (min 6,49 uIU/ml - max >100 uIU/ml) ve ortanca sT4 değerinin 0,58 ng/dl olduğunu saptadık.

4.3.2 Prematüre Hipotiroidizmi

Tüm yatırılarak izlenen olguların % 1,1'ini ve tiroid bozuklukları grubunun ise % 20'sini prematüre hipotiroidizmi olguları oluşturmaktadır.

Yatırılarak izlenen tüm prematüre olguların %3'ünde prematüre hipotiroidizmi geliştiğini saptadık.

Prematüre hipotiroidizmi tanısı almış olgular incelendiğinde, ortalama tanı yaşının 5,4 gün, ortanca doğum yaşının 29+1w (minimum 24w – maksimum 36+3w), ortanca doğum kilosunun 1247,5 gr (minimum 745 gr – maksimum 2290 gr) olduğu belirlendi. Tanı anında ortanca sT4 düzeyinin ise 0,58 ng/dl (minimum 0,1 ng/dl – maksimum 0,8 ng/dl) olduğunu saptadık. Olguların ortanca TSH değeri 3,8 uIU/mL olarak saptandı.

4.4 Magnezyum Bozuklukları

Tüm izlenen olguların % 1'ini ve endokrinolojik sorun saptanan olguların ise % 6,6'sını magnezyum metabolizma bozuklukları oluşturmaktaydı. Magnezyum metabolizma bozukluğu olan 18 hastanın 16'sı (% 88,9) hipomagnezemi ve 2'si (% 11,1) hipermagnezemi idi. Hipomagnezemi tanılı olgular incelendiğinde; 7 olguda (% 43,7) IUGR, 7 olguda (% 43,7) ilaçlar (aminoglikozid kullanımı) ve 2 olguda (% 12,6) maternal diyabet nedeniyle geliştiğini saptadık. Hipermagnezemi tanılı iki olgunun ikisinde de parenteral nütrisyon nedeniyle geliştiğini ve ortanca serum magnezyum değerini 3,6 mg/dl olarak saptadık.

4.5 Diğer Bozukluklar

Diğer endokrinolojik bozukluklar 23 olguda saptandı. Bu sayı, tüm izlenen olguların % 1,3'ü, endokrinolojik sorun saptanan olguların ise % 8,5'ini oluşturmaktadır.

4.5.1 Fosfor Metabolizma Bozuklukları

Tüm izlenen olguların % 0,8'ini fosfor metabolizma bozuklukları oluşturmaktaydı. Fosfor metabolizma bozukluğu olan 14 hastanın 9'unda (% 64,3) hipofosfatemi ve 5'inde (% 35,7) hiperfosfatemi tanısı vardı. Hipofosfatemi tanılı olgular incelendiğinde; tamamında düşük fosfor içeren total parenteral nütrisyon uygulaması nedeniyle geliştiğini saptadık. Hiperfosfatemi tanısı almış dört olgunun tamamını ise hiperfosfatemi nedeni belirlenemediği için idiyopatik olarak sınıflandırdık.

4.5.2 Metabolik Kemik Hastalıkları

Prematür üç olgu, prematüritenin metabolik kemik hastalığı tanısı almış ve bu olguların, tüm izlenen prematür olguların %0,5'i olduğunu belirledik. Birinci olgu; 26 gh, 800 gr, C/S ile doğan, uzun süreli mekanik ventilasyon ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı olan hasta idi. Klinikte frontal çıkıntıda artış görülen, tetkiklerinde beş kat artan serum alkalin fosfataz, normal serum kalsiyum ve düşük serum fosfor değerleri olması üzerine olgu, prematüritenin metabolik kemik hastalığı olarak kabul edilmiş.

İkinci olgu; 28 gh, 615 gr, C/S ile doğan, mekanik ventilasyon ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı nedeniyle 300 gün yoğun bakım yatışı olan hasta idi. Serum alkalin fosfataz düzeyinde sekiz kat artış ve normal serum kalsiyum değerleri görülmesi üzerine olgu prematüritenin metabolik kemik hastalığı olarak kabul edilmiş.

Üçüncü ve son olgu ise; 30 gh, 630 gr, C/S ile doğan, mekanik ventilasyon ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı nedeniyle 158 gün yenidoğan yoğun bakımında takibi sonrasında, takibinin devamı açısından dış merkez çocuk yoğun bakım ünitesine sevki yapılan hasta idi. Normal serum kalsiyum değerlerinin yanı sıra yüksek serum alkalin fosfataz düzeyi görülen hasta prematürtenin metabolik kemik hastalığı kabul edilmiş.

4.5.3 Adrenal Yetmezlikler

İncelenen olgulardan üçünde adrenal yetmezlik tanısı vardı. İlk olgu; 41+3 gh, 3200 gr, NSV yol ile dış merkezde doğurtulmuştur. Postnatal 13. gününde direkt hâkimiyetinde hiperbilürubinemi nedeniyle tetkiklerinde ACTH >1250 pg/ml, kortizol: <0,054 ug/dl saptanmıştır. Genetik ve endokrinolojik tetkikler sonrası ACTH direnç sendromu (MC2R c.476C>A) tanısı almıştır. Hidrokortizon tedavisi başlanmıştır.

İkinci olgu; 28 gh, 1070 gr, C/S ile hastanemizde doğan ikiz eşi hasta idi. Yapılan kontrollerinde tiroid fonksiyon değerleri konjenital hipotiroidi ile uyumlu olarak görüldü. Santral nedenlerin ekartasyonu amacıyla yapılan tetkiklerinde kortizol değeri düşük olarak saptandı. Yapılan ACTH uyarı testinde hastanın kortizol yanıtının yetersiz olduğu görülmesi üzerine adrenal yetmezlik düşünüldü ve hastaya hidrokortizon tedavisi başlandı. Hipopitüarizim açısından endokrinoloji polikliniğinde izleme alındı

Üçüncü olgu; dış merkezde 37+1 gh, 2505 gr doğurtulduktan sonra hiperkalemi görülmesi üzerine konjenital adrenal hiperplazi ön tanısı ile ünitemize sevk edilmiş. Yapılan fizik muayenesinde kuşkulu genitalya görülmeyen olgunun, tetkiklerinde hipokortizolemi ve hiperkalemi saptanmış. Ancak olgu, ebeveynleri tarafından, detaylı incelenmesinin ayaktan devam etmesi istenilerek hastaneden çıkarılmış.

4.5.4 Su Metabolizma Bozuklukları

Erken membran rüptürü nedeniyle 28 gh, 1290 gr, C/S ile doğan erkek olgu, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüriteye bağlı komplikasyonlar ve hidrosefali nedeniyle takibinin kırk birinci gününde beyin cerrahisi tarafından elektif ventriküloperitoneal şant takılması amacıyla opere edilmiş. Operasyon sonrası takibi yapılırken, sodyum değerlerinde düşüklük gözlenmesi üzerine detaylı tetkikleri alınmış ve olguda serebral tuz kaybı düşünülmüş. Serebral tuz kaybına yönelik uygun tedavi verilen hastanın düzeldiği görülmüş.

Bir olgu; 25 gh, 800 gr, C/S ile doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alınmış. Annede bilinen risk faktörü veya hastalık olmayan olgunun prematürite, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, sepsis, epilepsi gibi çeşitli hastalıklar nedeniyle çoğunluğu mekanik ventilasyonda olmak üzere izlemi yapılmış. Olgunun postnatal 221.gününde sodyum değerinde yükseklikler gelişmiş. İdrar ozmolalitesi <600 mOsm/kg, serum ozmolalitesi >300 mOsm/kg olarak bulunmuş. Desmopressin tedavisine yanıt alınan olgu, santral Dİ tanısı almıştır.



5.TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde endokrin bozukluklar yaygın bir sorundur. Bu sorunlar genellikle erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya çok düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre küçük boyut ile ilişkilidirler. Ayrıca sıklıkla kritik derecede hasta veya stresli bebeklerde de görülürler. Karşılaşılan en yaygın endokrin bozukluklar; tiroid bozuklukları, adrenal yetmezlik, kalsiyum bozuklukları (en yaygın olarak hipokalsemi) ve glukoz homeostaz bozukluklarıdır (hipoglisemi ve hiperglisemi) (2). Bu çalışmada en sık endokrinolojik sorunların, literatür ile uyumlu şekilde tiroid bozuklukları, kalsiyum bozuklukları ve glukoz homeostaz bozuklukları olduğu görüldü. Endokrin bozukluk saptanan hastalar genellikle prematüredir. Çalışmamızda olguların %24,3'ünü düşük doğum ağırlıklı, %21,7'sini çok düşük doğum ağırlıklı ve %9,5'ini ileri derecede düşük doğum ağırlıklı olarak tespit ettik. Olgularımızın cinsiyet dağılımında erkek/kız oranı bire bire yakındı. Bu sonucu karşılaştırabileceğimiz bir literatür bilgisine ulaşamadık. Endokrinolojik sorunların genellikle prematüre, SGA ve IUGR özellikli hasta grubunda görüldüğü düşünüldüğünde; hem bu hastaların yaşamın ilk günlerinde yenidoğan yoğun bakımı ünitelerinde yatışının yapılması, hem de yatış sürelerinin uzun olması beklenmektedir. Bu sonuca paralel olarak çalışmamızda endokrin sorun saptanan olguların önemli kısmı ilk üç günde yatışı yapılmış olgulardır.

Sağlıklı term yenidoğanların %10 kadarında, özellikle doğumdan sonraki ilk 24 ila 48 saatte "hipoglisemi" ortaya çıkabilir (25). Harris ve arkadaşlarının, 35 gebelik haftası ve üzeri 514 hasta ile yaptıkları çalışmada ise, kan glukozu <47 mg/dl olarak bakıldığında, hipoglisemi için risk altında olduğu düşünülen (SGA, LGA, diyabetik anne bebekleri, geç preterm bebekler ve klinik ekiplerinin belirlediği diğer nedenler) bebeklerin 98'inde (%19) 1'den fazla olan hipoglisemi geliştiğini saptamışlardır (26). Yenidoğanlarda hipoglisemi tanımlamasında Amerikan Pediatri Akademisi ile Pediatrik Endokrinoloji Derneği arasında henüz bir konsensus oluşmamıştır. Biz çalışmamızda, PED'nin kriterlerini esas aldık ve glukoz homeostaz bozukluklarını tüm izlenen hasta grubunda %3,7 ve endokrinolojik sorunu bulunan hasta grubunda ise %24,7 olarak belirledik. Literatürle çalışmamız arasındaki farklılığın, olgularda tanımlanan risk faktörlerinin farklılığından ve farklı bir hasta popülasyonu incelenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bazı yenidoğan grupları geçici hipoglisemi geliştirme riski altındadır. Bunlara prematüre bebekler, IUGR, diyabetik anne bebekleri ve düşük metabolik rezervleri olan bebekler

dahildir. Perinatal asfiksi, sepsis, hipoksi ve hipotermisi olan bebekler gibi yüksek enerji harcaması olan bebekler de hipoglisemi riski altındadır. Doğum sırasında asfiksi veya stresi olan bebeklerde hiperinsülinizmden kaynaklanan hipoglisemi olabilir. Geçici hipoglisemi için bariz risk faktörleri olmayan, öglisemiyi sürdürmek için yüksek glukoz infüzyon hızları gerektiren veya kalıcı veya tekrarlayan hipoglisemisi olan bebekler, optimal olarak tedavi edilecek etiyolojiyi belirlemek için bir değerlendirmeyi gerektirir. Dikkate alınması gereken etiyolojiler arasında konjenital hiperinsülinizm, hormon eksiklikleri ve metabolik bozukluklar bulunur (2). Biz de çalışmamızda geçici neonatal hipoglisemi nedenlerini en sık diyabetik anne bebekliği ile prematürite ve kalıcı neonatal hipoglisemili olgumuzda da ACTH eksikliği olarak literatür ile benzer şekilde saptadık. Kalıcı neonatal hipoglisemili az olgu olmasının çalışma grubumuzun Çanakkale ve çevre illerden sevkedilenler ile sınırlı çevrede bir hasta grubu olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Konjenital hiperinsülinizmi olan bebekler tipik olarak yaşamın ilk birkaç günü içinde kalıcı semptomatik hipoglisemi ile ortaya çıkar. Bazı bebekler, ancak hepsi değil, perinatal hiperinsülinemiye maruz kalma nedeniyle makrozomiktir. Öglisemiyi sürdürmek için glukoz infüzyon hızları yüksektir, genellikle 8 mg/kg/dk'dan fazladır ve bazen 15 ila 20 mg/kg/dk'yı aşar. Hiperinsülinizmin tıbbi tedavisi diazoksit, somatostatin analogları, kalsiyum kanal blokerleri ve protein (lösin) kısıtlı diyeti içerir. Medikal tedavi hipoglisemiyi kontrol edemezse, fokal lezyonların seçici rezeksiyonu veya yaygın form için subtotal pankreatektomi ile cerrahi gereklidir (2). Çalışmamızda 6 olguda, tekrarlayan hipoglisemiler sonrasında medikal tedaviler ile düzelme sağlanmış ve geçici hiperinsülinizm tanısı konulmuştur. Ayrıca olguların tamamında medikal tedavi ile öglisemi sağlandığı için cerrahi uygulamalara gerek kalmamıştır.

Hangi glikoz konsantrasyonunun hiperglisemi olarak tanımlanması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak son yayınlar 150 ila 180 mg/dL'den daha yüksek bir kan şekeri konsantrasyonu kullanmıştır çünkü bu, birçok prematüre bebekte glikozürinin başladığı konsantrasyondur. Ayrıca son zamanlarda erken intravenöz beslenmeye yapılan vurgu nedeniyle hiperglisemi insidansı artıyor olabilir (2). Zamir ve arkadaşları, <27. gebelik haftasında doğan bebeklerin nispeten büyük bir kısmında doğumdan sonra şaşırtıcı derecede uzun bir süre, en az 28 güne kadar hipergliseminin sürdüğünü bildirmiştir. Belirtilen hiperglisemilerin çoğu, 28 günlük gözlemin geç döneminde meydana geldi. Bu, çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde glukoz konsantrasyonlarının çok sık ölçülmediği bir dönemdir (27). İncelenen dosyalarda neonatal hiperglisemi tanısı alan olgumuz

olmamasının yenidoğan yoğun bakım ünitemizde uygulanan erken enteral beslenmeye geçiş protokolleri sayesinde olabileceğini düşündük.

Yenidoğanda hipokalseminin en yaygın nedenleri arasında prematürite, maternal diyabet, perinatal stres/asfiksi, sepsis ve IUGR yer alır (1) (28). Prematüre bebeklerin yaklaşık üçte biri ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çoğu, yaşamın ilk 48 saatinde düşük serum kalsiyum seviyelerine sahiptir (29). Çalışmamızda erken neonatal hipokalsemili olgularda en sık nedeni literatür ile uyumlu olarak prematürite olarak saptadık. Diğer nedenleri de sıklık sırasına göre sepsis, diyabetik anne bebekliği ve asfiksi olarak belirledik. Hipokalsemi sebebi rutin tetkikler ile belirlenmemişse, sonraki adımlar kalp muayenesi de dahil olmak üzere kapsamlı bir fizik muayene yapmak, paratiroid hormonu ve kalsitonin düzeylerini kontrol etmek, timus yokluğunu arayan göğüs radyografisini almak ve DiGeorge Sendromunu değerlendirmek için genetik çalışmalara başvurmak olabilir (28).

Genellikle semptomatik olan geç başlangıçlı hipokalsemi, ilk 72 saatten sonra ve genellikle doğumun ilk haftasının sonunda ortaya çıkar. Geç başlangıçlı hipokalseminin en yaygın nedenleri aşırı fosfat alımı, hipomagnezemi, hipoparatiroidizm ve D vitamini eksikliğidir (29). Çalışmamızda geç neonatal hipokalsemili olgularda en sık nedeni hipomagnezemi olarak saptadık.

Hiperkalseminin nedenleri çok çeşitli olmakla birlikte nadir görülür. En sık nedeni iyatrojeniktir ve ikinci en sık nedeni ise idiyopatik infantil hiperkalsemidir. Hiperkalsemilerin çoğu geçicidir. Bebeklerin çoğu teşhis edildiğinde asemptomatiktir ve rutin testlerde hafif yüksek seviyeler tespit edilir. Nadiren yenidoğanlar, çarpıcı biçimde yüksek değerlerden kaynaklanan semptomlarla başvurabilir. Bu bebeklerde kusma, yetersiz beslenme, sinirlilik, nöbetler ve poliüriye ikincil olarak gelişme geriliği görülebilir (8). Hiperkalsemi tanılı olgularımızın yaklaşık yarısının nedeninin iyatrojenik olduğunu saptadık. Bu olgulardan ikisinde kabızlık ve poliüri semptomlarının olduğunu, semptom geliştiren olguların serum kalsiyum düzeylerinin >13 mg/dl olduğunu belirledik. Zenginleştirilmiş formül mama kullanımı ve/veya fosfat eksikliği, prematür yenidoğanlarda ve daha az sıklıkla term yenidoğanlarda hiperkalsemiye neden olabilir. Fosfat tükenmesi, FGF23'ün salgılanmasını baskılayabilir, FGF23'ün vitamin D üretimi üzerindeki inhibitör etkisini hafifleterek, hiperkalsemi ile sonuçlanan vitamin D seviyelerinde bir artışa neden olabilir. Bu tür bebeklerden alınan plazma PTH konsantrasyonlarına ilişkin veriler yetersizdir ve hiperkalseminin hipofosfatemi ve artan plazma vitamin D konsantrasyonları ile ilişkili olması nedeniyle, plazma PTH'sinin muhtemelen düşük olduğu öne sürülmüştür (30). Çalışmamızda hiperkalsemi tanılı olguların % 78,6'sının prematür olduğunu saptamakla birlikte, her olguya ait PTH ve vitamin D düzeyleri bulunmaması nedeniyle literatürle bir

karşılaştırma yapamadık. Ancak hiperkalsemi tanılı olguların % 35,7'sinde serum fosfor düzeylerinin düşük olduğunu saptadık.

Genel olarak, çeşitli nedenlerle neonatal izole HTT vakalarının gerçek prevalansını elde etmek zordur. İlk olarak, bazı çalışmalar sT4 seviyelerini rapor etmemektedir ve hafif konjenital hipotiroidinin HTT'den farklılaşmasına ilişkin kafa karışıklığı ortaya çıkmaktadır. İkincisi, yayınlanmış çalışmalar bu durumu tanımlamak için çeşitli farklı kriterler kullanmıştır (12). Üzerinde uzlaşmış TSH sınır değerleri olmadığından, çalışmamız içerisinde kalan normal sT4 düzeylerine rağmen hafif yüksek TSH değerleri olan olgular neonatal hipertirotropinemi olarak adlandırılmış. Çalışmamız sırasında bu olguları detaylı incelediğimizde ise olguların 20'sinde (% 36,3) postnatal yirmi birinci gün geçilmesine rağmen halen TSH yüksekliğinin devam ettiğini ve tüm yatırılarak izlenen olgular arasında gerçek neonatal hipertirotropinemi prevalansının aslında % 1,1 olduğunu saptadık. Chiesa ve ark (12) tarafından yayınlanan bir sistematik derlemede neonatal HTT'nin genel prevalansı %0.06 olarak tahmin edilmiştir. Neonatal HTT konusundaki uzlaşılar sonrasında genel prevalans konusunda net bilgiler ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

Konjenital hipotiroidizm 2000 yenidoğandan yaklaşık 1'ini etkiler (31). Bazı bebekler, normal yenidoğan taramasına rağmen yaşamın ilk birkaç haftasında TSH yükselmesi geliştirir. Bu gecikmiş TSH artış paterni özellikle erken doğmuş, düşük doğum ağırlığı veya akut hasta olan bebeklerde yaygındır ve önerilen mekanizmalar arasında hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninin olgunlaşmaması, tiroid dışı hastalık ve TSH salgısını baskılayabilen ilaçlara maruz kalma yer alır. Wisconsin'den 3137 prematür bebek (gebelik yaşı 22-31 hafta) üzerinde yapılan bir çalışma, çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) doğan bebeklerde %1.8 gecikmiş TSH artışı insidansını belgelemiştir. Benzer bir insidans (%1.9) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 2000 gr'dan az doğum ağırlığına sahip 911 bebekten oluşan bir Japon kohortunda gözlemlendi (32). Türkiye'de tarama programının sonucu olarak konjenital hipotiroidi sıklığı 1/650 olarak bulunmuştur (33). Çalışmamızda tarama programları ile tanı konulan konjenital hipotiroidi olgularını çıkardığımızda, konjenital hipotiroidizm prevalansını %1,2 olarak saptadık ancak hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculuğu sonrası izlemlerinin çalışma kapsamımızda olmaması nedeniyle geçici ya da kalıcı hipotiroidi ayırımı yapamadık. Yenidoğan tarama programları ile konjenital hipotiroidinin tanı yaşı belirgin olarak düşmüştür. Çalışmalarda, ortalama tanı yaşı 11-12 gün; ülkemizde ise 2010 yılında 15,7 gün olarak bildirilmiştir. Anık ve arkadaşlarının konjenital hipotiroidi etiyolojisi üzerine 2020 yılında yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı 20,5 gün olup, tanı anındaki ortalama sT4 düzeyi 0,72 ng/dL, ortalama TSH düzeyi 37,6 mIU/mL olarak saptanmıştır (33). Bizim çalışma grubumuzda konjenital

hipotiroidili olguların, ülkemizdeki diğer çalışmalara göre biraz daha erken günlerde saptanmasının ünitemizde bu konuda oluşturulan protokoller ve bunun neticesinde gelişen farkındalık sayesinde olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda tanı anında bakılan ortanca TSH değerini ve ortanca sT4 değerini diğer çalışmalara benzer değerlerde saptadık.

Prematüre hipotiroidizmi, çok düşük serum T4 ve sT4 seviyeleri ile aynı anda normal veya düşük TSH seviyeleri ile karakterize edilir (34). Prematüre yenidoğanlarda serum T4 ve sT4 seviyeleri yaşamın ilk günlerinde gestasyonel yaşa göre değişmektedir ve doğumdan sonraki 10 ila 14. günler arasında en düşük seviyeye düşer. Düşük gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile bu durum daha da şiddetlenir (35). Dursun ve ark. 2016 ile 2018 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada akut respiratuar distres sendromu tanılı çok düşük doğum ağırlıklı 98 olguda prematürelğe bağlı hipotiroidizmi insidansını % 56,1 olarak saptamıştır (36). La Gamma ve arkadaşları ise 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada 24w-28w arası yenidoğanların yaklaşık % 50'sinde prematüre hipotiroidizmi saptamıştır (37). Çalışmamızda izlenen tüm prematür olguların % 3'ünde prematüre hipotiroidizmi geliştiğini, ortanca doğum yaşının 29+1w ve ortanca serbest T4 düzeyinin ise 0,58 ng/dl olduğunu saptadık. Prematüriteye bağlı hipotiroidizmi saptadığımız olgu sayımızın; tüm yatırılarak izlenen olgular arasında <28w ya da çok düşük veya aşırı düşük doğum ağırlıklı olgu sayımızın az olmasından ve tiroid hormon düzeyleri laboratuvar ölçümlerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İnsan vücudunda bol miktarda bulunan bir katyon olan magnezyum, birçok fizyolojik fonksiyonda önemli bir rol oynar. Yenidoğanlarda hipomagnezemi sıklıkla yenidoğan nöbetleri ve psikomotor gecikme olarak kendini gösterir. Genellikle gestasyonel diyabetli kadınların çocuklarında görülür (38). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde magnezyum ve kalsiyum metabolizma anormallikleri sıklıkla görülmektedir. Kalsiyum bozuklukları, hipomagnezemili hipokalsemiye veya hipermagnezemili hiperkalsemiye olduğu gibi magnezyum tarafından yansıtılabilir. Diyabetik anne bebeklerinde, IUGR'a bağlı ve gentamisin veya furosemid kullanımına sekonder olarak gelişebilir. Kalsiyum ve magnezyum serum değerlerindeki anormallikler her bebek için endişe vericidir ve daha fazla araştırmayı gerektirir. Yenidoğanlarda gerçek genel insidans iyi belgelenmemiştir ve henüz belirlenmemiştir; bununla birlikte, yenidoğanlar diğer hasta gruplarına göre daha yatkın görünmektedir (39). Çalışmamızda tüm izlenen olguların % 1'inde magnezyum bozukluğu olduğunu ve bu olguların büyük bir kısmının hipomagnezemi olduğunu saptadık. Yalnızca iki olguda hipermagnezemi belirledik. Yenidoğan hipermagnezemi, hakkında yeterli bilgi sahibi olunmayan bir durumdur. En yaygın neden preeklampatik

annelere uygulanan intravenöz magnezyum sülfat tedavisi olmakla birlikte doğum asfiksisi, magnezyum sülfat lavmanı veya antiasit uygulamasından kaynaklanabilir. Ayrıca yenidoğanlarda, semptomlar ile magnezyum serum seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. İyatrojenik ilaç hatası olasılığı, özellikle bilinen başka hiçbir faktör olmadığında dikkate alınmalıdır. Yenidoğan hipomagnezemi için reçete edilen magnezyum sülfat dozunun dikkatli hesaplanması ve uygulanması ile yazılı siparişlerde ve ilaç etiketlerinde kullanılan ölçüm birimlerinin çeşitliliği göz önüne alınmalıdır (40). Ali ve ark. (2003), iki prematür olguda total parenteral nütrisyonla ilgili iyatrojenik hipermagnezemi saptamıştır (41). Çalışmamızda hipermagnezemi saptadığımız 2 olguda; maternal peeklampsi veya doğum asfiksisi öyküsü olmadığını ve magnezyum sülfat lavmanı ile antiasit uygulaması yapılmadığını belirledik. Bu nedenle olgularda parenteral nütrisyon uygulaması ile hipermagnezemi gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipofosfatemiyi doğumun ilk günlerinde ortaya çıkabilir ve aylarca devam edebilir. Genellikle beslenme temeli vardır. En sık düşük fosfor içeriğine sahip parenteral beslenme alan veya anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde görülür (42). Çalışmamızda endokrin sorunu olan olguların % 3,3'ünde hipofosfatemiyi saptadık. Hipofosfatemiyi tanımlı olguların epikriz ve tedavi bilgilerini ayrıntılı değerlendirdiğimizde, belirtilen tarihlerde ilimiz ve çevre illerde parenteral nütrisyonla eklenilebilecek fosfor içerikli preparat bulunmasındaki zorluklar sebebiyle fosfor açısından fakir parenteral nütrisyon kullanıldığını saptadık ve bu sorunun hipofosfatemiyeye neden olduğunu düşünmekteyiz.

Hiperfosfateminin beslenme veya beslenme dışı nedenleri olabilir. Beslenme nedenleri genellikle aşırı fosfor içeriğinin infüzyonu veya parenteral beslenme solüsyonundan verilen kalsiyum ve fosforun alışılmadık bir kombinasyonu ile ortaya çıkar. Beslenme dışı nedenler ise düşük renal glomerüler filtrasyon ile birlikte intrasellüler fosforun ekstrasellüler alana salınmasını ve perinatal asfiksiyi içerir (42). Çalışmamızda, hiperfosfatemiyi tanımlı almış beş olgunun hiçbirinde perinatal asfiksi öyküsü olmamakla beraber, olguların glomerüler filtrasyon düzeyleriyle ilgili bilgiye ulaşamadık. Parenteral nütrisyon içerikleri incelenen ve fosfor aşırı alımı olmadığı görülen bu olguların hiperfosfatemiyi nedenini belirleyemedik ve idiyopatik olarak sınıflandırdık.

Önemli beslenme ve tıbbi gelişmelere rağmen, prematüre metabolik kemik hastalığı, preterm, düşük doğum ağırlıklı ve kronik hasta yenidoğanlarda önemli bir komorbidite olmaya devam etmektedir. Prematürenin metabolik kemik hastalığının çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %16-40'ında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Kısmen prematürenin metabolik kemik hastalığının (prematüre osteopenisi veya prematüre raşitizmi olarak da bilinir) tanımı konusunda fikir birliği olmaması nedeniyle

kesin insidans bilinmemektedir (43). Çalışmamızda metabolik kemik hastalığı tanısı almış üç olgumuzun da aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler olduğunu saptadık. Bu olguların, tüm izlenen prematüre olgular içerisindeki oranı % 0,5 idi. İzlenen grupta aşırı düşük doğum ağırlıklı olgu sayımızın az olması ve ayrıca metabolik kemik hastalığı kesin tanısı için konsensus sağlanmış net veriler olmaması nedeniyle literatür ile çalışmamız arasında farklılık oluştuğunu düşünmekteyiz.

Klinik bulguların spesifik olmaması ve normal serum kortizol düzeyinin çocuklara ve yetişkinlere göre çok daha düşük olması nedeniyle yenidoğanda adrenal yetmezlik tanısı koymak zordur (24). Adrenal yetmezlik, acil tanı ve tedavi gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Adrenal yetmezlik, yaşamın erken döneminde nispeten nadirdir ve yaklaşık 1:5,000–10,000 çocuğu etkiler (44). Çalışmamızda iki olgu adrenal yetmezlik tanısı almıştır.

Serebral tuz kaybı, yüksek idrar sodyum ve hipovolemi ile birlikte hiponatremi ile karakterizedir. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak en çok merkezi sinir sistemi hasarından sonra görülür. Serebral tuz kaybı hala tartışmalı bir durum olduğundan, kesin insidansı ve prevalansını belirlemek zor olabilir. En yaygın olarak anevrizmal subaraknoid kanamadan sonra görülür, ancak merkezi sinir sisteminin hasarlanmasına neden olan diğer durumlar sonrasında da görülebilir (45). Çalışmamızda serebral tuz kaybı tanısı almış bir olgu belirlendi. Hidrosefali tedavisi amacıyla olan ventriküloperitoneal şant operasyonunun ardından, olguda operasyonel hasara bağlı serebral tuz kaybı geliştiğini düşünmekteyiz.

Konjenital Adrenal Hiperplazi'nin klasik formlarının görülme sıklığının 1:5000 ile 1:15,000 arasında değiştiği ve etnik/ırksal kökenler arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Öte yandan mevcut veriler, non klasik formlarının ise 1:1000 insidansı ile klasik formlardan daha yaygın olduğunu göstermektedir (46). Çalışmamızda hiperkalemi, hipotansiyon, hiponatremi görülen bir olguda konjenital adrenal hiperplazi tanısı düşünülmüş ve araştırmaya alınmış ancak kesin sonuca ulaşılamamıştır.

Dİ, vazopressin eksikliğine veya poliüri ile sonuçlanan vazopressin direncine bağlı olarak idrarı konsantre edememe ile karakterizedir. Dİ nadirdir ve prevalansı 1:25.000 olarak tahmin edilmektedir ve vakaların %10'dan azı kalıtsaldır. Santral Dİ, vakaların %90'ından fazlasını oluşturur ve nedenine bağlı olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Nefrojenik Dİ ise santral formundan daha az sıklıkta görülür (47). Çalışmamızda prematüre doğum öyküsü olan bir olgu, her ne kadar Dİ tanısını yenidoğan yoğun bakım ünitesinde almış olsa bile, postnatal 221. günde tanı almıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Hiperglisemi tanısı için girilmiş ICD kodu bulunmaması nedeniyle neonatal hiperglisemi olguları değerlendirilmemiştir.

Yenidoğan tarama programları ile konjenital hipotiroidi tanısı alan olgular çalışma dışında tutuldu.

Hipokalsemi tanılı olgular incelendiğinde, serum D vitamini düzeyi veya maternal D vitamini düzeyi olguların tamamında çalışılmadığından, hipokalsemi nedenleri bu etiyoloji açısından yorumlanamadı.



6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki yenidoğan yoğun bakım hastalarında, en sık görülen endokrinolojik sorunların sırasıyla; tiroid bozuklukları (%5,3), kalsiyum metabolizma bozuklukları (%3,8), glukoz homeostaz bozuklukları (%3,7), magnezyum bozuklukları (%1) ve diğer endokrinolojik sorunlar % 1,3 olduğunu söyleyebiliriz.
2. Endokrinolojik bozukluk saptanan olguların erkek/kız oranı 1/1,1 olarak kız cinsiyet lehine tespit edildi.
3. Endokrinolojik sorunlar en sık prematüre bebeklerde görüldü. Bu nedenle, bu grup hastaların endokrinolojik sorunlar açısından daha dikkatli incelenmesi gerektiğini söyleyebiliriz.
4. Literatür çalışmalarında sağlıklı term yenidoğanlarda % 10, risk faktörüne sahip pretermelerde ise % 19 oranında hipoglisemi görülmektedir. Çalışmamızda ise tüm grupta hipogliseminin % 3,7 oranında görüldüğünü tespit ettik. Çalışmamızdaki farklılığın, çalışma grupları ve kullanılan risk faktörlerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.
5. Geçici neonatal hipoglisemi nedenlerini; diyabetik anne bebekliği, prematürite, sepsis, SGA, LGA, geçici hiperinsülinizm olarak tespit ettik.
6. Hipokalsemi en sık kalsiyum metabolizma bozukluğudur. Çalışmamızda erken neonatal hipokalseminin en sık nedenini prematürite ve diğer nedenleri de maternal diyabet, perinatal stres/asfiksi, sepsis ve IUGR olarak tespit ettik.
7. Çalışmamızda geç neonatal hipokalsemili olgularda en sık nedeni, hipomagnezemi olarak saptadık.
8. Tüm yatırılarak izlenen olgular arasında gerçek neonatal hipertirotropinemi prevalansının % 1,1 olduğu görüldü.
9. Çalışmamızda, tarama programları ile tanısı konulan olgular hariç konjenital hipotirodizm prevalansını %1,2 olarak saptadık. Hastaların yenidoğan yoğun bakım

ünitesinden taburculuğu sonrası izlemlerinin çalışma kapsamımızda olmaması nedeniyle geçici ya da kalıcı hipotiroidi ayırımı yapamadık.

10. Yatırılarak izlenen tüm prematüre olguların %3'ünde prematüre hipotiroidisini geliştiğini tespit ettik.

11. Yenidoğanlarda magnezyum bozuklukları insidansını gösteren yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda tüm izlenen olguların % 1'ini magnezyum metabolizma bozukluklarının oluşturduğunu tespit ettik.

12. Yenidoğan hipermagnezemi hakkında yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda hipermagnezeminin, olguların tamamında parenteral nütrisyon kaynaklı geliştiğini saptadık.

13. Çalışmamızda tüm izlenen olguların % 0,8'ini fosfor metabolizma bozukluklarının oluşturduğunu tespit ettik.

14. Çalışmamızda tüm izlenen prematür olguların % 0,5'inde prematürünün metabolik kemik hastalığı olduğunu tespit ettik. Prematürünün metabolik kemik hastalığı için belirlenmiş net tanı kriterleri olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılacak yeterli literatür bilgisi bulamadık.

15. Adrenal yetmezlik, yaşamın erken döneminde nispeten nadirdir ve yaklaşık 1:5,000–10,000 çocuğu etkiler. Çalışmamızda tüm izlenen olguların % 0,1'inde adrenal yetmezlik saptadık.

7.KAYNAKLAR

1. Palma Sisto, P. A. (2004). *Endocrine disorders in the neonate. Pediatric Clinics of North America*, 51(4), 1141–1168.
2. Hyman, S. J., Novoa, Y., & Holzman, I. (2011). *Perinatal Endocrinology: Common Endocrine Disorders in the Sick and Premature Newborn. Pediatric Clinics of North America*, 58(5), 1083–1098.
3. Thompson-Branch, A., & Havranek, T. (2017). *Neonatal Hypoglycemia. Pediatrics in Review*, 38(4), 147–157.
4. Adamkin, D. H. (2017). *Neonatal hypoglycemia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(1), 36–41. doi:10.1016/j.siny.2016.08.007.
5. Sweet, C. B., Grayson, S., & Polak, M. (2013). *Management strategies for neonatal hypoglycemia. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 18(3), 199–208.
6. Rozance, P. J., & Hay, W. W. (2010). *Neonatal Hyperglycemia. NeoReviews*, 11(11), e632–e639.
7. Thomas, T. C., Smith, J. M., White, P. C., & Adhikari, S. (2012). *Transient Neonatal Hypocalcemia: Presentation and Outcomes. PEDIATRICS*, 129(6), e1461–e1467.
8. Rodd, C., Goodyer, P. *Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. Pediatr Nephrol* 13, 542–547 (1999).
9. Ogilvy-Stuart, A. L. (2002). *Neonatal thyroid disorders. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 87(3), 165F–171. doi:10.1136/fn.87.3.f165.
10. Rastogi, M.V., LaFranchi, S.H. *Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis* 5, 17 (2010).
11. Shigeo Iijima (2019) *Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat?*, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32:15, 2591-2597.
12. Chiesa, A. E., & Tellechea, M. L. (2021). *Update on Neonatal Isolated Hyperthyrotropinemia: A Systematic Review. Frontiers in endocrinology*, 12, 643307. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.643307>.
13. Zung, A., Tenenbaum-Rakover, Y., Barkan, S., Hanukoglu, A., HersHKovitz, E., Pinhas-Hamiel, O., ... Zadik, Z. (2010). *Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. Clinical Endocrino.*
14. Sultan, C., Paris, F., Jeandel, C., Lumbroso, S., & Benoit Galifer, R. (2002). *Ambiguous Genitalia in the Newborn. Seminars in Reproductive Medicine*, 20(3), 181–188.
15. Chinoy, A., Mughal, M. Z., & Padidela, R. (2019). *Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, fetalneonatal–2018–316330.

16. Subramanian, R., & Khardori, R. (2000). *Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic Implications, Clinical Presentations, and Treatment*. *Medicine*, 79(1), 1–8.
17. Pająk A, Królak-Olejniak B, Szafrńska A. Early hypophosphatemia in very low birth weight preterm infants. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jun ve 27(6):841-847.
18. Rigo J, Curtis MD. *Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Metabolism*. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant (Eight edition). Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006:1491-1523.
19. Moe, S. M. (2008). *Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium. Primary Care: Clinics in Office Practice*, 35(2), 215–237. doi:10.1016/j.pop.2008.01.007.
20. Nov, Bonilla-Félix M. Potassium regulation in the neonate. *Pediatr Nephrol*. 2017 ve 32(11):2037-2049.
21. Lu, H. A. J. (2017). *Diabetes Insipidus. Aquaporins*, 213–225.
22. van der Lee, D., de Bruin, C., Steggerda, S. J., & Vlaardingerbroek, H. (2020). *Idiopathic SIADH in the premature newborn, a case report*. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 13(2), 283–285.
23. Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). *Adrenal insufficiency*. *The Lancet*, 397(10274), 613–629.
24. Yiğit, Ş., Türkmen, M., Tuncer, O., Taşkın, E., Güran, T., Abacı, A., Çatlı, G., & Tarım, Ö. (2018). *Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report*. *Turk pediatri arsivi*, 53(Suppl 1), S.
25. Thompson-Branch, A., & Havranek, T. (2017). *Neonatal Hypoglycemia*. *Pediatrics in Review*, 38(4), 147–157.
26. Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2012). *Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk*. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 787–791.
27. Hay, W. W., & Rozance, P. J. (2018). *Neonatal Hyperglycemia—Causes, Treatments, and Cautions*. *The Journal of Pediatrics*, 200, 6–8.
28. Olicker, A. L., Fanaroff, A. A., & Fanaroff, J. M. (2018). *Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium in the Newborn*. *Common Problems in the Newborn Nursery*, 109–115.
29. Vuralli, D. (2019). *Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated?* *International Journal of Pediatrics*, 2019, 1–7.
30. Stokes, V. J., Nielsen, M. F., Hannan, F. M., & Thakker, R. V. (2017). *Hypercalcemic Disorders in Children*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(11), 2157–2170.
31. Wassner, A. J. (2018). *Congenital Hypothyroidism*. *Clinics in Perinatology*, 45(1), 1–18. doi:10.1016/j.clp.2017.10.004.

32. Cherella, Christine E. ve Wassner, Ari J. Update on congenital hypothyroidism, *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity: February 2020 - Volume 27 - Issue 1 - p 63-69* doi: 10.1097/MED.0000000000000520.
33. Anık, A., Berber İ.B.B., Ünüvar T., Anık A. (2020). İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020 ve doi:10.5222/buchd.2020.38243, 10(3):239-44.
34. Iijima, S. (2018). Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–7.
35. Yılmaz, A., Ozer, Y., Kaya, N. et al. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. *BMC Pediatr* 21, 344 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02826-6>.
36. Dursun, M., & Ozcabi, B. (2021). Associations of Respiratory Distress Syndrome Severity and Other Factors With Transient Hypothyroxinemia of Prematurity. *Cureus*, 13(8), e17159. <https://doi.org/10.7759/cureus.17159>.
37. La Gamma, E. F., van Wassenaeer, A. G., Ares, S., Golombek, S. G., Kok, J. H., Quero, J., ... Paneth, N. (2009). Phase 1 Trial of 4 Thyroid Hormone Regimens for Transient Hypothyroxinemia in Neonates of <28 Weeks' Gestation. *PEDIATRICS*, 124(2), e258–e268. doi.
38. Mehta, Y., Shitole, C., & Setia, M. S. (2016). Factors Associated With Changes in Magnesium Levels in Asymptomatic Neonates: A Longitudinal Analysis. *Iranian journal of pediatrics*, 26(1), e2662. <https://doi.org/10.5812/ijp.2662>.
39. Magnesium disorders (hypomagnesemia, hypermagnesemia). Gomella T, & Cunningham M, & Eyal F.G., & Tuttle D.J.(Eds.), (2013). *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 7e*. McGraw Hill. <https://accesspediatrics.mhmedical.com>.
40. 2002, Narchi H. Delayed intestinal transit and arrhythmias due to iatrogenic neonatal hypermagnesemia. *IntPediatr*. ve 17(3):154-155.
41. Ali, A., Walentik, C., Mantych, G. J., Sadiq, H. F., Keenan, W. J., & Noguchi, A. (2003). Iatrogenic Acute Hypermagnesemia After Total Parenteral Nutrition Infusion Mimicking Septic Shock Syndrome: Two Case Reports. *PEDIATRICS*, 112(1), e70–e72. doi:10.154.
42. 2002, Otto Buczkowska E.[Calcium and phosphorus homeostasis in the developmental population. Part II: neonatal disturbances in the serum calcium and phosphorus concentration]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. ve Polish.*, 8(2):105-10.
43. Rustico, S. E., Calabria, A. C., & Garber, S. J. (2014). Metabolic bone disease of prematurity. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 1(3), 85–91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.
44. Buonocore, F., McGlacken-Byrne, S. M., del Valle, I., & Achermann, J. C. (2020). Current Insights Into Adrenal Insufficiency in the Newborn and Young Infant. *Frontiers in Pediatrics*, 8. doi:10.3389/fped.2020.619041.
45. Tenny S, Thorell W. Cerebral Salt Wasting Syndrome. 2022 Feb 21. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve 30521276.*, 2022 Jan–. PMID:.
46. Witchel S. F. (2017). Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 30(5), 520–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>.

47. Dabrowski, E., Kadakia, R., & Zimmerman, D. (2016). *Diabetes insipidus in infants and children. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(2), 317–328. doi:10.1016/j.beem.2016.02.006.

