

## Badania przesiewowe w specjalnych kategoriach noworodków narażonych na wrodzoną niedoczynność tarczycy – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej\*

Screening in specific categories of neonates exposed to congenital hypothyroidism

<sup>1</sup>Iwona Beń-Skowronek, <sup>2</sup>Anna Kucharska, <sup>3</sup>Maciej Hilczer, <sup>4</sup>Mariusz Ołtarzewski, <sup>5,6</sup>Mieczysław Szalecki, <sup>7a</sup>Mieczysław Walczak, <sup>8b</sup>Teresa Jackowska, <sup>3c</sup>Andrzej Lewiński, <sup>9</sup>Artur Bossowski

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup>Zakład Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka – Warszawa

<sup>5</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

<sup>6</sup>Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu UJK

<sup>7</sup>Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wzrostu i Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>8</sup>Klinika Pediatrii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa

<sup>9</sup>Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

\*Rekomendacje napisane pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, a – konsultant krajowy z endokrynologii i diabetologii dziecięcej, b – konsultant krajowy z pediatrii, c – konsultant krajowy z endokrynologii

### Streszczenie

Zaburzenia czynności tarczycy w okresie płodowym i pourodzeniowym u noworodków przedwcześnie urodzonych prowadzą do zaburzeń dojrzewania tkanki nerwowej, szkieletu i innych tkanek ustroju. Nieprawidłowości wynikające z braku hormonów tarczycy w tym okresie powodują trwałe zmiany, które nie znikają nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszym czasie. W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3–5 dobie życia, a następnie po 3 tygodniu życia. Wartości TSH są wówczas często niskie, gdyż niedojrzały układ podwzgórzowo-przysadkowy wydziela niedostateczne ilości TSH nawet w sytuacji, gdy fT4 i fT3 są obniżone. W związku z potrzebą wczesnego rozpoznawania i leczenia niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową (small for gestational age, SGA) rekomenduje się oznaczenia TSH i fT4 w 3–5 dobie życia u wcześniaków i dzieci z SGA niezależnie od badania przesiewowego w celu włączenia leczenia l-tyroksyną przed ukończeniem drugiego tygodnia życia wtórnej lub pierwotnej niedoczynności tarczycy.

### Słowa kluczowe

wrodzona niedoczynność tarczycy, testy przesiewowe, wcześniaki, dzieci z niską masą urodzeniową

### Abstract

Prenatal and postnatal thyroid function disorders in preterm neonates lead to disturbances in the maturation of nerve tissue, skeleton, and other tissues of the organism. Abnormalities caused by thyroid hormone deficiency in this period lead to irreversible changes that do not disappear even after subsequent thyroid compensation. In the present screening program, TSH was determined on day 3–5 of life, followed by an assay after the 3rd week of life in preterm neonates. In this period, TSH values are often low, as the immature

hypothalamic-pituitary system secretes insufficient amounts of TSH, even when fT4 and FT3 are reduced. Given the need for early diagnosis and treatment of primary and secondary hypothyroidism in premature infants and children with low birth weight (small for gestational age- SGA), determination of TSH and fT4 on day 3-5 of life in premature infants and SGA children is recommended, irrespective of the screening, in order to include l-thyroxine treatment of secondary or primary hypothyroidism before the end of the second week of life.

#### Key words

congenital hypothyroidism, screening test, premature infants, SGA – small for gestational age

## Wstęp

Hormony tarczycy odgrywają bardzo ważną rolę we wzroście i dojrzewaniu komórek i tkanek w okresie płodowym i noworodkowym. Zaburzenia czynności tarczycy w tych okresach życia prowadzą nie tylko do zaburzeń metabolicznych, przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, czynności serca, ale przede wszystkim do zaburzeń dojrzewania tkanki nerwowej, szkieletu i innych tkanek ustroju. Nieprawidłowości wynikające z braku lub nadmiaru hormonów tarczycy w okresie płodowym i noworodkowym powodują trwałe zmiany, które nie znikają nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszym czasie.

Pomiędzy 10 a 12 tygodniem wieku ciążowego w tarczycy płodu pojawiają się pęcherzyki, można zaobserwować gromadzenie jodu i oznaczyć tyreoglobulinę w ich wnętrzu. Pomiędzy 11 a 12 tygodniem ciąży w surowicy płodu wykrywalne są hormony tarczycy – część tej puli pochodzi od matki. Stężenie hormonów tarczycy zwiększa się proporcjonalnie do wieku ciążowego i stabilizuje pomiędzy 27 a 28 tygodniem życia płodowego, równocześnie zwiększa się produkcja tyreoglobuliny [1].

Zdolność do gromadzenia jodu w tarczycy wykształca się pomiędzy 10 a 11 tygodniem ciąży. Pomiędzy 36 a 40 tygodniem ciąży dojrzewa zdolność do efektu Wolffa-Chaikoffa, dlatego wcześniaki są bardzo wrażliwe na hamujące czynność tarczycy działanie dużych dawek jodu (stosowanych jako kontrastowe środki jodowe lub jako środki odkażające) [1–3].

TSH jest wykrywalne około 12 tygodnia życia płodowego (3–4 mIU/l), a w ostatnich dwóch trymestrach jego stężenie zwiększa się do 6–8 mIU/l. Ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem hormonów tarczycy a wydzielaniem TRH i TSH można zaobserwować od około 20 tygodnia życia płodowego. TRH pochodzenia podwzgórzowego jest wykrywalne wyłącznie w krążeniu wrotnym przysadki. W czasie ciąży duża ilość TRH obecna we krwi obwodowej jest produkowana w łożysku i trzustce [1]. Część TRH jest transportowana do matki, a u płodu TSH zwiększa się około 25 tygodnia ciąży. Stężenie TSH u noworodków przedwcześnie urodzonych przez matki z chorobą Gravesa-Basedowa i przezłożyskowym transportem przeciwciał stymulujących tarczycę obniża się w podobnym stopniu dopiero w połowie ciąży [1–3].

Stężenie TRH w surowicy płodu jest wyższe niż u matki z powodu pozapodwzgórzowej produkcji TRH (w łożysku i w trzustce) i obniżonej aktywności osocza płodowego w zakresie metabolizowania TRH. Znaczenie fizjologiczne tego zjawiska pozostaje nieznane [1].

W życiu płodowym tkankowy metabolizm hormonów tarczycy warunkuje wzrost i rozwój dziecka. W procesie aktywacji i dezaktywacji hormonów tarczycy uczestniczą trzy dejodynazy jodotyroninowe. Biorą one udział w regulacji zaopatrzenia w T3 rozwijających się tkanek, ale też zabezpieczają płód przed nadmiernym stężeniem hormonów tarczycy. Nie jest znane fizjologiczne znaczenie obniżonego stężenia T3 w czasie życia płodowego, ale prawdopodobnie służy ono ograniczaniu regulowanej przez T3 termogenezy i przyspiesza procesy anaboliczne u rosnącego płodu oraz dojrzewanie tkanek [1–3].

Łożysko jest przepuszczalne dla hormonów tarczycy w ograniczonym stopniu i płodowy układ podwzgórze-przysadka-tarczyca rozwija się relatywnie niezależnie od stężenia hormonów tarczycy matki. W niedoczynności tarczycy u matki łożyskowy transport jodu umożliwia prawidłową produkcję hormonów tarczycy płodu. W nadczynności tarczycy u matki dejodynaza D3 rozkłada nadmiar hormonów tarczycy w łożysku. Transport łożyskowy matczynej T4 odgrywa istotną rolę w pierwszej połowie ciąży, gdy produkcja płodowych hormonów jest niewielka. To od hormonów matczyńskich zależy rozwój mózgu między 10 a 20 tygodniem ciąży. Płód korzysta z T4 transportowanego do płynu owodniowego: stężenie T4 w płynie owodniowym jest około 10 razy wyższe niż we krwi płodu i prawie równe stężeniu T4 u matki [1–6]. Niedoczynność tarczycy u matki, zwłaszcza nieleczona przed 17 tygodniem ciąży, wpływa na pogorszenie rozwoju psychomotorycznego dziecka [7]. Wcześniaki są szczególnie narażone na skutki niedoboru hormonów tarczycy, który powoduje zaburzenia rozwoju neurocytów ośrodkowego układu nerwowego [7–8].

Łożysko jest w pełni przepuszczalne dla TRH, jodu, leków tyreostatycznych i przeciwciał przeciwtarczycowych w klasie IgG, natomiast nieprzepuszczalne dla matczynej TSH i tyreoglobuliny.

Czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u wcześniaków zależy od wieku ciążowego. Im młodszy płód, tym większe znaczenie ma przerwanie transportu łożyskowego hormonów tarczycy matki i jodu. Niedojrzałość ośrodkowego układu nerwowego znajduje odbicie w braku wzrostu produkcji TRH i TSH, a często czynność ośrodków mózgowych jest dodatkowo zaburzona wskutek niedotlenienia, infekcji okołoporodowych i krwawienia do mózgu. U wcześniaków urodzonych przed 31 tygodniem ciąży często nie obserwuje się po porodzie wzrostu stężenia T4 w surowicy i taka sytuacja może utrzymywać się przez blisko 2 tygodnie. Niedojrzała wątroba produkuje zbyt mało TBG, zbyt mały jest też dowóz jodu. Bardzo młode wcześniaki, urodzone przed 32 tygodniem ciąży, mają

ograniczoną możliwość dowozu jodu z pokarmem – żywienie dożylnie, częste przetoczenia składników krwi, leki moczopędne obniżają zasoby tego pierwiastka. Mniejsza ilość brunatnej tkanki tłuszczowej nie pozwala na prawidłową termogenezę.

Noworodki z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA, small for gestational age) mają zazwyczaj wyższe stężenie TSH, a niższe wolnej T4 w surowicy niż noworodki zdrowe. Wynika to z przewlekłego niedożywienia w okresie płodowym, zaburzeń transportu łożyskowego, niedotlenienia i kwasicy. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca są proporcjonalne do stopnia niedożywienia płodu [5,6].

Celem badań wykrywających wrodzoną niedoczynność tarczycy jest tak wczesne włączenie leczenia, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego – by w pierwszych tygodniach po urodzeniu prawidłowo wytwarzały się wypustki komórek nerwowych i połączenia synaptyczne między nimi. Czas skutecznego działania jest krótki – do 4 tygodni od porodu, a najlepiej nie później niż po 1–2 tygodniach pacjent powinien mieć prawidłowe poziomy fT4 i fT3 w surowicy i w tkankach. Takie okno terapeutyczne pozwala na uzyskanie optymalnego rozwoju umysłowego dziecka w przyszłości [8,9]. Stężenie TSH nie ma tu istotnej wartości diagnostycznej, gdyż u płodu i wcześniaka oś przysadkowo-tarczycowa nie zawsze działa sprawnie. U wcześniaka, dziecka z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA, small for gestational age), z niską i bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, very low body weight – 1500–1000 g i ELBW, extremely low body weight – poniżej 1000 g) najważniejsze jest utrzymanie prawidłowych stężeń fT4 i fT3 [10–14].

Przyczynami pierwotnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- agenezja lub dysgeneza tarczycy,
- ektopia tarczycy,
- defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy,
- obwodowa oporność na hormony tarczycy,
- znaczny niedobór jodu w środowisku,
- nadmierna podaż jodu (stosowanie leków zawierających jod, np. amidaronu, a ponadto jodowych środków kontrastowych w radiologii czy środków odkażających zawierających jod),
- polekowa niedoczynność tarczycy (leki podawane matce w czasie ciąży: tiamazol, propyltiouracyl, sole litu).

Przyczynami wtórnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie przysadki w wyniku krwawień śródczaszkowych, urazu okołoporodowego,
- wielohormonalna niedoczynność przysadki uwarunkowana genetycznie.

Przyczynami trzeciorzędowej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie podwzgórza w wyniku krwawień śródczaszkowych i urazu porodowego noworodków i wcześniaków,

- wady OUN obejmujące podwzgórze,
- stan po zakażeniach OUN,
- zespół zaburzeń oddychania (RDS).

W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3–5 dobie życia, a następnie po 3 tygodniu życia. Wartości TSH są wówczas często niskie, gdyż niedojrzały układ podwzgórzowo-przysadkowy wydziela niedostateczne ilości TSH, nawet gdy fT4 i fT3 są obniżone. Przyczyny tej wtórnej, często przejściowej niedoczynności tarczycy to:

- wcześniactwo poniżej 32 tygodnia życia płodowego,
- niedotlenienie mózgu,
- wylewy śródczaszkowe wcześniaków uszkadzające podwzgórze i przysadkę.

Nawet jeżeli przyczyny te ustępują i wtórna niedoczynność tarczycy ma charakter przejściowy, to upływa optymalny czas rozwoju komórek nerwowych. Po 4–6 tyg. życia u wcześniaka z niedoborem fT4 nie wytworzy się odpowiednia liczba dendrytów i synaps [14,15].

Leczenie wcześniaków z hipotyroksynemią jest kontrowersyjne. Niemniej liczne kohortowe badania retrospektywne dokumentują związek między hipotyroksynemią i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego wcześniaków oraz występowaniem w tej grupie mózgowego porażenia dziecięcego [15–23]. W dotychczas obserwowanych grupach, w których stwierdzono pozytywny wpływ leczenia l-tyroksyną na rozwój wcześniaków, stosowano dawkę 6–8 µg/kg masy ciała [8–23], co powodowało nieco lepszy rozwój umysłowy widoczny po 5–10 latach. W 2014 r. opublikowano jedną pracę przeczącą tym doniesieniom [24]. Jednak największym problemem przy podejmowaniu decyzji jest wciąż brak jednolitej opracowanej wartości referencyjnych fT4 i fT3 u noworodków przedwcześnie urodzonych [26–32]. Wartości TSH w surowicy krwi żyłnej u wcześniaków w pierwszym tygodniu życia oznaczane testem trzeciej generacji oscylują pomiędzy 0,7 mIU/l a 27,0 mIU/l [33].

W związku z potrzebą wczesnego rozpoznawania niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową:

Rekomenduje się oznaczenia TSH, fT4 w 3–5 dobie życia u wcześniaków i dzieci z SGA niezależnie od badania przesiewowego.

Jeśli TSH jest powyżej 28 mIU/l i obniżone fT4, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i włączyć leczenie substytucyjne l-tyroksyną w dawce 10–15 µg/kg/dobę.

Gdy TSH jest pomiędzy 12 mIU/l a 28 mIU/l a fT4 obniżone, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 10–15 µg/kg/dobę.

Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l i prawidłowe fT4, noworodek przedwcześnie urodzony ma prawidłową czynność tarczycy i nie wymaga leczenia.

Gdy TSH jest obniżone poniżej 0,7 mIU/l i obniżone jest fT4, należy rozpoznać wtórna niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 7–10 µg/kg/dobę.

Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l, a fT4 obniżone, należy rozpoznać zespół niskiego fT4 i wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 3–7 µg/kg/dobę.

W każdym wątpliwym przypadku: u dziecka po przetoczeniu krwi, u pacjenta leczonego aminami presyjnymi lub po zastosowaniu kontrastów jodowych w czasie badań radiologicznych należy kierować się poziomem fT4 przy ustalaniu wskazań do leczenia substytucyjnego l-tyroksyną – zbyt niskie fT4 jest wskazaniem do zastosowania leczenia,

Ustalenie, czy niedoczynność tarczycy ma charakter trwały, czy przejściowy, powinno być dokonane w toku dalszych obserwacji dziecka: poprzez oznaczenie TSH i fT4 za 4, potem za 8 tygodni, a następnie co 3 miesiące. Kluczowe znaczenie ma poziom fT4. Dotyczy to wątpliwych przypadków dzieci, których nie zakwalifikowano do leczenia, i dzieci zakwalifikowanych wg kryteriów z punktów 5–7.

Substytucyjne dawki l-tyroksyny można odstawić, gdy:

- w kolejnych badaniach będzie zbyt wysoki poziom fT4,
- w kolejnych badaniach poziomy fT4 mieszczą się w górnym zakresie normy, a TSH jest obniżone, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; stała niewymagająca zwiększania dawka l-tyroksyny u przybywającego na wadze niemowlęcia świadczy o rosnącej aktywności własnego gruczołu tarczowego; po 3 tygodniach od odstawienia l-tyroksyny należy skontrolować TSH i fT4,
- w kolejnych badaniach fT4 poziomy TSH i fT4 mieszczą się w zakresie normy, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; stała niewymagająca zwiększania dawka l-tyroksyny u przybywającego na wadze niemowlęcia świadczy o rosnącej aktywności własnego gruczołu tarczowego; po pierwszym roku życia można na 3 tygodnie zaprzestać podawania l-tyroksyny, a następnie skontrolować TSH i fT4.

## Piśmiennictwo

1. De Felice M, Di Lauro R. *Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms*. Endocrine Rev. 2004;25:722.
2. Williams FL, Simpson J, Delahunty C et al. *Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5314-5320.
3. Hume R, Simpson J, Delahunty C et al. *Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(8):4097-4103.
4. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M et al. *Serum thyroglobulin levels in preterm neonates*. Clin Endocrinol (Oxf) 1984;21(2):149-153.
5. Sobrero G, Munoz L, Bazzara L et al. *Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population*. Thyroid 2007;17(11):1049-1054.
6. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. *Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?* J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):3975-3987.
7. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B et al. *Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1768-1777.
8. *ESPE Consensus meeting on congenital hypothyroidism main recommendations*. 51st Annual Meeting of the ESPE Leipzig 2012, September 20–23.
9. Fisher D. *Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism?* J Clin Endocrinol Metab 2005;90(6):3797-3799.
10. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. *Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):5954-5963.
11. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: *Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines*. 2010.
12. Williams FL, Visser TJ, Hume R. *Transient hypothyroxinaemia in preterm infants*. Early Hum Dev 2006;82(12):797-802.
13. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ et al. *Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation*. N Engl J Med 1997;336(1):21-26.
14. van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. *Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial*. Pediatrics 2005;116(5):e613-618.
15. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. *Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine*. J Pediatr 2004;144(6):747-752.
16. Beń-Skowronek I, Wiśniowiecka M. *Replacement therapy of secondary hypothyroidism in children born with low body weight improves mental development*. Ann Agric Environ Med. 2012;19, nr 3:567-571.
17. Rovet JF. *In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism*. J Pediatr. 2004;144(6):698-700.
18. La Gamma EF, Paneth N. *Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns*. Curr Opin Pediatr 2012;24:172.
19. Valerio PG, van Wassenaer AG, de Vijlder JJ, Kok JH. *A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects*. Pediatr Res. 2004;55:248.
20. Simic N, Westall C, Astzalos EV, Rovet J. *Visual abilities at 6 months in preterm infants: impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity*. Thyroid 2010;20:309.
21. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. *Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants*. Acta Paediatr 2012;101:e179.
22. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. *Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test*. J Inher Metab Dis 2011;34:827.

23. Chung HR. *Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant*. Korean J Pediatr 2014;57:425.
24. 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.
25. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM and al. *Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years*. Pediatrics 2014 31;133(4):e955-963.
26. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M et al. *Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism*. J Pediatr. 2014;164:1296.
27. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA et al. *Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant*. Thyroid 2000; 10:693.
28. Dilli D, Oguz SS, Andiran N, Dilmen U, Buyukkagnici U. *Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with post-natal characteristics*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23:899-912 [PubMed].
29. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N et al. *Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: Results from a prospective study comprising 80 preterm infants*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:1269-80 [PubMed].
30. Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, Leslie ND et al. *The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates*. Pediatrics. 2010;126:910-916 [PubMed].
31. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L et al. *Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: Millennium cohort study*. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4898-4908 [PubMed].
32. Fisher DA. *Thyroid function and dysfunction in premature infants*. Pediatr Endocrinol Rev. 2007;4:317-328 [PubMed].
33. Sofronescu A, Wheeler T. *Thyroid-Stimulating Hormone*. <http://emedicine.medscape.com> accessed 20. Jul. 2015.