

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN KLİNİĞİMİZDE PRETERM YENİDOĞANLARIN**  
**TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Giray GİRGİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR**

**ZONGULDAK**  
**2022**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN KLİNİĞİMİZDE PRETERM YENİDOĞANLARIN**  
**TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Giray GİRGİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR**

**ZONGULDAK**

**2022**

## ÖNSÖZ

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR*' e

Uzmanlık eğitimim boyunca usta-çırak ilişkisiyle engin bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ* olmak üzere tüm değerli ustalarım, hocalarıma, uzmanlarıma

Bu uzun yolculukta birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma

Bugünlere gelmemede büyük katkısı olan, her türlü maddi manevi desteğini esirgemeyen aileme

Teşekkürü bir borç bilirim.

*Zonguldak, 2022*

Dr. Giray GİRGIN

## ÖZET

**Giray GİRĞİN, Yenidoğan Kliniğimizde Preterm Yenidoğanların Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2022**

**Amaç:** 32 hafta altında doğan prematürelerin hipotiroidi sıklığı ve risk faktörlerine göre retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2018-2021 yılları arasında yatırılarak izlenen gestasyon yaşı 32 hafta altındaki 216 preterm yenidoğan ile çalışma grubu oluşturuldu. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Vakaların maternal faktörler, doğum bilgileri, yenidoğan dönemindeki morbiditeleri, tiroid fonksiyonları, tedavi ihtiyaçlarına ait veriler hastane veri tabanı ve dosya bilgilerinden toplandı. Çalışma grubu hipotiroidi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** 216 hastanın alındığı çalışmamızda 40 (%18) hastada hipotiroidi görülmüştür. Hipotiroidi tespit edilen hastaların risk faktörlerden; cinsiyet (p:0.197), doğum ağırlığı (p:0.912), 1. ve 5. dakika APGAR skoru (sırasıyla p:0.762, p:0.698), SGA, AGA, LGA olması (p:0.016), sezaryenle veya vajinal yolla doğmanın (p:0.693), intraventriküler kanamanın (p:0,461), periventriküler kanamanın (p:0), PDA tedavisinin (p:0,814), NEK tanısının (p:0,674), erken sepsis tanısının (p:0,562), geç sepsis tanısının (p:0,849), BPD tanısının (p:0,622), ROP tanısının (p:1), pnömotoraks tanısının (p:1), sürfaktan tedavisinin (p:0,305), dopamin ihtiyacının (p:0,072) hipotiroidi için risk faktörü olmadığı görülmüştür. Anneye ait faktörlerden; anne yaşının (p:0.814), antenatal steroid tedavisinin (p:0,931), erken membran rüptürü öyküsünün (p:0.536), maternal hipertansiyon tedavisinin (p:0.440), maternal diyabet öyküsünün (p:1.000) hipotiroidi için risk faktörü olmadığı görülürken; annede tiroid hastalığı olmasının (p:0.004) <32 hafta prematürlerde hipotiroidi açısından risk faktörü olduğu çalışmamızda görülmüştür.

**Sonuç:** Preterm yenidoğanlarda hipotiroidi sık karşılaşılan bir durumdur. Yaptığımız çalışmada annesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olan 32 hafta altı pretermelerde tiroid fonksiyon bozukluğu daha sık rastlandı. Çalışmamız sonucunda risk faktörlerine göre tiroid fonksiyon bozukluğu görölme riski Türkiye ve dünya literatürü ile uyumlu olarak görüldü. Bu alışma, 32 hafta altı preterm yenidoğanların tiroid replasman tedavilerine yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipotiroidi, Prematüre Hipotiroksinemisi, Primer Konjenital Hipotiroidi, Kalıcı Konjenital Hipotiroidi, Geçici Konjenital Hipotiroidi



## ABSTRACT

**Giray GİRĞİN, Evaluation of Thyroid Functions of Preterm Newborns in Our Neonatal Clinic, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialization Thesis in Medicine, Zonguldak, 2022**

**Aim:** The aim of this study was to retrospectively evaluate preterm babies born under 32 weeks of gestation according to hypothyroidism frequency and risk factors.

**Material-Methods:** The study group was formed with 216 preterm newborns under 32 weeks of gestation, who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine between 2018-2021. The files of the patients were reviewed retrospectively. Data on maternal factors, birth information, neonatal morbidity, thyroid functions, and treatment needs of the cases were collected from hospital database and file information. The study group was divided into two groups according to the presence of hypothyroidism and these data were evaluated statistically.

**Results:** In our study, which included 216 patients, hypothyroidism was observed in 40 (18%) patients. Among the risk factors for the the patients with hypothyroidism; sex (p:0.197), birth weight (p:0.912), 1st and 5th minute APGAR score (p:0.762, p:0.698, respectively), SGA, AGA, LGA (p:0.016), cesarean or vaginal birth (p:0.693), intraventricular hemorrhage (p:0.461), periventricular hemorrhage (p:0), PDA treatment (p:0.814), NEC diagnosis (p:0.674), early sepsis (p:0.562), late sepsis (p:0,849), diagnosis of BPD (p:0.622), diagnosis of ROP (p:1), diagnosis of pneumothorax (p:1), surfactant treatment (p:0.305), dopamine requirement (p:0.072) were not risk factors for hypothyroidism.. From maternal factors; maternal age (p:0.814), antenatal steroid therapy (p:0.931), a history of premature rupture of membranes (p:0.536), maternal hypertension treatment (p:0.440), maternal diabetes history (p:1.000) were not risk factors for hypothyroidism. It was observed in our study that having thyroid disease in the mother (p:0.004) was a risk factor for hypothyroidism in <32 weeks premature babies.

**Conclusion:** Hypothyroxinemia is a common condition in preterm newborns. In our study, thyroid dysfunction was found more frequently in preterms under 32 weeks whose mothers had thyroid dysfunction. As a result of our study, the risk of thyroid

dysfunction according to risk factors was found to be compatible with the Turkish and world literature. This study will guide the thyroid replacement therapy of preterm newborns under 32 weeks.

**Keywords:** Hypothyroidism, Premature Hypothyroxinemia, Primary Congenital Hypothyroidism, Permanent Congenital Hypothyroidism, Transient Congenital Hypothyroidism





## İÇİNDEKİLER

| İçindekiler                                                              | Sayfa                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ÖNSÖZ                                                                    | iii                                                                                                    |
| ÖZET                                                                     | iv                                                                                                     |
| ABSTRACT                                                                 | vi                                                                                                     |
| İÇİNDEKİLER                                                              | ix                                                                                                     |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ                                           | xi                                                                                                     |
| KISALTMALAR                                                              | <b>Hata!</b><br><b>Yer</b><br><b>işaret</b><br><b>i</b><br><b>tanım</b><br><b>lanm</b><br><b>amış.</b> |
| TABLolar DİZİNİ                                                          | xii                                                                                                    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                                         | 1                                                                                                      |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                        | 2                                                                                                      |
| 2.1. Tiroid Bezi Anatomisi                                               | 2                                                                                                      |
| 2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi                                          | 2                                                                                                      |
| 2.3. Tiroid Bezinin Embriyolojik ve Fonksiyonel Gelişimi                 | 3                                                                                                      |
| 2.4. Fetal Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksının Gelişimi                   | 4                                                                                                      |
| 2.5. Fetus ve Anne Arasındaki Tiroid Hormon İlişkisinde Plasentanın Rolü | 5                                                                                                      |
| 2.6. Fetal Yaşamda Tiroid Fizyolojisi                                    | 5                                                                                                      |
| 2.7. Tiroid Hormon Sentezi                                               | 6                                                                                                      |
| 2.8. Konjenital Hipotiroidi                                              | 6                                                                                                      |
| 2.9. Geçici Konjenital Hipotiroidizm                                     | 7                                                                                                      |
| 2.10. Preterm Sorunları -Tiroid Hormon İlişkileri                        | 9                                                                                                      |
| 2.10.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD)                                    | 9                                                                                                      |
| 2.10.2. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)                                  | 9                                                                                                      |
| 2.10.3. Germinal Matriks-İntraventriküler Kanaması (GM-IVK)              | 10                                                                                                     |

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 2.10.4. Periventriküler Lökmalazi (PVL)  | 10 |
| 2.10.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)     | 11 |
| 2.10.6. Sepsis                           | 12 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                       | 13 |
| 3.1. Çalışma Grubu                       | 13 |
| 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 13 |
| 3.1.2. Çalışma Dışlanma Kriterleri       | 14 |
| 3.2. İstatiksel Yöntemler                | 15 |
| 4. BULGULAR                              | 16 |
| 5. TARTIŞMA                              | 22 |
| 6. SONUÇ                                 | 29 |
| 7. KAYNAKLAR                             | 30 |
| 8. EKLER                                 | 40 |
| EK 1: Etik Kurul Onayı                   | 40 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| Simge /Kısaltma | Açıklamalar                                 |
|-----------------|---------------------------------------------|
| AGA             | Gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı      |
| BPD             | Bronkopulmoner displazi                     |
| GM              | Germinal matriks                            |
| HHT             | Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid                  |
| İVK             | İntraventriküler kanama                     |
| KH              | Konjenital hipotiroidi                      |
| TRH             | Tirotropin salgılatıcı hormon               |
| TSH             | Tiroid salgılatıcı hormon                   |
| sT4             | Serbest T4                                  |
| sT3             | Serbest T3                                  |
| LGA             | Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı |
| MDI             | Monodeiyodinaz                              |
| NEK             | Nekrotizan enterokolit                      |
| NKX             | Homebox protein                             |
| PAX8            | Paired box transcription factor             |
| PDA             | Patent duktus arteriyozus                   |
| PVL             | Periventriküler lökomalazi                  |
| ROP             | Prematüre retinopatisi                      |
| rT3             | Reverse triiyodotironin                     |
| T4              | Tiroidin                                    |
| T3              | Triiyodotironin                             |
| SD              | Standart sapma                              |

|     |                                             |
|-----|---------------------------------------------|
| SGA | Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı |
| T2  | Diiyodotironin                              |
| TBG | Tiroidin bağlayıcı globulin                 |
| TG  | Tiroglobulin                                |
| TTF | Tiroid transkripsiyon faktör                |

### TABLolar DİZİNİ

| Tablo No | Tablonun Başlığı                                                              | Sayfa No |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1        | Ortalama ağırlık ve anne yaşına göre hipotiroidi dağılımı                     | 17       |
| 2        | Cinsiyete göre hipotiroidi dağılımı                                           | 17       |
| 3        | Doğum ağırlığına göre hipotiroidi dağılımı                                    | 17       |
| 4        | Doğum şekillerine göre hipotiroidi dağılımı                                   | 18       |
| 5        | Maternal hastalıklara göre hipotiroidi dağılımı                               | 18       |
| 6        | Yenidoğan sorunlarına göre hipotiroidi dağılımı                               | 18       |
| 7        | Erken/geç sepsise göre hipotiroidi dağılımı                                   | 19       |
| 8        | Dopamin ve furosemid ihtiyacına göre hipotiroidi dağılımı                     | 19       |
| 9        | BPD – ROP tanısına göre hipotiroidi dağılımı                                  | 19       |
| 10       | Süpfaktan ihtiyacı ve pnömotoraks görülme sıklığına göre hipotiroidi dağılımı | 19       |
| 11       | Hipotiroidi hastaların (n=40) risk faktörlerine göre dağılımı                 | 20       |
| 12       | Risk faktörlerine göre hipotiroidi dağılımı                                   | 21       |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beynin normal gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Term bebeklerde T4 (tiroksin) seviyeleri doğum sonrası karakteristik olarak artarken; erken doğan bebeklerde ve özellikle gebeliğin 32. haftasından küçük olanlarda T4 seviyeleri geçici olarak düşerek hipotiroksinemiye neden olmaktadır [1].

Konjenital hipotiroidizm, çocuklarda önlenebilir zekâ geriliğinin en yaygın nedenidir. Bu nedenle bozukluğun daha iyi yönetilmesi ve ilgili nörogelişimsel sonuçların önlenmesi için konjenital hipotiroidizm tarama programları oluşturulmuştur [2].

Bu çalışma 32 hafta altında doğan prematüre yenidoğanların hipotiroksinemisine katkısı olan risk faktörlerini belirlemek, tedavi ve takip stratejileri önermek için yapılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tiroid Bezi Anatomisi**

Tiroid bezi, trakeanın anterolateralinde, beşinci servikal ve birinci torakal vertebralar arasında konumlanan sağ ve sol olmak üzere iki lobdan ve lobları bağlayan istmustan oluşan endokrin bezdir [3].

Anatomik pozisyonda, tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında bulunur, trakeal halkaların ve krikoid kıkırdak etrafına sarılır. Sıklıkla vertebral C5-T1 seviyelerine karşılık gelen laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur. Tiroid trakeaya laterale süspansiyon ligament veya Berry ligament olarak adlandırılan bağ dokusunun konsolidasyonu yoluyla bağlanır. Bu bağ, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroid bezi, farenks, trakea, özefagus ile birlikte, boynun pretrakeal fasya ile bağlanan visseral kısmında bulunur. Tiroid bezi tipik olarak, her lobun arka tarafındaki Zuckerkandl tüberkülü olarak isimlendirilen bir piramidal uzantı içerir. Bu genel özelliklere rağmen, varyasyonel olarak tiroid bezi birçok morfolojik yapıya sahiptir [4].

### **2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi**

Tiroid bezinin histolojik yapısı incelendiğinde, foliküllerin birleşimi sonucunda lobüllerin, lobüllerin birleşimi sonucunda da tiroid loblarının olduğu gözlemlenmektedir. Ortalama 30-40 folikülün bir araya gelerek lobülleri oluşturduğu bilinmektedir. Foliküller sıklıkla tek katlı endotel ile kaplıdır fakat folikülün işlevine göre kübik endotel veya prizmatik hücreler de bulunabilir. Foliküllerin içinde jelatinöz madde olarak nitelendirilen kolloid madde bulunmaktadır [5, 6].

Tiroid bezinin büyük bölümünü tiroid hormon sentezi yapan folikül hücrelerinden oluşmaktadır. Folikül hücrelerinin yanında kalsitonin sentezinden sorumlu parafoliküler C hücreleri ve tiroglobulin sentezi yapabilen oksifilik hücreler yer almaktadır [7].

### 2.3. Tiroid Bezinin Embriyolojik ve Fonksiyonel Gelişimi

İnsan embriyosunda post-konsepsiyonel 24. günde, farinks tabanında bir kalınlaşma olarak tiroid belirir. Gelişimin 26. gününde tiroid divertikülü farinks tabanından kaudale doğru göç eder, 8. haftada trakea önündeki yerine ulaşır. Bu göç sırasında tiroid bezi ağız boşluğu ile dar bir kanalla (tiroglossal kanal) birleşir. Yedinci haftada tiroglossal kanal dejenere olur. Fetal tiroid dokusu klasik iki loblu hali ile gebeliğin 7. haftasında görünür hale gelir. Karakteristik tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapı 10. haftada belirginleşir. Tiroid bezinde 4. haftada tiroglobulin sentezi başlar, 8-10. haftada iyot tutulumu yapılır, 11-12. haftadan itibaren de tiroksin ve az miktarda triiyodotironin sentez ve sekrete edilebilir hale gelir [8].

Tiroid bezinin morfogenezinin sağlanması, farklılaşması ve hedef yerine ulaşmasında transkripsiyon faktörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. TTF-1/NKX-2.1, TTF-2 (FOXE1), NKX2.5 ve PAX8, bu anlamda etkin olduğu ispatlanmış transkripsiyon faktörleridir. Bu faktörler tiroglobulinin promoter bölgelerine bağlanarak ve tiroid peroksidaz genleri üzerinden tiroid hormon sentezini de etkilerler [9, 10].

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) gebeliğin 6-8. haftasından, tiroid salgılatıcı hormon (TSH) ise 12. haftasından itibaren sentezlenir [11].

Birinci trimester boyunca dolaşımdaki T4 daha çok maternal kaynaklıdır. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) aksın olgunlaşmaya başlaması gebeliğin ikinci yarısında başlarken, normal aktivite doğum sonrası yaklaşık üçüncü ayda görülmeye başlar [12].

Gebeliğin ortalarından itibaren TRH ile birlikte T4 ve TSH yükselir. TRH sistemi 34. gebelik haftasında tam olarak olgunlaşır. TSH seviyesi gebeliğin 18-20. haftasından doğuma kadar olan süreçte küçük miktardaki artışlarla doğumun hemen öncesinde 7-10 mU/ L seviyesine ulaşır [13].

Gebelik süresince T4 ve aktif metaboliti olan T3 (triiodotironin) düzeyi düşük iken inaktif metabolitleri olan rT3 ve T3 sülfat düzeyleri yüksektir. Bunun nedeni HHT aksın immatüritesi ve deiyodinaz sisteminin henüz olgunlaşma aşamasında olmasıdır [14].

Toplamda 3 tip deiyodinaz enzimi mevcuttur. Tip I ve Tip II deiyodinaz enzimleri T4'ten aktif T3'e dönüşümü, Tip III deiyodinaz enzimi ise T4'ten rT3'e ve T3'ten T2'e dönüşümü sağlamaktadır [15] .

Tip I iyodotironin deiyodinaz seviyesi gebelik boyunca düşük iken; Tip III deiyodinaz ile beyin ve hipofizde bulunan Tip II deiyodinaz enzim seviyeleri yüksektir [16].

Gebeliğin 20. – 26. haftaları itibariyle aktif tiroid hormon formu olan T3 yetişkinlerdeki düzeyinin %50'si gibi yüksek bir oranda beyinde seyrederken dolaşımda göreceli olarak düşük oranlarda bulunmaktadır. Bu durum beyin gelişimi açısından intrauterin dönemden itibaren T3 hormonunun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [17].

Fetal serum T3 düzeyi 30. gebelik haftasına kadar düşük seviyelerde kalmaya devam eder (<15 ng/dL). Östrojene bağımlı olarak hepatik tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'ün yapımının artması sonucunda 20. haftadan itibaren hızla total ve serbest T4 artar. Artan T4'ün monodeiyodinasyon ile aktif T3'e dönüşümü ile 30. haftadan itibaren T3 düzeyleri artarak kord kan düzeyine ulaşmış olur (ortalama 50 ng/dL) [18].

Fetal hayatta fetüs kendi termogenezinden sorumlu değildir. Fakat doğumda bebek görece bir hipertiroidi durumuna girer ve kendi vücut ısısı ve diğer fonksiyonlarını kontrol etmeye başlar. Soğukla karşılaşma bebeğin TRH-TSH üretim dalgasını uyarır, TSH 30 dakikada zirve yapar (70 mU/L). TSH düzeyi 3-5 gün süresince yüksek kalır. Bu TSH artış dalgası sonucunda doğumdan 24-36 saat sonrasında serum T4 ve T3 düzeyi 2-6 kat artış gösterir. Doğumdan 4-5 hafta sonra ise tiroid hormon düzeyleri süt çocuğu dönemi değerlerine ulaşır [19-21].

#### **2.4. Fetal Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksının Gelişimi**

Gebeliğin ilk trimesterinde fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olgunlaşır ve zamanla daha fonksiyonel hale gelir. Hipotalamus ve ön beyin farklılaşması gebeliğin 3. haftasında, hipofiz bezi gebeliğin 5. haftasında farklılaşmaya başlar. Gebeliğin yaklaşık 18. haftasında fetal tiroid bezin hipotalamus-hipofiz kontrolü oluşur [22].

## 2.5. Fetus ve Anne Arasındaki Tiroid Hormon İlişkisinde Plasentanın Rolü

İlk trimesterde fetus için tiroid hormonlarının temel kaynağı maternal T4'tür çünkü gelişimin bu evresinde plasentanın maternal tiroid hormonlarına karşı geçirgenliği artmıştır. Takip eden dönemde placentada maternal tiroid hormonlarına göreceli olarak daha az geçirgen hale geldiğinden fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı büyük oranda otonom hale gelir.

Plasenta gebelik boyunca maternal iyot geçişine serbesttir. Bu durum maternal iyot düzeyi ile fetusun tiroid fonksiyonlarının direkt bağlantısını açıklamaktadır. Annenin iyot alımı yetersiz ise fetusta yetersiz tiroid hormon sentezi ile fetal hipotiroidizm gelişebilmektedir. Plasenta gebelik boyunca maternal TSH'ya karşı geçirgen olmamakla birlikte maternal TRH'ya karşı geçirgendir ve ek olarak TRH sentezleyebilir, bu TRH'nın fetusa etkisi oldukça azdır [22].

Plasenta TSH ve tiroglobuline (Tg)'e karşı geçirgen değildir. Fetusun gebelik haftasına ve tiroid hormon sentez kapasitesine göre plasenta maternal hormonların fetal dolaşıma geçen miktarlarını düzenleme yeteneği gösterir. Plasentada tip 3 MDI (monodeiyodinaz) enzim aktivitesi yüksektir ve bu enzim sayesinde T4'ün reverse T3'e, T3'ün de T2'e dönüşüm gerçekleşir. Fetus ötiroid ise T3 ve T4'ün geçişi sınırlı olup, hipotiroid olduğunda maternal hormonların fetusa geçişi artar. Placentaldaki geçiş, sayesinde hipotiroid fetusta maternal T4'ün normalin 1/2 – 1/3'ünü sağlayabilecek düzeye ulaşabildiği bildirilmiştir [23].

## 2.6. Fetal Yaşamda Tiroid Fizyolojisi

İntrauterin dönemde tiroid bezi ilk kez 7. haftada belirmeye başlarken, 10. haftada foliküller ortaya çıkar. Tiroid fonksiyonları açısından; 4. haftada tiroglobulin senteziyle birlikte 8-10. haftalarda iyot tutulumu ve ardından 12. haftada tiroksin ve triiyodotironin sentezleri başlar [24].

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aks gebeliğin ikinci trimesterinde aktif hale gelir. Hipotalamik TRH, TSH, T4 seviyeleri de gebelik sürecinin sonlarına doğru hızla artar. 20 ile 24. haftalar arasında TSH'nın negatif feedback etkisi etkin olmaya başlar [25].

Gebeliğin ilk trimesterinde fetusta ve amniyotik sıvıda ölçülen T4 maternal kaynaklıdır ve santral sinir sisteminin gelişimi için hayati önemi sahiptir [26].

Plasentada bulunan tip 3 deiyodinaz enzimi aracılığı ile T4 rT3'e dönüşür. Bu sayede fetüs aşırı T4 etkisiyle oluşabilecek hipertiroidi etkisinden korunmuş olur. İntrauterin 30. haftadan sonra rT3 düzeyinde azalma ve T3 düzeyinde artmaya başlar [27].

## **2.7. Tiroid Hormon Sentezi**

Tiroid bezinden hormon üretim ve salınımı hipotalamus-hipofiz-tiroid aks tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salınan TRH hipofizdeki tiotrop hücreleri uyarak tiotropin salgılanmasını sağlar. TSH tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve salınımı uyarır. Tiroksin tiroid bezinden en fazla salgılanan hormondur. Tiroid bezinden daha az miktarda salgılanan T3'ün ise en önemli kaynağı periferik dokuda T4'ün deiyodinizasyon ile T3'e dönüşümüdür. Vücuttaki kritik fonksiyonların devamı için tiroglobuline bağlı bol miktarda T4 ve T3 tiroid bezinde depolanır [28, 29].

## **2.8. Konjenital Hipotiroidi**

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğanlarda tiroid hormon yetersizliği veya periferik dokuların tiroid hormonlarına yetersiz yanıtı ile karakterize klinik tablodur [30].

Bu durum yenidoğan döneminde görülen en sık endokrin sorunlardan biridir [31]. Tiroid hormonu fetal dönemden itibaren nöron oluşumu ve migrasyonu, dendrit oluşumu, myelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda önemli role sahiptir. Konjenital hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmezse zeka geriliğine sebep olabilir ki bu nedenle erken tanı ve tedavi toplum sağlığı açısından çok önemlidir [32].

## 2.9. Geçici Konjenital Hipotiroidizm

Dünya çapında, yaşamın ilk birkaç ayı veya yılında düzelen konjenital hipotiroidizmin (geçici hipotiroidizm) en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. İyot yeterliliği olan ülkelerde, en yaygın neden, annenin antitiroid ilaçlarına veya iyodine gestasyonel maruziyetidir. TSH eşikleri düşük olan yenidoğan tarama programlarında geçici konjenital hipotiroidi daha sık saptanır. Bir Fransız yenidoğan tarama programından 20 yıllık bir çalışmada, konjenital hipotiroidizm hastaların yüzde 40'ının geçici olduğu görüldü [33].

Geçici prematüre hipotiroidizmi, normal veya düşük TSH değerlerine rağmen düşük T4 seviyelerinin olması ile tanımlanır [34]. Prematüre yenidoğan bebeklerde serum T4 ve sT4 (serbest T4) düzeyleri postnatal ilk günlerde gestasyonel yaşa göre değişmektedir ve doğumdan sonraki on ile on dördüncü günler arasında en düşük konsantrasyona düşer. Bu durum düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile daha şiddetlidir [35]. Term doğan bebeklerde serum T4 seviyeleri postnatal ilk günlerde karakteristik olarak artarken, prematüre doğan bebeklerde özellikle 30 haftanın altında doğan bebeklerde geçici olarak düşebilir ve hipotiroidizmi dönemi ile sonuçlanabilir [30].

### **Yenidoğan bebeklerde geçici hipotiroidizmin nedenleri şunlardır;**

**İyot eksikliği:** Özellikle erken doğmuş bebeklerde iyot eksikliği, annenin diyetle iyot alımının Amerika Birleşik Devletleri'ndekinden daha az olduğu Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerindeki birçok vakadan sorumludur [36].

**İyot maruziyeti:** Fetüsün veya yenidoğanın yüksek dozda iyota maruz kalması hipotiroidizme neden olabilir [37]. Bu durum amiodaron ile tedavi edilen kardiyak aritmileri olan annelerin bebeklerinde, annelerde veya bebeklerde iyot içeren antiseptik bileşikler kullanıldığında veya iyotlu bir radyografik kontrast madde ile amniyofetografiden sonra ortaya çıkabilir [38, 39]. Risk altındaki popülasyonlar, deri yoluyla ve/veya kardiyak kateterizasyon veya lenfanjiyografi için kullanılan kontrast maddeler yoluyla iyot maruziyetine bağlı olarak erken doğan ve doğuştan kalp kusurları veya diğer anomalileri olan erken doğmuş veya zamanında doğmuş bebekleri

içerir [40-43]. Hamilelik sırasında besin takviyelerinden aşırı iyotun anne tarafından alınmasının da geçici konjenital hipotiroidizme neden olduğu bildirilmiştir [44]. Hipotiroidizm riski, iyot maruziyetinin türü ve süresi ile ilişkili görünmektedir. Doğurganlığı değerlendirmek için histerosalpingografi için kullanılan yağda çözünür iyotlu bir kontrast maddesine maruz kalan ve daha sonra hamile kalan kadınlar arasında, bebeklerinin yaklaşık yüzde 2'sinde hipotiroidizm saptandı [45]. Bir bilgisayarlı tomografi çalışmasında hamile kadınların geçici olarak iyotlu bir kontrast maddeye maruz kalmasının yenidoğan tiroid fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi yok gibi görünmektedir [46, 47].

**Maternal bloke edici antikorlar:** Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerinde TSH reseptör bloke edici antikorların transplasental transferi meydana gelebilir [48]. Aynı anneden doğan birden fazla bebekte (aynı veya çoğul gebeliklerde) yenidoğan taraması ile primer hipotiroidi olduğu tespit edildiğinde de böyle bir tanı düşünülmelidir. Yenidoğan tarama örneklerini kullanan çalışmalar, yaklaşık 1:180.000 yenidoğanda TSH-reseptör bloke eden antikorları göstermektedir [49]. Bu hipotiroidizm formu genellikle yaklaşık üç aylıkken (bir ile altı ay arasında) maternal antikorlar temizlendiğinden geçer [50, 51].

**Maternal antitiroid ilaçlar:** Hipertiroidili annelere verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir. Bu ilaçlar gün içinde temizlenir ve sonuç olarak, bu bebeklerin çoğu doğumdan birkaç hafta sonra tekrar muayene edildiğinde ötiroiddir.

**Büyük hepatik hemanjiyomlar:** Doğumdan itibaren mevcut olan büyük hepatik hemanjiyomlar, artan tip 3 deiyodinaz seviyeleri üreterek "tüketim hipotiroidizmi" ile sonuçlanabilir [52]. Bir vaka raporunda sekiz haftalıkken tanı alan hipotiroidizme neden olan bir bebek sunulmuştur [53].

**DUOX2 genindeki mutasyonlar:** Çift oksidaz genleri, tiroid hormonunun sentezinde tiroid peroksidaz tarafından gerekli olan hidrojen peroksit oluşumunda rol oynar. DUOX2'deki fonksiyon kaybı mutasyonları, geçici konjenital hipotiroidizmin nadir nedenleridir [54, 55].

## **2.10. Preterm Sorunları -Tiroid Hormon İlişkileri**

Yenidoğan doğum sonrasında intrauterin korunaklı ortamdaki dış dünyaya hızlıca geçiş yapar. Adaptasyonu sağlamak için bazı fizyolojik değişiklikler gerekmektedir. Preterm yenidoğanlar immatür organ sistemleri nedeniyle birçok sorunla karşılaşır. Sorunlarla başa çıkma sürecindeki dış dünyaya ve aldıkları yaşam desteğine verdiği yanıtın, yaşamın erken ve geç dönemindeki morbidite ve nörogelişimsel sorunlar üzerine etkileri vardır [56].

### **2.10.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD)**

Bronkopulmoner displazi yeni tanımına göre; < 32 hafta prematürelerde postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı  $\geq$  32 hafta prematürelerde postnatal 28. gününde veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) değerlendirme sonucunda en az 28 gün %21 ve daha fazla oksijen ihtiyacının olmasıdır [57].

BPD tanısıyla takip edilen ve steroid tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır. Arai ve arkadaşları tarafından 28 haftadan küçük yenidoğanlar solunum sıkıntıları nedeniyle deksametazon tedavisi alanlar (n=8) ve almayanlar (n=73) olarak gruplandırılmış, steroid alanlarda TSH ve sT4 düzeyleri düşük saptanmıştır. Steroid tedavisi bittikten sonra sT4 düzeylerindeki artış, steroid tedavisi almayanlara göre daha fazla olmuştur [58].

Tiroid hormon yerine koyma tedavilerinin respiratuar sisteme etkisi ile ilgili yapılan araştırmalarda ventilatör parametreleri, FiO<sub>2</sub>, BPD insidansı ve ciddiyeti üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Smith ve arkadaşları tarafından yapılan intravenöz T4 tedavisinin BPD'ye etkisi değerlendirildiği çalışmada T4 tedavisinin BPD sıklığında etkili olmadığı görülmüştür [59].

### **2.10.2. Patent Duktus Arterioyozus (PDA)**

Akciğer vasküler direncin yüksek olduğu fetal dolaşımda, akciğerlere giden kan pulmoner arterden duktus arterioyozus aracılığıyla aortaya aktarılır. Doğum sonrasında solunumun başlamasıyla arteriyel oksijen basıncı artar, akciğer vasküler

direnç azalır, endotelin sentezi artar, plasentayla bağın kopmasıyla duktusun açık kalmasını sağlayan prostoglandin E azalmaya başlar. Nihayetinde duktusta vazokonstriksiyon ve fonksiyonel kapanma ardından da anatomik kapanma gerçekleşir. Kapanmaması durumuna patent arteriyozus denilir. En önemli neden immatürite ve RDS dir [60].

Fetal hipotiroidinin kanıtlandığı veya hipotiroidili pretermelerde duktusun geç kapandığı tanımlanmıştır [60]. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde patent duktus arteriyozus ile konjenital hipotiroidi arasındaki ilişkinin araştırıldığı Bozkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patent duktus arteriyozusu olan ve olmayan grup arasında hipotiroidi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozusu olan grupta cerrahi ligasyon yapılan bebeklerde sT4 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p:0.05) [61].

### **2.10.3. Germinal Matriks-Intraventriküler Kanaması (GM-IVK)**

Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama, özellikle pretermelerde görülen beyin hasarının önemli bir nedenidir. En önemli risk faktörlerinin düşük gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı olduğu bilinmektedir [62]. Çalışmalarda sT4 düşüklüğü ve intraventriküler kanaması olan prematüreler tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hasarına bağlı hipotalamik yanıtsızlığa, tiroksin bağlayan globülünün azalmasına ve hastalığın şiddeti arttıkça metabolik hızı düşürmek amacıyla gelişebileceği bildirilmiştir [63, 64].

### **2.10.4. Periventriküler Lökomalazi (PVL)**

Periventriküler beyaz cevher hasarı özellikle 32 haftanın altındaki pretermelerde beyin hasarının en sık karşılaşılan şekli ve geç dönemde nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir [65]. Yenidoğan yoğun bakımlardaki gelişmeler intraventriküler kanama sıklığını azaltmış fakat periventriküler beyaz cevher hasarı değişmemiştir. %75 oranında periventriküler lökomalazi ve germinal matriks-intraventriküler kanamanın eş zamanlı görüldüğü bildirilmiştir [56]. Patogenezinde tetikleyici

faktörlerin serebral iskemi ve enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit ve neonatal sepsisin periventriküler lökomalazi ve serebral palsi riskinin arttırdığı bildirilmiştir [66].

Periventriküler lökomalazi nörogelişimsel prognoz açısından bağımsız risk faktörüdür ve 32. haftadan erken doğan pretermelerde bilişsel, davranışsal, motor ve duysal problemlerin temel nedenlerinden biridir. Özellikle 1000 gr altı doğan pretermelerde yaklaşık %10'unda görülen serebral palsi ve %50'sinde görülen okul çağındaki öğrenme güçlüğü'nün en sık nedeni periventriküler lökomalazidir [66].

#### **2.10.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)**

Nekrotizan enterokolit çeşitli risk faktörlerinin ve etiyolojik nedenlerin varlığında barsak mukozasının enflamasyonu ile ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan acil gastrointestinal bir patolojidir [67].

Genellikle doğum sonrası iki haftada gelişmekle birlikte bu süreç ilk üç aya kadar uzayabilir. Beslenme intoleransı, safralı kusma, distansiyon ve kanlı dışkılama, apne, ısı düzensizliği, letarji gibi bulgular verir. Fizik muayenede batın hassasiyeti, renk değişikliği görülebilir. Laboratuvar bulguları sepsis benzeridir. Direkt batın grafisindeki submukozal ve subserozal gaz varlığı ile görülen pnömatozis intestinalis patognomik bir bulgudur.

Modifiye Bell kriterlerine göre 3 evrede sınıflandırılır. Evre 1 şüpheli nekrotizan enterokolit olarak tanımlanır, gastrointestinal bulgular, ısı düzensizliği ve apne görülebilir, grafide intestinal dilatasyon görülür. Evre 2 kesin nekrotizan enterokolit olarak adlandırılır, karında hassasiyet, trombosit düşüklüğü metabolik asidoz klinik tabloya eklenebilir, patognomik bulgu olan pnömatozis intestinalis batın grafisinde görülür. Evre 3 ileri evre nekrotizan enterokolittir. Klinikte ilave olarak hipotansiyon, ağır asidoz, nötropeni, damar içi koagülasyon bozukluğu da görülebilir. Perforasyon görülmesi hali direkt grafide pnömoperitoneum izlenir [68].

Tiroid reseptör alfa geninin intestinal endoderimde ve daha sonra da villus formasyonu esnasında intestinal epitelde eksprese olduğu gösterilmiştir. Farklı gelişim evrelerinde gerçekleştirilen hayvan deneylerinde reseptör disfonksiyonunda epitel hücrelerinin ve villus yüksekliklerinin azaldığı gösterilmiştir [69]. Tiroid hormon

tedavisinin intestinal fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon yerine koyma tedavisi ile parenteral beslenme süresi, kilo alımı ve nekrotizan enterokolit insidansı açısından fark saptanmamıştır [70].

#### **2.10.6. Sepsis**

Sepsis özellikle prematüre yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Pretermiler hem erken başlangıçlı, ilk 72 saat içinde görülen, hem de genellikle hastane kaynaklı, 72 saat sonrasında görülen, sepsis için oldukça risklidir.

De Felice ve arkadaşlarının histolojik olarak kanıtlı koryoamniyotinin prematüritenin geçici hipotiroksinemisiyle ilişkisini araştırdıkları çalışmada; koryoamniyonit pozitif bebeklerde 4. günde T4 düzeyi anlamlı düşük bulunmuş ve diğer değerlerde fark bulunmamıştır. Bu durumun fetal sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun bir rolü olduğu sonucuna varmışlardır [71].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine 31 Aralık 2017 ile 1 Ocak 2021 yılları arasında yatışı olan yenidoğanların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek yapıldı. Zonguldak Bülent Ecevit Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 04.11.2020 tarih 2020/21 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Aralık 2017 ile Ocak 2021 arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılan 32 haftadan küçük prematürelerin tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik.

Kliniğimizde rutin olarak postnatal ilk iki hafta içinde bakılan TSH ve sT4 değerleri, cinsiyet, anne yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, APGAR skoru, gebeliğe bağlı hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve antenatal steroid kullanımı gibi klinik özellikler analiz edildi. TSH değeri 10 un üzerinde olanlara veya TSH 5.5 ile 10 arasında olup sarılık, tartı alımında azlık, kabızlık, geniş fontanel, umbilikal herni gibi semptomları olanlara tedavi başlandı. TSH yükselmesiyle ilişkili klinik risk faktörlerini belirlemek için dopamin, sürfaktan, furosemid gibi ilaçların kullanılmasını araştırdık. Taburculuk öncesi ölüm, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, nekrotizan enterokolit, lazer tedavisi gerektiren prematüre retinopatisi gibi sonuç ölçütlerinin analizleri yapıldı.

#### **3.1. Çalışma Grubu**

##### **3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Etik kurul onayı alındıktan sonra Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatışı olan gestasyon haftasına göre 32 haftanın altında doğan preterm bebekler çalışmaya dahil edildi.

### 3.1.2. Çalışma Dışlanma Kriterleri

Bilgileri eksik olanlar ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Prenatal, natal ve postnatal veriler şu şekilde tanımlanmış ve gruplandırılmıştır;

**Doğum haftası:** Annenin beyan ettiği son adet tarihi veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen hafta.

**Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (SGA)/Gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı (AGA)/ Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı (LGA):** Lubchenco eğrisine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olanlar SGA, 10.-90. persentil arasında olanlar AGA, 90.persentilin üstünde olanlar LGA olarak kabul edildi[72].

**APGAR skorlaması:** Bebeğin görünümü, nabızı, refleks yanıtı, tonusu ve solunumu değerlendirilip her parametre için 0, 1, 2 puan verilerek hesaplandı.

**Doğum şekli:** Sezaryen veya vajinal yol ile doğduğu not edildi.

**Maternal tiroid hastalığı:** Annenin tiroid hastalığının olup olmadığı not edildi.

**Antenatal steroid kullanımı:** Anneye doğum öncesi betametazon tedavisinin verilmiş olması.

**Erken membran rüptürü:** Doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce amniyotik membranların yırtılması olarak tanımlandı.

**Hipertansiyon:** Gebelik takibinde hipertansiyon tespit edilmiş, ilaçlı veya ilaçsız takip edilen anneleri ifade etmektedir.

**Gestasyonel diyabet:** Daha önce tanısı olmayıp gebelik takibinde diyabet tespit edilmiş, ilaçlı veya ilaçsız takip edilen anneleri ifade etmektedir.

**İntraventriküler kanama:** Yenidoğan yoğun bakım takibinde yapılan transfontanel ultrasonlarda evre 3; laterale ventrikülün genişlemesinde neden olan kanama ve evre 4; parankim içine kanama tespit edilmiş hastalar not edildi.

**Periventriküler lökomalazi:** Radyoloji uzmanı tarafından transfontanel ultrason ile tespit edilmiş hastaları ifade eder.

**Semptomatik patent duktus arteriyozus:** Çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografi ile tanınan veya klinik olarak uyumlu patent duktus arteriyozus tanısı almış ve tedavi uygulanmış hastaları ifade eder.

**Nekrotizan enterokolit:** Klinik ve laboratuvar olarak nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaları ifade eder.

**Sepsis:** Kùltürlerde üreme olanlar kanıtlı, olmayanlar klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte klinik sepsis olarak kabul edildi.

**Bronkopulmoner displazi :** Gebelik haftası 32 haftanın altında olan hastalarda en az 28 gün %21 den fazla oksijen gereksiniminin olması BPD olarak kabul edildi.

**ROP (Prematüre retinopatisi):** Prematüre retinopatisi tanısı alan hastalar dahil edildi.

**Pnömotoraks:** Grafi ile tanı alan, göğüs tüpü ile takip edilmiş hastalar kaydedildi.

**Sürfaktan ihtiyacı:** Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasında sürfaktan verilen hastalar not edildi.

**Dopamin:** Dopamin kullanımının olup olmadığı şeklinde gruplandırıldı.

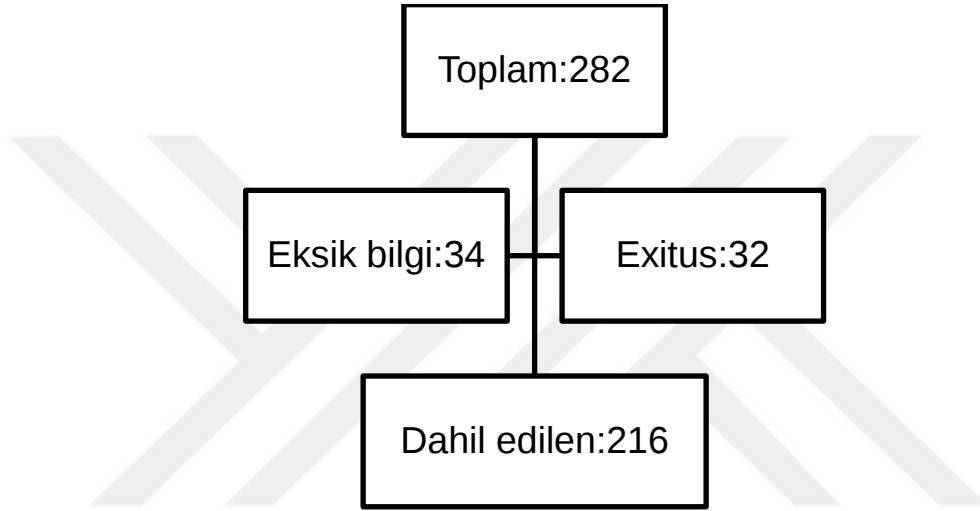
**Furosemid:** Takibinde furosemid verilip verilmediğine göre gruplandırıldı.

### 3.2. İstatiksel Yöntemler

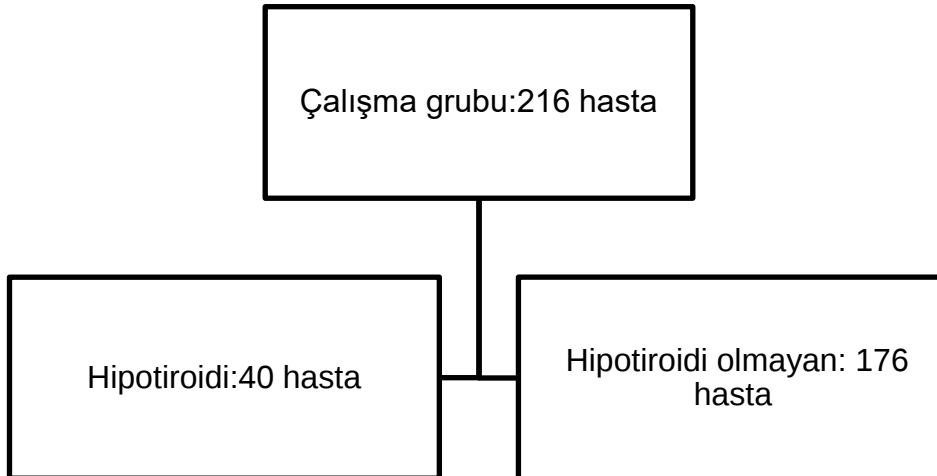
Çalışma süresince elde edilen veriler MS-Excel programına kaydedildi. Verilerin istatiksel analizleri IBM SPSS Statics Version 24 programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin normal dağılım özelliklerinde olmamasından dolayı, iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatiksel analizleri kullanıldı. p değeri < 0,05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde 2018, 2019 ve 2020 yıllarında takip edilen 32 haftanın altındaki toplam 282 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve verileri eksik olan 34 hasta ve exitus olan 32 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 216 hasta üzerinden veriler değerlendirildi.



Çalışmamıza dahil edilen 216 hastanın 40'ında (%18) hipotiroidi tespit edildi.



Çalışmamızda yer alan hipotiroidi tanısı alan 40 hastanın ortalama ağırlığının 1208 gr, hipotiroidi tanısı almayan 176 hastanın ortalama ağırlığının 1383 gr olduğu görüldü. Hipotiroidi tanısı alan hastaların annelerinin ortalama yaşı 29,42 iken hipotiroidi olmayan hastaların annelerinin ortalama yaşı 29,02 olarak görüldü.

**Tablo 1: Ortalama ağırlık ve anne yaşına göre hipotiroidi dağılımı**

|                  | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi |
|------------------|---------------------|-------------|
| Ortalama ağırlık | 1383 gr             | 1208 gr     |
| Anne yaşı        | 29,02               | 29,42       |

Çalışmaya dahil edilen 32 hafta altı preterm bebeğin 109'u (%50,5) erkek 107'si (%49,5) kız idi. Hipotiroidi tanısı alan grupta yer alan 40 (%18,5) preterm bebeğin 16'sı (%60) erkek ,24'ü (%40) kız cinsiyete sahipti.

**Tablo 2: Cinsiyete göre hipotiroidi dağılımı**

|        | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|--------|---------------------|-------------|--------|
| Erkek  | 93                  | 16          | 109    |
| Kız    | 83                  | 24          | 107    |
| Toplam | 176                 | 40          | 216    |

Doğum ağırlıklarına göre 23'ü (%10,7) SGA, 174'ü (%80,5) AGA, 19'u (%8,8) LGA şeklinde görüldü.

**Tablo 3: Doğum ağırlığına göre hipotiroidi dağılımı**

|        | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|--------|---------------------|-------------|--------|
| SGA    | 13                  | 10          | 23     |
| AGA    | 145                 | 29          | 174    |
| LGA    | 18                  | 1           | 19     |
| Toplam | 176                 | 40          | 216    |

Doğum şekillerine göre 10 (%4,6) vajinal, 206 (%95,4) sezaryen doğum olarak görüldü.

**Tablo 4: Doğum şekillerine göre hipotiroidi dağılımı**

|          | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|----------|---------------------|-------------|--------|
| Sezaryen | 167                 | 39          | 206    |
| Vajinal  | 9                   | 1           | 10     |
| Toplam   | 176                 | 40          | 216    |

Bilinen maternal hastalıklar değerlendirildiğinde, annede tiroid hastalığı olan 35 (%16,2), maternal hipertansiyonu olan 57 (%26,4), gestasyonel diyabeti olan 16 (%7,4), erken membran rüptürü olan 25 (%11,6) hasta olduğu görüldü.

**Tablo 5: Maternal hastalıklara göre hipotiroidi dağılımı**

|                         | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|-------------------------|---------------------|-------------|--------|
| Annede tiroid hastalığı | 22                  | 13          | 35     |
| Hipertansiyon           | 44                  | 13          | 57     |
| Gestasyonel diyabet     | 13                  | 3           | 16     |
| Erken membran rüptürü   | 22                  | 3           | 25     |

Çalışmaya alınan hastaların yenidoğan yoğun bakım takibinde intraventriküler kanama tespit edilen 3 (%1,4), periventriküler kanama tespit edilen 3 (%1,4), semptomatik patent duktus arteriyozus tanısıyla takip edilen 43 (%20), nekrotizan enterokolit tanısıyla takip edilen 9 (%4,2) hasta olduğu görüldü.

**Tablo 6: Yenidoğan sorunlarına göre hipotiroidi dağılımı**

|                         | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|-------------------------|---------------------|-------------|--------|
| İntraventriküler kanama | 2                   | 1           | 3      |
| Periventriküler kanama  | 3                   | 0           | 3      |
| Semptomatik PDA         | 34                  | 9           | 43     |
| Nekrotizan enterokolit  | 7                   | 2           | 9      |

Erken sepsis nedeniyle 29 (%13,4), geç sepsis nedeniyle 124 (%57,4) hastanın takibinin yapıldığı görüldü.

**Tablo 7: Erken/geç sepsise göre hipotiroidi dağılımı**

|              | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|--------------|---------------------|-------------|--------|
| Erken sepsis | 22                  | 7           | 29     |
| Geç sepsis   | 100                 | 24          | 124    |

Yenidoğan yoğun bakım sürecinde dopamin tedavisi ihtiyacı olan 36 (%16,7), furosemid tedavisi uygulanan 5 (%2,3) hasta olduğu görüldü.

**Tablo 8: Dopamin ve furosemid ihtiyacına göre hipotiroidi dağılımı**

|           | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|-----------|---------------------|-------------|--------|
| Dopamin   | 25                  | 11          | 36     |
| Furosemid | 4                   | 1           | 5      |

Vakaların 40'ı (%18,5) bronkopulmoner displazi tanısı, 2'sinin (%0,9) ise prematüre retinopatisi tanısı aldığı görülmüştür.

**Tablo 9: BPD – ROP tanısına göre hipotiroidi dağılımı**

|     | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|-----|---------------------|-------------|--------|
| BPD | 31                  | 9           | 40     |
| ROP | 2                   | 0           | 2      |

Çalışma grubundaki hastaların 127'sinin (%58,8) sürfaktan tedavisi aldığı, 7'sinin (%3,2) pnömotoraks tanısı aldığı saptanmıştır.

**Tablo 10: Sürfaktan ihtiyacı ve pnömotoraks görülme sıklığına göre hipotiroidi dağılımı**

|             | Hipotiroidi olmayan | Hipotiroidi | Toplam |
|-------------|---------------------|-------------|--------|
| Sürfaktan   | 102                 | 19          | 121    |
| Pnömotoraks | 6                   | 1           | 7      |

**Tablo 11: Hipotiroidi hastaların (n=40) risk faktörlerine göre dağılımı**

| <b>Risk faktörleri</b>           | <b>Hipotiroidi</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|----------------------------------|--------------------|------------------|
| Toplam                           | 40                 |                  |
| Ortalama ağırlık                 | 1208 gr            |                  |
| Ortalama hafta                   | 29,7               |                  |
| Ortalama anne yaşı               | 29,02              |                  |
| Ortalama APGAR skoru (1. Dakika) | 7,23               |                  |
| Ortalama APGAR skoru (5. Dakika) | 8,92               |                  |
| >35 yaş anne                     | 12                 | 30               |
| Erkek                            | 16                 | 40               |
| Kız                              | 24                 | 60               |
| SGA                              | 10                 | 25               |
| AGA                              | 29                 | 72,5             |
| LGA                              | 1                  | 2,5              |
| Vajinal doğum                    | 1                  | 2,5              |
| Sezaryen                         | 39                 | 97,5             |
| <b>Annede tiroid hastalığı</b>   | <b>13</b>          | <b>32,5</b>      |
| Antenatal steroid                | 25                 | 62,5             |
| EMR                              | 3                  | 7,5              |
| HT                               | 13                 | 32,5             |
| GDM                              | 3                  | 7,5              |
| İVK (≥GRADE 3)                   | 1                  | 2,5              |
| PVL                              | 0                  | 0                |
| Semptomatik PDA                  | 9                  | 22,5             |
| NEK                              | 2                  | 5                |
| Erken sepsis                     | 7                  | 17,5             |
| Geç sepsis                       | 24                 | 60               |
| BPD                              | 9                  | 22,5             |
| ROP (lazer terapi)               | 0                  | 0                |
| PTX                              | 1                  | 2,5              |
| Sürfaktan                        | 19                 | 47,5             |
| Dopamin                          | 11                 | 27,5             |
| Furosemid                        | 1                  | 2,5              |

**Tablo 12: Risk faktörlerine göre hipotiroidi dağılımı**

| Risk faktörleri                  | Hipotiroidi     | Hipotiroidi olmayan | Toplam           | P            |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|------------------|--------------|
| Toplam                           | 40 (%18,5)      | 176 (%81,5)         | 216              |              |
| Ortalama ağırlık                 | 1208 gr         | 1383 gr             | 1351 gr          | 0.912        |
| Ortalama hafta                   | 29,7            | 29,6                | 29,6             | 0,800        |
| Ortalama anne yaşı               | 29,02           | 29,42               | 29,1             | 0.814        |
| >35 yaş anne                     | 12 (%25)        | 36 (%75)            | 48 (%100)        | 0,550        |
| Ortalama APGAR skoru (1. Dakika) | 7,23            | 7,11                | 7,13             | 0.762        |
| Ortalama APGAR skoru (5. Dakika) | 8,92            | 8,61                | 8,6              | 0.698        |
| Erkek                            | 16 (%14,5)      | 93 (%85,5)          | 109 (%100)       | 0.197        |
| Kız                              | 24 (%22,5)      | 83 (%77,5)          | 107 (%100)       |              |
| SGA                              | 10 (%43,5)      | 13 (%56,5)          | 23 (%100)        | 0.016        |
| AGA                              | 29 (%16,5)      | 145 (%83,5)         | 174 (%100)       |              |
| LGA                              | 1 (%5)          | 18 (%95)            | 19 (%100)        |              |
| Vajinal doğum                    | 1 (%10)         | 9 (%90)             | 10 (%100)        | 0.693        |
| Sezaryen                         | 39 (%19)        | 167 (%81)           | 206 (%100)       |              |
| <b>Annede tiroid hastalığı</b>   | <b>13 (%37)</b> | <b>22 (%63)</b>     | <b>35 (%100)</b> | <b>0.004</b> |
| Antenatal steroid                | 25 (%19)        | 106 (%81)           | 131 (%100)       | 0.931        |
| EMR                              | 3 (%12)         | 22 (%88)            | 25 (%100)        | 0.536        |
| HT                               | 13 (%22,8)      | 44 (%77,2)          | 57 (%100)        | 0.440        |
| GDM                              | 3 (%18,8)       | 13 (%81,2)          | 16 (%100)        | 1            |
| İVK (≥GRADE 3)                   | 1 (%33,3)       | 2 (%66,6)           | 3 (%100)         | 1            |
| PVL                              | 0 (% 0)         | 3 (%100)            | 3 (%100)         | 0.934        |
| Semptomatik PDA                  | 9 (%21)         | 34 (%79)            | 43 (%100)        | 0.814        |
| NEK                              | 2 (%22,2)       | 7 (%77,8)           | 9 (%100)         | 0.674        |
| Erken sepsis                     | 7 (%24,2)       | 22 (%75,8)          | 29 (%100)        | 0.562        |
| Geç sepsis                       | 24 (%19,4)      | 100 (%80,6)         | 124 (%100)       | 0.849        |
| BPD                              | 9 (%22,5)       | 31 (%77,5)          | 40 (%100)        | 0.622        |
| ROP (lazer terapi)               | 0 (%0)          | 2 (%100)            | 2 (%100)         | 1            |
| PTX                              | 1 (%14,3)       | 6 (%85,7)           | 7 (%100)         | 1            |
| Sürfaktan                        | 19 (%15)        | 102 (%85)           | 121 (%100)       | 0.305        |
| Dopamin                          | 11 (%30,5)      | 25 (%69,5)          | 36 (%100)        | 0.072        |
| Furosemid                        | 1 (%20)         | 4 (%80)             | 5 (%100)         | 1            |

## 5. TARTIŞMA

Birçok araştırmada ortaya koyulmuştur ki konjenital hipotiroidi prevalansı prematürelerde term bebeklere göre daha yüksektir [2]. Fetal hayatta HHT eksenini 1. trimesterden sonra işlev görmeye başlar ve term olunca tamamlanır [73]. Bazı literatür bilgilerinde prematürelerin HHT eksenini doğum sonrası 2. haftada olgunlaşmaya başlar [2]. Sonuç olarak, tiroid bezinin konjenital anormallikleri hariç, prematürelerde tiroid hormonlarının düzenlenmesinin olgunlaşmamış olması ve prematüre bebeklerin bazı hastalıkları sonucunda tiroid hormon talebinin artması nedeniyle hipotiroidizm ortaya çıkmaktadır.

Konjenital hipotiroidi ile cinsiyet ilişkisi yapılan çalışmalarda farklı şekillerde bildirilmiştir. American Academy of Pediatrics’de yayınlanan çalışmaya göre konjenital hipotiroidi açısından kız/erkek cinsiyet risk oranının 2/1 olduğu bilinmektedir [30]. Benzer şekilde Skordis ve ark.’nın 1990-2000 yılları arasında Yunanistan’da yaptığı çalışmada, kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığının kızlarda iki kat fazla olduğu saptanmıştır [74]. Rezaeian ve ark.’nın 2005-2011 yılları arasında İran’da cinsiyetin konjenital hipotiroidi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; kızların olguların %57’sini ve kontrol grubun %51’ini oluşturduğu raporlanmıştır [75]. Prematürelerin de dâhil edildiği bazı çalışmalarda, konjenital hipotiroidi açısından cinsiyetin risk oluşturmadığı bildirilmektedir [73, 76, 77]. Türkiye’de daha önce yapılan çalışmalarda; Kor ve ark.’nın Adana’da yaptıkları çalışmada (n=223), konjenital hipotiroidili erkeklerin oranı, kızlardan fazla olarak bildirilmiştir (%54) [78]. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde Bezen D. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmada konjenital hipotiroidinin erkeklerde daha sık görüldüğü raporlanmıştır [79]. Çin’de yapılan başka bir çalışmada ise, konjenital hipotiroidi tanısı alan toplam 829 olgunun %51’i erkek olarak raporlanmış, [80]. Literatürde görülen tarama programlarında genellikle 2:1 kadın-erkek oranına yaklaşan bir kadın üstünlüğü bildirilmektedir. Quebec’ten bir rapor, bu kadın üstünlüğünün çoğunlukla tiroid ektopisi vakalarında meydana geldiğini ve agenezisi olanlarda daha az görüldüğünü göstermektedir [81]. Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastaların literatüre uyumlu olarak çoğunluğunun kız, tedavi almayan grubun çoğunluğunun erkek olduğu görülse de aralarında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan grupta yer alan 40 hastanın annelerinin yaş ortalaması 29,42 olduğu, tedavi almayan grupta yer alan 176 hastanın annelerinin yaş ortalaması 29,02 olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0.814). >35 yaş anne bebeklerinin hipotiroidi sıklığında da benzer şekilde anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,550). Çin’de yapılan bir çalışmada 35 yaş üstü anne bebeklerinde hipotiroidi riskinin arttığı ortaya koyulmuştur [82].

Türkiye’de yapılan çalışmalarda genel olarak doğum haftası ile konjenital hipotiroidi ilişkisi ortaya koyulmamıştır. Donbaloğlu ve ark.’nın Ankara’da 2015-2018 yılları arasında yaptıkları çalışmada, konjenital hipotiroidi olan ve konjenital hipotiroidi olmayan gruplar arasında doğum haftası açısından fark olmadığı bildirilmiştir [83]. Orta Karadeniz’de ve Edirne’de yapılan çalışmalarda, kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili gruplar arasında doğum haftası açısından anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir [79, 84-86]. Şirin ve ark.’nın Ankara’da yaptıkları bir çalışmada konjenital hipotiroidi ile doğum haftaları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [87]. Çin’de ve İran’da yapılan farklı çalışmalarda da benzer şekilde kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidililerde doğum haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır [80, 82, 88]. Medda ve ark.’nın İtalya’da yaptığı bir çalışmada ise kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %35’inin ve kontrol grubunun %16’sının  $\geq 40$  hafta doğduğu bildirilmiştir [89]. Van Wassenaer ve ark. gebelik haftası 30’dan küçük 100 erken doğan bebeğin tüm tiroid hormon işlevlerini 8 hafta süreyle inceledikleri çalışmada erken doğan bebeklerin hipotiroidemisinin gebelik yaşı küçüldükçe belirginleştiğini ortaya koymuşlardır [90]. Literatürde gebelik haftasıyla orantılı olarak serbest tiroksin konsantrasyonları tespit edildiği ve konjenital hipotiroidi görülme sıklığının gebelik haftası düştükçe arttığı ortaya koyulmuştur [34, 91]. Çalışmamızda gebelik haftası ile konjenital hipotiroidi arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır (p:0.800).

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan 40 hastanın ortalama doğum ağırlığının 1208 gr olduğu, tedavi almayan 176 hastanın ortalama doğum ağırlığının 1383 gr olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p:0.912) görüldü. Wassner ve arkadaşlarının çalışmasında konjenital hipotiroidi arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte; düşük doğum ağırlığı olan ve makrozomik bebeklerde konjenital hipotiroidi sıklığının daha fazla olabildiği görülmüştür [92]. Kara ve

ark.'nın yaptıkları çalışmalarında da, kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidililerde doğum ağırlığı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [86]. Anık ve ark.'nın Aydın'da yaptıkları çalışmada, kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgular doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [93]. Dorreh ve ark. 2006-2012 yılları arasında İran'da ve Park ve ark.'nın Kore'de 2003 ve 2015 yılları arasında 100 ötopik tiroidli konjenital hipotiroidili olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ve Zdraveska ve ark.'nın Makedonya'da 2002-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada da kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgular doğum ağırlığı açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır [94-96].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastalarının çoğunluğunun doğum ağırlığının gebelik yaşına uygun (Appropriate for Gestational Age, AGA) olduğu görüldü, anlamlı fark saptanmadı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Yılmaz A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gestasyon haftasına göre küçük doğan prematürelerin geçici prematüre hipotiroidemisi riskinin arttığı gözlenmiştir [97].

APGAR skoru bakımından hipotiroidi ve hipotiroidi olmayan hastaların 1. dakika APGAR skorları (p:0.762) ve 5. dakika APGAR skorları (p:0.698) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Çakır U. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid hormonu alan ve almayanlar arasında Apgar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir [98].

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi nedeniyle tedavi başlanan hastaların %97,5 sezaryen ile doğduğu görüldü, normal vajinal yolla doğuma göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.693). Konjenital hipotiroidi sıklığı ve etiyolojik dağılımın değerlendirildiği başka çalışmalarda da benzer şekilde konjenital hipotiroidi olan ve olmayan bebekler doğum şekli açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır [83, 99-101]. İran'da yapılan bir diğer çalışmada ise kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili olgular doğum şekli açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [99]. Çin'de yapılan bir çalışmada, konjenital hipotiroidili olguların çoğunluğunun doğum şekli vajinal yol olarak raporlanmıştır [82]. McElduff ve ark.'nın Avustralya'da yaptıkları çalışmada sezaryen ile doğanlarda vajinal yol ile doğumlara göre daha fazla konjenital hipotiroidi görülmüş ve fark anlamlı saptanmıştır [102].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan 40 hastanın 13'ünün (%32,5) annesinde tiroid hastalığı olduğu, hipotiroid tanısı almayan 176 hastanın 22'sinde (%12,5) ise annesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olmadığı görüldü ve anlamlı fark saptandı (p:0.04). Wassner, A.J. ve arkadaşlarının çalışmasında annede tiroid hastalığı olmasının konjenital hipotiroidi açısından risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir [103]. Hashemipour ve ark yürüttüğü çalışmada ise geçici hipotiroidili hastalarda aile öyküsü oranı %40,2 idi [88]. Ünüvar ve ark yürüttüğü çalışmada olguların hiçbirinde ailede tiroid hastalığı öyküsü yoktu [104]. Aydın'da yapılan bir araştırmada, kalıcı ve geçici KH grupları annede hipotiroidi durumu açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [93]. Bursa'da yapılan başka bir çalışmada, konjenital hipotiroidili olgular içinde annede tiroid hastalığı %6 olarak raporlanmıştır [105]. 2012-2016 yılları arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan, doğum ağırlığı <1500 gr olan prematüre hastalarla yapılan çalışmada annede tiroid hastalığı olmasının konjenital hipotiroidi açısından risk faktörü oluşturmadığı bulunmuştur [98].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan %62.5 hastanın antenatal steroid tedavisi aldığı görüldü ve anlamlı fark bulunmadı. Martin ve ark. tarafından antenatal tam doz betametazon veya deksametazon alan ve 23-28 gebelik haftası arasında doğanlarda postnatal ilk 7 günde alınan T4 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır [106]. Çakır U. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid hormonu alan ve almayanlar arasında antenatal steroid tedavisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir [98].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan yenidoğanların çoğunun annesinin hipertansiyon tedavisi almadığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada preeklampsi varlığı ile tiroid fonksiyon tetkiklerinde bozukluk arasında anlamlı ilişki saptanmadı [107]. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nde 2011 yılında Abalı S. Ve arkadaşlarının yaptığı 34 haftanın altında olan prematüre yenidoğanlarda maternal hipertansif hastalık olan veya olmayan gruplar arasında ilk değerlendirmede sT4 ve TSH ortalamaları arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir [108].

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısıyla tedavi başlanan hastaların öyküsünde gestasyonel diyabet öyküsü arasında istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. Benzer şekilde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Doğan P. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada; maternal diabetes mellitus ile tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk arasında anlamlı ilişki saptanmadı [107].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastalarla intraventrüler kanama görülme açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Paul ve ark. tarafından yapılan 247 ÇDDA yenidoğanda yapılan çalışmada postnatal 1.haftada ve 2-4 haftalarda İVK olan (n=43) ve İVK olmayanlar arasındaki T4 ve TSH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğum sonrası 1.haftada İVK olan grupta düşük T4 riski artmış olarak saptanmış, ancak daha sonraki ölçümlerde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [109].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan 40 hastanın hiçbirinde periventriküler kanama saptanmamıştır. DA Paul ve arkadaşlarının yaptığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen <1500 gram ağırlığındaki bebeklerin tarandığı çalışmada (n=342) intraventrüler kanama ve periventriküler lökomalazi olan ve olmayan bebeklerin toplam T4 değerleri karşılaştırıldı, yenidoğan taramasında çok düşük T4 değerlerinin artan ölüm ve IVH olasılıkları ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı [64].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan grubun çoğunluğunda semptomatik PDA tedavisi gerekmediği gözlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda T4 veya T3 tedavisinin PDA sıklığını bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Tedavi gereksinimini azaltıp azaltmadığı net değildir [70]. Hipotiroidi, 30-36 haftalık hasta erken doğmuş bebeklerde, özellikle dopamin ile tedavi edilen ve/veya patent duktus arteriyozus gösterenlerde mevcut olabilir [110].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastaların %17,5 (n=7) hastanın erken sepsis, tanısının olduğu %82,5 (n=33) hastada erken sepsis tanısının olmadığı görüldü. Hipotiroidi tanısı alan hastaların %60'ının (n=24) hastanın geç sepsis tanısının olduğu %40'ının (n=16) hastada geç sepsis tanısının olmadığı görüldü. De Felice ve ark. histolojik olarak kanıtlı koryoamniyonitin prematüritenin geçici hipotiroidisini üzerindeki ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 155 ÇDDA preterm yenidoğanın postnatal 4.gün ve postkonsepsiyonel 40. haftada T4 ve TSH düzeyleri değerlendirildiğinde, Koryoamniyonit pozitif bebeklerde 4.günde T4 düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmış, diğer değerlerde bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu

durumun oluşumunda fetal sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun rolü olduğunu sonucuna varmışlardır [71].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastaların bronkopulmoner displazi tanısı almayanların bu tanıyı almayanlardan daha fazla olduğu görüldü. BPD nedeniyle postnatal steroid tedavisi alan preterm yenidoğanlarda, bu tedavinin tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Arai ve ark tarafından gestasyon yaşı 28 haftadan küçük yenidoğanları solunum sorunları nedeniyle deksametazon alanlar (n=8) ve almayanlar (n=73) olarak gruplandırılmış, demografik ve neonatal hastalıklar açısından birbirine benzeyen gruplar arasında steroid alanlarda sT4 ve TSH düzeyleri düşük saptanmıştır. Steroid tedavisi bitiminden sonra sT4 düzeyinde artış, steroid tedavisi almayanlardan daha fazla olmuştur [58].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan grupta yer alan 40 hastanın hiçbirinin prematüre retinopati tanısı almadığı görüldü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Yılmaz A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada prematüre retinopatisi ile geçici prematüre hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır [97].

Çalışmamızda tedavi başlanan hastalarla pnömotoraks arasında istatistiksel anlamlı fark görülmediği tespit edilmiştir. Benzer şekilde Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Yılmaz A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da pnömotoraks ile prematüre hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır [97].

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan %47,5 (n=19) hastanın sürfaktan tedavisi ihtiyacı olduğu %52,5 (n=21) hastada sürfaktan ihtiyacının olmadığı görülmüştür. Son yıllarda doğum öncesi bakımın gelişmesi, özellikle antenatal steroidlerin yaygınlaşması ve erken sürfaktan tedavisinin gelişmesi nedeniyle RDS şiddetindeki azalmaya paralel olarak tiroid fonksiyonlarının baskılanmasının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [91].

Dopamin infüzyonunun preterm yenidoğanlarda hipotiroidi üzerine etkisi üzerine Filippi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada dopamin alan bebeklerde prematüre hipotiroidi sıklığı anlamlı yüksek olarak bulunmuş, TSH ve T4 düzeylerinde anlamlı düşüklük görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada sonuçlar dopamin etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. Düşük TSH ve T4 düzeyleri, tiroid dışı hastalık sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülebilirse de (dopamin alanlarda kritik hastalık varlığı ile bağlantılı olarak) sonuçlar ön planda dopaminin TSH ve T4

süprese edici etkisi yönünde yorumlanmıştır [111]. Dopamin gibi ilaç tedavileri tiroid fonksiyon fonksiyonlarını baskılayabildiği çalışmalarla desteklenmiştir [76]. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, dopamin ve dobutamin kullanımının tiroid fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisinin, tedavi kesildikten sonra hızla düzeldiği gösterilmiştir [112]. Çakır U. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid hormonu alan ve almayanlar arasında dopamin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir [98]. Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastaların yenidoğan yoğun bakım takibinde dopamin ihtiyacı ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastaların takibinde %97,5'inin furosemid ihtiyacı olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde İsrail'de Amnon Zung ve arkadaşlarının konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalar arasında yaptığı çalışmada furosemid tedavisi almasıyla bu durum arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır [113].

## 6. SONUÇ

Preterm yenidoğanlarda hipotiroksinemi sık karşılaşılan bir durumdur. Yaptığımız çalışmada annesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olan 32 hafta altı pretermelerde hipotiroidiye daha sık rastlandı. Çalışmamız sonucunda risk faktörlerine göre hipotiroidi görülme riski Türkiye ve dünya literatürü ile uyumlu olarak görüldü. Bu çalışma, 32 hafta altı preterm yenidoğanların tiroid replasman tedavilerine yol gösterici olacaktır.



## 7.KAYNAKLAR

1. Williams, F.L., T.J. Visser, and R. Hume, Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev*, 2006. 82(12): p. 797-802.
2. Hashemipour, M., et al., Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*, 2018. 59(1): p. 3-14.
3. Bedia Sancak, Meserret Cumhuri, Mürvet Tuncel, Hamdi Çelik, Mustafa F. Sargon, H. Selçuk Sürücü. Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. Ankara : Odtü Geliştirme Vakfı , 2002.
4. Kaluarachchi, D.C., et al., Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. *Pediatrics*, 2019. 144(2).
5. Junqueira, C., Carneiro J., Kelly R. Temel Histoloji. İstanbul : Barış Kitapçılık, 1998. 11. Lois Carlos Junqueira, Jose Carneiro. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 2006.
6. Cherella, C.E. and A.J. Wassner, Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2017. 2017: p. 11.
7. Cali, G., Zannini, M., Rubini, P., Tacchetti, C., D'Andrea, B., Affuso, A., Wintermantel, T., Boussadia, O., Terracciano, D., Silberschmidt, D., Nitsch, L. (2007). Conditional inactivation of the E-cadherin gene in thyroid follicular cells affects gland development but does not impair junction formation. *Endocrinology*, 148(6), 2737- 2746.
8. De Felice, M., et al., A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet*, 1998. 19(4): p. 395-8.
9. Clifton-Bligh, R.J., et al., Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet*, 1998. 19(4): p. 399-401.
10. Castanet, M., et al., A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet*, 2002. 11(17): p. 2051-9.

11. Felice, Mario Dea; Lauro, Roberto Dia,<sup>b</sup> The development of the thyroid gland: what we know and what we would like to know, *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*: February 2005 - Volume 12 - Issue 1 - p 4-9 doi: 10.1097/01.med.0000152670.29546.72
12. Obregon, M.J., et al., Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*, 2007. 10: p. 86-98.
13. Harris, K.B. and K.A. Pass, Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*, 2007. 91(3): p. 268-77.
14. LaFranchi, S.H., Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis*, 2010. 33(Suppl 2): p. S225-33.
15. Yordam N, Özön A, Alikashioglu A, Gönç N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey.Hacettepe experience. *Horm Res* 2003;60 (Suppl 2):100.
16. Kester, M.H., et al., Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(7): p. 3117-28.
17. Calvo, R., et al., Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest*, 1990. 86(3): p. 889-99.
18. Heinrichs, C., et al., Congenital central isolated hypothyroidism caused by a homozygous mutation in the TSH-beta subunit gene. *Thyroid*, 2000. 10(5): p. 387-91.
19. Bianco, A.C., Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology*, 2011. 152(9): p. 3306-11.
20. Djemli, A., et al., Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem*, 2004. 37(4): p. 328-30.
21. Szinnai, G., et al., Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(1): p. 70-6.
22. Burrow, G.N., D.A. Fisher, and P.R. Larsen, Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 1994. 331(16): p. 1072-8.

23. Vulsma, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder, Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989. 321(1): p. 13-6.
24. Thorpe-Beeston, J.G., et al., Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*, 1991. 324(8): p. 532-6.
25. Fisher, D.A., et al., Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*, 2000. 10(3): p. 229-34.
26. Morreale de Escobar, G., M.J. Obregon, and F. Escobar del Rey, Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*, 2004. 151 Suppl 3: p. U25-37.
27. Huang, S.A., et al., Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(3): p. 1384-8.
28. Benvenga, S. Thyroid hormone transport proteins and physiology of hormone binding. In : *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. P .97.
29. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11:47.
30. Rose, S.R., et al., Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2006. 117(6): p. 2290-303.
31. Rastogi, M.V. and S.H. LaFranchi, Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. 5: p. 17.
32. Wassner, A.J., Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*, 2018. 45(1): p. 1-18.
33. Gaudino, R., et al., Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62(4): p. 444-8.
34. Williams, F.L., et al., Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(11): p. 5314-20.

35. Tan, L.O., M.G. Tan, and W.B. Poon, Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *PLoS One*, 2019. 14(9): p. e0222018.
36. Delange, F., et al., Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*, 1984. 105(3): p. 462-9.
37. Bartalena, L., et al., Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*, 2001. 24(2): p. 116-30.
38. Cosman, B.C., et al., Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele. *J Pediatr Surg*, 1988. 23(4): p. 356-8.
39. Rodesch, F., et al., Adverse effect of amniocentesis on fetal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol*, 1976. 126(6): p. 723-6.
40. Linder, N., et al., Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. 77(3): p. F239-40.
41. Smerdely, P., et al., Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet*, 1989. 2(8664): p. 661-4.
42. Thaker, V.V., et al., Hypothyroidism in Infants With Congenital Heart Disease Exposed to Excess Iodine. *J Endocr Soc*, 2017. 1(8): p. 1067-1078.
43. Cherella, C.E., et al., Early Identification of Primary Hypothyroidism in Neonates Exposed to Intralymphatic Iodinated Contrast: A Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103(10): p. 3585-3588.
44. Connelly, K.J., et al., Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*, 2012. 161(4): p. 760-2.
45. Satoh, M., K. Aso, and Y. Katagiri, Thyroid Dysfunction in Neonates Born to Mothers Who Have Undergone Hysterosalpingography Involving an Oil-Soluble Iodinated Contrast Medium. *Horm Res Paediatr*, 2015. 84(6): p. 370-5.
46. Atwell, T.D., et al., Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191(1): p. 268-71.

47. Bourjeily, G., et al., Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology*, 2010. 256(3): p. 744-50.
48. Zakarija, M., J.M. McKenzie, and M.S. Eidson, Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 70(5): p. 1239-46.
49. Brown, R.S., et al., Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 77(4): p. 1005-8.
50. Iseki, M., et al., Sequential serum measurements of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 57(2): p. 384-7.
51. Pacaud, D., et al., Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 1995. 127(2): p. 275-7.
52. Huang, S.A., et al., Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 185-9.
53. Mouat, F., et al., Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008. 21(7): p. 701-3.
54. Maruo, Y., et al., Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(11): p. 4261-7.
55. Huler, I., et al., A single copy of the recently identified dual oxidase maturation factor (DUOXA) 1 gene produces only mild transient hypothyroidism in a patient with a novel biallelic DUOXA2 mutation and monoallelic DUOXA1 deletion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(5): p. E841-5.
56. Yanni D. Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken morbidite ve nörolojik prognoz. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2010.
57. Jobe, A.H. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(7): p. 1723-9.
58. Arai, H., et al., Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Int*, 2009. 51(6): p. 800-3.

59. Osborn, D.A. and R.W. Hunt, Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD005948.
60. Madan, J.C., et al., Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics*, 2009. 123(2): p. 674-81.
61. Bozkaya D, Cakır U, Büyüktiryaki M, Türkbay D, Tayman C (2019). Tiroid fonksiyonunun prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 29(2), 87 - 91.
62. Tan, A.P., et al., Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018. 22(4): p. 690-717.
63. Paul, D.A., et al., Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid*, 2001. 11(9): p. 871-5.
64. Paul, D.A., et al., Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 1998. 101(5): p. 903-7.
65. Eichenwald, E.C. and A.R. Stark, Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*, 2008. 358(16): p. 1700-11.
66. Volpe, J.J., Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*, 2009. 8(1): p. 110-24.
67. Gordon, P.V., et al., A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*, 2017. 41(1): p. 7-14.
68. Can G, Ğ.Z.P.D., İnteruterin Büyüme Geriliğı, Makrozomi, Çoğul, E.T. Gebelikler. In: Neyzi O, eds. *Pediyatri 4.baskı*. Ğstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,, and 367-385.
69. Brent, G.A., Tissue-specific actions of thyroid hormone: insights from animal models. *Rev Endocr Metab Disord*, 2000. 1(1-2): p. 27-33.
70. van Wassenaer, A.G. and J.H. Kok, Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol*, 2008. 32(6): p. 423-30.

71. De Felice, C., et al., Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. *J Perinat Med*, 2005. 33(6): p. 514-8.
72. Lubchenco, L.O., et al., intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1963. 32: p. 793-800.
73. Lee, J.H., et al., Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr*, 2015. 58(6): p. 224-9.
74. Skordis, N., et al., High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005. 18(5): p. 453-61.
75. Rezaeian, S., A. Moghimbeigi, and N. Esmailnasab, Gender differences in risk factors of congenital hypothyroidism: an interaction hypothesis examination. *Int J Endocrinol Metab*, 2014. 12(2): p. e13946.
76. Vigone, M.C., et al., Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2014. 164(6): p. 1296-302.
77. Chung, M.L., et al., Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013. 26(5-6): p. 449-55.
78. Kor, Y. and D. Kor, Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 31(6): p. 619-624.
79. Bezen, D., et al., Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars*, 2017. 52(2): p. 85-91.
80. Chen, J., et al., Epidemiologic Characteristics And Risk Factors For Congenital Hypothyroidism From 2009 To 2018 In Xiamen, China. *Endocr Pract*, 2020. 26(6): p. 585-594.
81. Eugène, D., A. Djemli, and G. Van Vliet, Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(5): p. 2696-700.
82. Zhou, J., et al., Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99(26): p. e20838.

83. Donbaloğlu, Z., et al., Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019. 11(3): p. 240-246.
84. Dilli, D., et al., Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5(2): p. 73-9.
85. Tamam, M., et al., Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int*, 2009. 51(4): p. 464-8.
86. Kara, C., et al., Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016. 8(2): p. 170-9.
87. Şirin H, O.Z.S., Karaşahin F, Topal S, Bilgin S . Ankara İlinde Yapılan Yuvalandırılmış Olgu- Kontrol Çalışmasında 2009 Yılında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Yenidoğanlarda Risk Faktörleri ve Tarama Testinin Değerlendirilmesi. *The Journal of Pediatric Research* 2015 and 78-83.
88. Hashemipour, M., et al., Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*, 2009. 16(1): p. 11-6.
89. Medda, E., et al., Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol*, 2005. 153(6): p. 765-73.
90. van Wassenae, A.G., et al., Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res*, 1997. 42(5): p. 604-9.
91. Williams, F.L., et al., Transient hypothyroxinemia in preterm infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(8): p. 4599-606.
92. Wassner AJ, S.J.H., Nelson Textbook of Pediatrics. 2020. p. 2914-2922.
93. Anık A, B.I., Ünüvar T. Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020 and 239-244.
94. Dorreh, F., et al., Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014. 6(2): p. 105-10.

95. Park, I.S., et al., Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. 22(2): p. 115-118.
96. Zdraveska, N., et al., Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect*, 2018. 7(2): p. 278-285.
97. Yilmaz, A., et al., The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. *BMC Pediatr*, 2021. 21(1): p. 344.
98. Cakır U, T.C., Evaluation of Thyroid Functions in Very Low Birth Weight Preterm Infants. 2018.
99. Ghasemi, M., et al., Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. *J Res Med Sci*, 2013. 18(8): p. 699-703.
100. Ordookhani, A., et al., Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31(1): p. 29-34.
101. Khammarnia, M., et al., Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. *Electron Physician*, 2018. 10(2): p. 6286-6291.
102. McElduff, A., et al., Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(12): p. 6361-3.
103. Wassner, A.J. and R.S. Brown, Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015. 22(5): p. 407-12.
104. Ünüvar, T., et al., The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5(3): p. 170-3.
105. Eren E, S.I.H., Zengin A, Gül Y, Papatya - Çakır ED. Evaluation of the Patients with Congenital Hypothyroidism: Effect of the National Screening Program *J Curr Pediatr*. 2011 and 33.
106. Martin, C.R., et al., Antenatal glucocorticoids increase early total thyroxine levels in premature infants. *Biol Neonate*, 2005. 87(4): p. 273-80.

107. Dogan P, Bagci O, Köksal N, Özkan H, Güney Varal I, Eren E, Canbolat C, Saglam H. Prematüre Bebeklerde Tiroid Fonksiyon Testlerinin Sonuçları. J Curr Pediatr 2016;14:10-17.
108. S, A., Evaluation of Thyroid Functions in Preterm Newborns Less Than 34 Weeks of Gestation, I.Z. Bas F , et al, Editor. 2012: Archives of Disease in Childhood 2012. p. 97: A188-A189.
109. Paul, D.A., et al., Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. Clin Pediatr (Phila), 2000. 39(11): p. 651-6.
110. Carrascosa, A., et al., Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008. 21(3): p. 237-43.
111. Filippi, L., et al., Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. Eur J Pediatr, 2004. 163(1): p. 7-13.
112. Filippi, L., et al., Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. 92(5): p. F367-71.
113. Zung, A., et al., Risk Factors for the Development of Delayed TSH Elevation in Neonatal Intensive Care Unit Newborns. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102(8): p. 3050-3055.

## 8. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 04/11/2020  
**TOPLANTI NO** : 2020/21

#### **KARARLAR :**

- 18- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Yenidoğan Kliniğimizde Preterm Yenidoğanların Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L / \* G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Günül ÖZBAKİŞ DENGİZ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**