

Tiroid fonksiyonunun prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus üzerine etkisi*

Davut Bozkaya, Sabriye Yaman, Ufuk Çakır, Mehmet Büyüktiryaki, Dursun Türkbay, Cüneyt Tayman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara

Davut Bozkaya orcid.org/ 0000-0001-5548-7378
Sabriye Yaman orcid.org/ 0000-0003-4169- 1912
Ufuk Çakır orcid.org/ 0000-0002-9409-185X
Mehmet Büyüktiryaki orcid.org/ 0000-00018937-4671
Dursun Türkbay orcid.org/ 0000-0002-1514-2672
Cüneyt Tayman orcid.org/ 0000-0002-9970-0714

Öz

Amaç: Patent duktus arteriozus (PDA) ile konjenital hipotiroidi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde Ocak 2015- Aralık 2017 tarihleri arasında yatan, doğumda gestasyon haftası <30 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gr olan, 3. gün ekokardiyografisi yapılan ve 5-7. gün tiroid fonksiyon testleri bakılan infantlar çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya toplam 178 prematüre infant dâhil edildi. Grup 1 (PDA olmayan) 'de 112 infant, Grup 2 (hemodinamik anlamlı PDA'sı olan)'de ise 68 infant mevcuttu. Serbest Tiroksin (sT4) düzeyleri açısından grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Ancak grup 2 hastalarda alt grup incelemesinde cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerde sT4 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p= 0.05).

Sonuç: Çalışmamızda medikal tedaviye dirençli bebeklerde sT4 düzeyinin düşük olduğu gösterildi. Medikal tedaviye yanıtız PDA'lı bebeklerde hipotiroidi akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, PDA, tiroid fonksiyonu

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between PDA and congenital hypothyroidism.

Material and Methods: Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital Newborn Unit was performed between January 2015 and December 2017. Infants with gestational age <30 weeks and birth weight <1500 g were included in the study. All infants was performed to Echocardiography on the 3rd day and on thyroid function tests were viewed on the 5th and 7th days.

Results: A total of 178 prematurity infants were included in this retrospective descriptive study. There were 112 infants in Group 1 (non-PDA) and 68 infants in Group 2 (hemodynamically significant PDA). No statistically significant difference was found between group 1 and group 2 in terms of free thyroxine (sT4) levels. However, sT4 levels were significantly lower in infants who underwent surgical PDA ligation in group 2 patients (p = 0.05).

Conclusion: Our results showed that the level of fT4 was low in infants who were resistant to medical treatment. Hypothyroidism should be kept in mind in infants with PDA who do not respond to medical therapy.

Key words: Premature, PDA, thyroid function

Genel Tıp Derg 2019;29(2):87-91

Alınan: 30.01.2019 / 18.03.2019 / Yayınlanma: 10.07.2019

Yazışma adresi: Davut Bozkaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara

E-posta: drbozkaya@gmail.com

Giriş

Konjenital hipotiroidizm ile birlikte diğer konjenital defektlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (% 15.6). Başta PDA olmak üzere kardiyak anomalisi olan infantların %5.8'inde konjenital hipotiroidizm bildirilmiştir (1-3). Buna karşın sadece birkaç çalışma hipotiroidi ve PDA arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.

Patent duktus arteriozus, doğum ağırlığı < 1000 g ve gebelik haftası < 28 hafta olan prematürelde % 60-70 oranında görülmektedir. Normal fetal fizyolojide, neredeyse tüm bebeklerde doğumda duktus açık olup ilk 24-48 saatte fonksiyonel kapanma ve ilk hafta anatomik kapanma olmaktadır (4). 1000 g altı bebeklerde PDA'nın %40 oranında kendiliğinden kapandığı bildirilmektedir. Medikal tedavi ihtiyacı olan bebeklerde kapanma oranının yaklaşık %70-85 olduğu tahmin edilmektedir (5). PDA'nın doğum sonrası kapanmasından sorumlu olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak oksijen konsantrasyonunda postnatal artışın ve prostaglandin düzeylerinin azalmasının önemli rol oynadığı bilinmektedir (6). Başlangıçtaki fonksiyonel kapanmanın sonrasında anatomik kapanma ile sonuçlanabilmesi için damar düz kaslarının kasılması ve intimal kalınlaşma ile tıkaç oluşması gerekmektedir. Tiroid hormonlarının endotel hücre kültürlerine eklendiğinde endotelin-1 ve fibronektin ekspresyonunun artmasını sağlayarak düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olduğu gösterilmiştir (7, 8). Bu nedenle hipotiroidili infantlarda PDA medikal tedavi ihtiyacı ya da medikal tedavi başarısızlığı beklenenden fazla olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, PDA'nın kendiliğinden kapanması ve tedavi başarısızlığı ile tiroid fonksiyon testlerinden sT4 arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında yatan <32. gestasyon hafta ve doğum ağırlığı <1500 gr olan, 3. gün EKO yapılan ve 5-7. gün serum TSH ve sT4 düzeyleri ölçülen ve bu verilerine ulaşılabilen infantlar çalışmaya dâhil edildi. Araştırmanın etik açıdan uygunluğu yerel etik kurul tarafından onaylandı (Etik kurul Başvuru No: 160/2017). Hastaların demografik ve klinik bilgileri (doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, intrakranial kanama, bronkopulmoner

displazi, mekanik ventilasyon, non-invaziv ventilasyon ve oksijen destek süresi, inotrop destek ihtiyacı, yatış süresi, TSH, sT4 değerleri ve mortalite gibi) dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Grup 1'de PDA'sı olmayan, Grup 2'de hemodinamik anlamlı PDA'sı olan infantlar (aort/ sol atrium oranı > 1.4, sol kalp genişlemesi ve PDA çapı > 1.4mm/kg) oluşturdu.

Ünitemizde neonatal hipotiroidinin taranması ve izlemi

Preterm infantların tamamının, postnatal 5-7. günlerinde serum TSH ve sT4 düzeyi ölçülmektedir. sT4 düzeyi normal 0,78 ng/dl (10 pmol/l) ve üzeri, TSH < 9,3 mIU/l ise normal kabul edilir ve prematürite nedeniyle postnatal 1. ayında tiroid fonksiyon testleri (TFT) tekrar kontrol edilir. sT4 düzeyi normal, TSH >20 mIU/l ise ileri tetkik ve tedavi için pediatrik endokrinoloji uzmanına danışılmaktadır. sT4 düzeyi düşük olan olgulara ise tedavi başlanmaktadır. Tedavi öncesi tüm olgular etyolojiye yönelik tetkik edilmektedir. Rose ve ark. yayınladığı son çalışmada TSH >20 mIU/L ile sT4 <0,78 ng/dl konjenital hipotiroidizm olarak tanımlandı (9).

TSH ve sT4 ölçümü

Tiroid fonksiyon testleri sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek için elektrokemilüminesans immünoassay ilkesini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Kullanılan örnekler serum veya plazmadan alındı. Fonksiyonel duyarlılığı 0.014 µIU/mL ve bulma limiti 0.005 uIU/ml. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15,4 pmol/L ve 55,3 pmol/L konsantrasyonlarında %1,97 ve %2,98 idi. Tiroid stimulan hormon için VK'lar sırasıyla 3,4 µIU/mL ve 13,6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2,64 ve %2,42 idi.

Verilerin analizi

SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik değerlendirmeler yapıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekansları yüzde olarak ifade edildi. Sayısal verilerden normal dağılıma sahip olmayan bağımsız grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon analizi kullanılarak farklı prediktörlerin PDA kapanması üzerine bağımsız etkileri incelendi.

Tiroid fonksiyonunun prematüre bebeklerde patent duktusarteriozus üzerine etkisi - Bozkaya D, Yaman S, Çakır U, Büyüktiryaki U, Türkbay D. ve Tayman C.

Bulgular

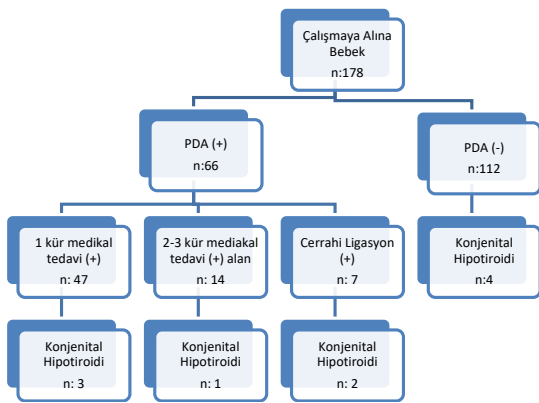
Çalışmaya toplam 178 infant dâhil edildi. Grup-1'de 112 (%63) infant, Grup-2'de ise 68 (%37) infant mevcuttu. Hastaların demografik verileri Tablo-1'de özetlendi.

Grup-1 ve Grup-2'nin serum TSH ve sT4 düzeyleri karşılaştırıldı. Grup-1'in serum sT4 düzeylerinin Grup-2'den yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p:0.24/p:0.97) (Tablo 1).

Subgrup analizi yapıldığında, medikal tedavi ile PDA'sı kapanan ve medikal tedavi başarısızlığı nedeni ile cerrahi PDA ligasyonu yapılan infantlar karşılaştırıldığında cerrahi PDA ligasyonu yapılan infantların sT4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu (p:0.05) (Tablo 2).

PDA kapanmasına etkili olan faktörlerin etkisini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde gestasyon haftasının, sT4 ve TSH düzeylerinin birlikte etkili oldukları ancak bağımsız olarak PDA kapanması üzerine etkisiz olduğu bulundu (Tablo-3). Toplam 10 infanta konjenital hipotiroidi nedeni ile tedavi başlandı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 infant PDA için medikal tedavi alırken cerrahi PDA ligasyonu yapılan 7 bebekten 2'sinde konjenital hipotiroidi tespit edildi (Şekil 1).

Şekil 1. Hastalarında gelişimini özetleyen diyagram



Tablo 1. Bebeklerin demografik özellikleri ve sT4/TSH düzeyleri.

	PDA (-) (n:112)	PDA (+) (n:66)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
GH (hafta)	28,6 (27.4-29.4)	27,6 (27.0-28.8)	0.001*
DA (gr)	1108 (933-1300)	1023 (833-1188)	0.19
Erkek cinsiyet (n,%)	50 (%50)	39 (%57.4)	
sT4 (ng/dl)	1,01 (0.80-1.20)	0,93 (0.76-1.11)	0.24
H (mIU/ml)	3,87 (2.2-6.69)	3,88 (2.28-5.91)	0.97

GH: gestasyon haftası, DA: doğum ağırlığı, PDA: patent ductus arteriosus, *: Mann Whitney U test (test p<0.05 significant), IQR: interquartile range

Tablo 2. PDA medical tedavi ile kapanan ve cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin karşılaştırılması.

	PDA (-) (n:61)	PDA ligasyon (+)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
GH (hafta)	28,6 (27.4-29.4)	26,2 (26.0-29.0)	0.02*
DA (gr)	1,01 (0.8-1.2)	0,72 (0.62-1.08)	0.05*
Erkek cinsiyet (n,%)	50 (%50)	3,73 (2.43-56.00)	0.38

GH: gestasyon haftası, DA: doğum ağırlığı, PDA: patent ductus arteriosus, *: Mann Whitney U test (test p<0.05 significant), IQR: interquartile range

Tablo 3. PDA tedavi başarısızlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	PDA ligasyonu		
	OR	95.0 CI	p
GH	-0.19	-0,36-1.15	,299
DA	,007	0,00-0.03	,053
sT4	-0,06	-0,23-0.13	,248
TSH	0,22	-0,08-0.02	,569

GH: gestasyon hafta, DA: doğum ağırlığı, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulant hormone, CI: güven aralığı

Tartışma

Yenidoğanlarda PDA insidansı 1/2000, tiroid agenezi insidansı ise 1/5000 olarak tahmin edilmektedir. Bu nedenle PDA ve tiroid agenezisinin birlikte rastlantısal insidansı 1/106 olduğu tahmin edilmektedir (10, 11).

Yenidoğan infantlarda PDA doğumdan kısa bir süre sonra kapanmaya programlanmıştır. Hatta zamanında doğan infantlarda daralmaya hazırlık doğumdan önce başlamaktadır. Doğumdan sonra oksijen yükselmesi ile birlikte vazokonstriksiyona neden olarak fonksiyonel kapanma (birincil) başlamaktadır (7, 11-13). İkincil anatomik kapanma ve remodeling için damar duvarında derin hipoksinin oluşmasını gerektirir. Damar duvarında hipoksi oluşması vasa vasorumda anjiyogenezi, remodeling ve apoptozu indükler. Vasküler endotel hücre büyüme faktörü(VEGF), fibronektin, laminin, integrinler ve endotelin-1β remodeling oluşumunu hızlandırır. Duktus arteriosus yapısındaki düz kas hücrelerinin kasılarak damar lümenini daraltması ve düz kas hücrelerinin göç etmesi laminin reseptörleri ve salınan sitokinler sayesinde olmaktadır. Tüm bu fizyolojik değişiklikler PDA'nın kalıcı kapanmasını sağlamaktadır (8, 11, 14).

Tiroksinin, duktusun fonksiyonel ve anatomik olarak kapanmasında etkili olan önemli yollara etki eder. Coceani ve arkadaşları sitokrom p450'nin postnatal duktal kapanmada ilişkili olduğunu ve sT4'ün sitokrom p450 aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir (8, 14). Diğer taraftan sT4 invitro olarak hazırlanmış hücre kültürlerinde hücre dışı laminin ve integrin-laminin etkileşimlerini düzenlerken, endotelin-1 ve fibronektin ekspresyonu arttırdığı gösterilmiştir (15, 16).

Literatüre bakıldığında yenidoğan term ve preterm infantlarda PDA ile hipotiroidizm arasında ilişkiyi kuran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Smith ve arkadaşları 15 konjenital hipotiroidizmlilerden 1'inde (%6,6), Bamforth ve arkadaşları 34 konjenital hipotiroidizmlilerden 7'sinde (%2,1), Siebner ve arkadaşları ise 243 konjenital hipotiroidizm tanısı alan bebeklerin 3'ünde (%1,2) medikal tedaviye dirençli PDA vakası tespit etmişler (17, 18). Nakagawa ve arkadaşları 3 geçici hipotiroidizmlilerden 1'inde (%33,3) medikal tedaviye dirençli PDA olduğunu ve L-tiroksinin tedavisi sonrası PDA'nın kapandığını bildirmişlerdir (2). Yapılan bir metaanalizde hipotiroidi tanısı ile ti-

roid hormon replasman yapılan preterm infantlarda PDA insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda 10 prematüre bebeğe konjenital hipotiroidi nedeni ile hormon replasman tedavisi yaşamın 7. gününde başlandı. Hormon replasman tedavisi başlanan 4 bebekte PDA'nın kendiliğinden kapandığı gözlemlendi. Hormon replasman tedavisi verilen 4 infantın PDA için medikal tedavi aldığı ve PDA'nın kapandığı görüldü. Cerrahi PDA ligasyonu yapılan 7 infantın 2'sinde konjenital hipotiroidi tespit edildi.

Çalışmamızın retrospektif olması ve konjenital hipotiroidi hasta sayısının az olmasından dolayı sT4'ün PDA üzerine etkisi net değerlendirilememiştir.

Sonuç

Hipotiroidi preterm infantlarda hemodinamik anlamlı PDA oluşumunda katkıda bulunuyor olabilir. Bu nedenle medikal tedaviye yanıtız PDA'lı infantlarda hipotiroidi akla gelmelidir. Ancak sT4'ün duktus arteriozus kapanması üzerindeki etkisinin açıklığa kavuşturulması için term ve preterm infantların da dâhil edildiği uygun örneklem büyüklüğünün olduğu, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15:165-9.
2. Nakagawa T. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants with transient hypothyroidism. *Lancet* 1993;341:839.
3. Iivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557-62.
4. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care* 2017;17:10-8.
5. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child* 2013;98:462-6.
6. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus

closure. *Semin Perinatol* 2012;36:92-7.

7. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E, Korzekwa K. Inhibition of the contraction of the ductus arteriosus to oxygen by 1-aminobenzotriazole, a mechanism-based inactivator of cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 1996;117:1586-92.
8. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R199-206.
9. Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303.
10. Musewe NN, Olley PM. Patent Ductus Arteriosus. In: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF. *Neonatal Heart Disease*. Springer-Verlag, London, 1992; 593-609.
11. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R291-301.
12. Bhattacharya M, Asselin P, Hardy P, et al. Developmental changes in prostaglandin E(2) receptor subtypes in porcine ductus arteriosus. Possible contribution in altered responsiveness to prostaglandin E(2). *Circulation* 1999;100:1751-6.
13. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2342-9.
14. Clyman RI, Tannenbaum J, Chen YQ, et al. Ductus arteriosus smooth muscle cell migration on collagen: dependence on laminin and its receptors. *J Cell Sci* 1994;107:1007-18.
15. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA. Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes. *Endocrinology* 1999;140:5014-21.E
16. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Reining G, et al. Increase by tri-iodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells. *J Endocrinol* 1997;154:231-9.
17. Bamforth JS, Hughes I, Lazarus J, John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1986;61:608-9.
18. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1992;44:57-60.
19. Osborn DA. Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001070.