

Tiroid Hormonlarının Prematüre Bebeğin Postnatal Büyümesine Etkisi

The Effect of Thyroid Hormones on the Postnatal Growth of the Premature Infant

Ufuk ÇAKIR , Cüneyt TAYMAN 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Ufuk Çakır 0000-0002-9409-185X, Cüneyt Tayman 0000-0002-9970-0714

Bu makaleye yapılacak atıf: Çakır U ve Tayman C. Tiroid hormonlarının prematüre bebeğin postnatal büyümesine etkisi. Med J West Black Sea. 2025;9 (1): 34-40.

GRAFİKSEL ÖZET

Prematüre bebeklerin büyümesi konjenital hipotiroidi olup olmamasına bakılmaksızın mutlaka ilk tiroid stimulan hormon ve serbest tiroksin düzeyleri ile değerlendirilmelidir.



- Prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidinin büyümeye olan etkisi tam olarak bilinmemektedir.

- Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematüreler retrospektif olarak değerlendirildi.
- Tiroid stimulan hormon düzeyi ve konjenital hipotiroidi durumuna göre hastaların özellikleri karşılaştırıldı.

- Prematüre bebeğin büyümesi konjenital hipotiroidi ile ilişkili değildi.
- Ancak yüksek tiroid stimulan hormon düzeyi olan hastaların kilo alımları ve baş çevresi büyümesinin daha geride olduğu bulundu.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Ufuk Çakır, Cüneyt Tayman

Çakır U, Tayman C. Tiroid hormonlarının... Med J West Black Sea. 2025;9(1).

ÖZ

Amaç: Hipotiroidi büyüme üzerine olumsuz etkilidir. Ancak prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidinin (KH) büyümeye olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA: ≤ 1500 g) prematüre bebeklerde KH'nin büyümeye olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza ÇDDA olan prematüre bebekler retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar tiroid fonksiyon testlerine göre KH olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar kilo alımı, baş çevresi, demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi <6, 6-20 ve >20 uIU/L göre hastaların özellikleri karşılaştırıldı.

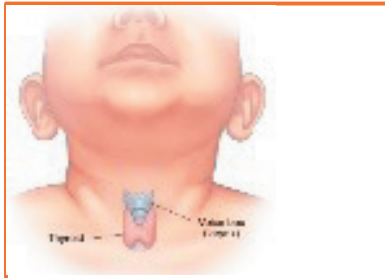
Bulgular: Konjenital hipotiroidi olan 46 hasta, KH olmayan 307 hasta olup çalışmaya toplam 353 hasta dahil edildi. Kilo alımı ve baş çevresindeki büyüme açısından KH olan (sırasıyla, 115,5±33,9 g/hafta ve 0,60±0,19 cm/hafta) ve olmayan gruplar (sırasıyla, 119,4±34,8 g/hafta ve 0,60±0,19 cm/hafta) arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (sırasıyla, p=0,467, p=0,276). Serum TSH düzeyi >20 uIU/L olan hastalarda kilo alımının (108,3±24,9 g/hafta) TSH düzeyi <6 ve 6-20 uIU/L olan hastalara göre (sırasıyla, 121,2±34 g/hafta ve 117,9±37,4 g/hafta) anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (p=0,040). Serum TSH düzeyi 6-20 ve >20 uIU/L olan hastalarda baş çevresi büyümesi (sırasıyla, 0,60±0,19 cm/hafta ve 0,60±0,20 cm/hafta) TSH düzeyi <6 uIU/L olan hastalara (0,65±0,19 cm/hafta) göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,034).

Sonuç: Çalışmamızda KH ile prematüre bebeğin büyümesi ilişkili bulunmadı. Ancak yüksek TSH düzeyi olan hastaların kilo alımları ve baş çevresi büyümesinin daha geride olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: Büyüme, baş, tiroid bezi, yenidoğan

GRAPHICAL ABSTRACT

The growth of premature babies should be evaluated with initial thyroid stimulating hormone and free thyroxine levels, regardless of the presence of congenital hypothyroidism.



- The effect of congenital hypothyroidism on growth in premature infants is not fully known.

- In our study, very low birth weight premature babies were evaluated retrospectively.
- The characteristics of the patients were compared according to thyroid stimulating hormone level and congenital hypothyroidism status.

- Premature infant growth was not associated with congenital hypothyroidism.
- However, patients with high thyroid stimulating hormone levels were found to have slower weight gain and head circumference growth.

Medical Journal of Western Black Sea

Ufuk Cakir, Cuneyt Tayman

Çakır U, Tayman C. The effect of thyroid... Med J West Black Sea. 2024;8(3).

ABSTRACT

Aim: Hypothyroidism effects negatively on growth. But the effect of congenital hypothyroidism (CH) on preterm newborns are still not known. In this study, we aimed to evaluate the effect of congenital hypothyroidism on very low birth weight (VLBW: ≤1500 g) preterm newborn.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the data of VLBW preterm newborns. The patients were divided into two groups, with and without CH, according to thyroid function tests. We compared the demographic features, clinical data, weight gain and head circumference of preterm newborns who were classified into 2 groups: ones with CH and without CH. Characteristics of the patients were compared according to thyroid stimulating hormone (TSH) levels <6, 6-20 and >20 uIU/L.

Results: A total of 353 preterm newborns were enrolled into the study 46 in CH and 307 in control group. No statistically significant difference was found between with CH (115.5±33.9 g/week and 0.60±0.19 cm/week, respectively) and without CH groups (119.4±34.8 g/week and 0.60±0.19 cm/week, respectively) in weight gain and head circumference change (p=0.467, p=0.276, respectively). We found that, weight gain in preterms who had TSH >20 uIU/L (108.3±24.9 g/week), were lower than preterms who had TSH <6 and 6-20 uIU/L (121.2±34 g/week and 117.9±37.4 g/week, respectively) (p=0.040). Head circumference change was lower in preterm who had TSH 6-20 and >20 uIU/L (0.60±0.19 cm/week and 0.60±0.20 cm/week, respectively) than preterms who had TSH <6 uIU/L (0.65±0.19 cm/week) (p=0.034).

Conclusion: Our study did not show any relationship between growth of preterm newborns and CH. But preterm newborns who had higher TSH levels were shown to have lesser weight gain and head circumference change.

Keywords: Growth, head, newborn, thyroid gland

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi (KH) yaklaşık 2000-4000 yenidoğandan bebekten birini etkilemektedir (1,2). Prematüre bebeklerde ise KH sıklığı daha yüksektir (3). Tiroid hormonlarının hemen her organ sistemi üzerinde önemli etkileri vardır. Normal büyüme ve nörolojik gelişim üzerine de tiroid hormonları önemli rol oynamaktadır. Erken ve etkili bir şekilde tespit edilip tedavi edilmeyen KH'nin nörobilişsel gelişim üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Yenidoğan döneminde KH'yi tanımlamak ve tedavi etmek için KH patofizyolojisinin anlaşılması gereklidir. Ayrıca, KH teşhisi ve tedavisi, özellikle yüksek riskli olan prematüre bebeklerde iyi klinik sonuçların sağlanması için kritik öneme sahiptir (2).

Konjenital hipotiroidi olan yenidoğanların çoğu doğumda normaldir, hiçbir belirti ve semptom göstermez. Ancak bu hastaların takibinde yapılan çalışmalarda, tanı ve tedavide gecikmenin veya hiç tedavi edilmemesi durumunda, ciddi nörolojik bozuklukların yanı sıra, fiziksel gelişimde de olumsuz sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (1).

Prematüreler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, KH ile prematüre osteopenisi, intraventriküler kanama (İVK), respiratuvar distres sendromu, prematüre retinopatisi, mortalite ilişkisi değerlendirilmiştir ve KH ile bu morbiditeler arasında bir ilişki bulunmamıştır (4-11). Tiroid hormonları, insülin, büyüme hormonu, glukokortikoidler, insülin benzeri büyüme faktörü-1, diğer hormonlarla birlikte vücut protein metabolizmasını düzenler, dolayısıyla büyüme ve gelişme ile ilgili süreçlerle yakından bağlantılıdır (12).

Konjenital hipotiroidili yenidoğanların büyümesi hakkında tartışılmalı sonuçlar vardır. Erken tedavinin, ilk levotiroksin dozunun, tiroid hormon düzeylerinin normal büyümeye etkisi konusunda da yine belirsizlikler vardır (1,13,14). Özellikle prematüre bebeklerde KH ve tiroid hormonlarının büyüme üzerine etkisi konusunda çalışmalar yetersizdir.

Tiroid hormonları büyüme için son derece önemli olmasına rağmen prematüre bebeğin postnatal büyüme parametreleri ile KH ilişkisi belirsizdir. Dolayısıyla çalışmamızın hipotezine göre prematüre bebek postnatal büyüme sürecinde tiroid hormon düzeylerinden etkilenebilir. Bu yüzden çalışmamızda prematüre bebeğin postnatal büyümesine KH ve tiroid hormonlarının etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastaların Seçimi ve Etik Onam

Çalışmamıza Haziran 2021 – Kasım 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) yatan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA: ≤ 1500 g) prematüre bebekler dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve etik onam alındıktan sonra (tarih: 05/12/2017, karar no: 148/2017) ça-

lışma yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların veri kayıtları retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Çalışma Protokolü

Türk Neonatoloji Derneği kılavuzlarına uygun olarak YY-BÜ'ye yatan tüm prematüre bebeklerde tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri postnatal 7. günde bakıldı (3). Eğer hastada 7 gün içinde eksitus gelişirse, TSH ve sT4 düzeyleri belirlenemediği için çalışmaya alınmadı. Ek olarak, doğum ağırlığı >1500 g olan, majör konjenital anomalisi, ciddi İVK (≥ 3 evre) ve hidrosefalisi olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Serum TSH düzeyi >20 uIU/L olan hastalar KH kabul edilip tedavi başlandı. Serum TSH düzeyi 6-20 uIU/L arasında ise ve sT4 düzeyi 0,62-1,18 ng/dL arasında ise 1 hafta sonra TSH ve sT4 kontrolü yapıldı. Kontrolde TSH 6-20 uIU/L ise KH kabul edilip tedavi başlandı. İlk bakılan serum TSH düzeyi 6-20 uIU/L arasında ve sT4 $<0,62$ ng/dL ise KH için tedavi başlandı. Serum TSH düzeyi <6 uIU/L ve sT4 düzeyi 0,62-1,18 ng/dL arasında olması durumunda normal tiroid fonksiyonları olarak kabul edildi (3).

Konjenital hipotiroidizm tespit edilen hastalara levotiroksin 8-12 mcg/kg/gün dozunda başlandı. Uygun levotiroksin dozunu belirlemek için tedavi sonrası normal TSH ve sT4 düzeyini sürdürecektir şekilde düzenli aralıklarla (2-4 kez/ ayda) serum TSH ve sT4 bakıldı. Konjenital hipotiroidizm tespit edilen hastalar tiroid bezi agenezisi açısından tiroid ultrasonografisi ile değerlendirildi (3). Çalışmaya dahil edilen hastalar KH olup tedavi başlanan ve KH olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca TSH düzeyi <6 uIU/L, 6-20 uIU/L ve >20 uIU/L olan hastalar üç ayrı grup olarak karşılaştırıldı.

Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Postnatal 7. günde venöz kandan elde edilen serum örneklerinden sT4 ve TSH düzeyleri elektrokemilüminesans immünoassay yöntemini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile analiz edildi. Testlerin fonksiyonel duyarlılığı ise 0,014 μ IU / mL ve tespit etme limiti 0,005 uIU / ml idi.

Beslenme ve Büyümenin İzlemi

Yenidoğan yoğun bakıma yatan tüm prematüre bebekler Türk Neonatoloji Derneği önerilerine uygun olarak enteral ve parenteral beslenmektedir (15,16). Yatışında normal şartlar altında gebelik haftasına göre 70-120 ml/kg/gün başlanan günlük toplam mayi miktarı yaklaşık 20 ml/kg/gün şeklinde artırılarak 180 ml/kg/gün mayi civarına ulaşılmaktadır. Prematüre bebek için günlük kalori hedefi 120-140 kkal/kg/gün ve protein hedefi ise 3,5-4,5 g/kg/gün olarak belirlendi. Tüm hastaların yatışından taburculuk gününe kadar günlük vücut ağırlığı takibi ve haftada en az 2 kez baş çevresi ölçümü yapıldı. Yani tüm hastaların kilo ve baş çevresi verileri yatışı

boyunca elde edildi. Elde edilen veriler g/hafta ve cm/hafta olarak değerlendirildi.

Demografik Özellikler ve Tiroid Fonksiyon Testleri

Tüm bebeklerin gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, antenatal steroid tedavisi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı [small for gestational age (SGA); <10. persentil] (17), geç neonatal sepsis varlığı (>72 saat) (18), tam oral beslenmeye geçiş zamanı, yatış süresi, haftalık kilo alımı, haftalık baş çevresi büyümesi, sT4 ve TSH düzeyleri kayıt edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayanlar ile TSH düzeyi <6 uIU/L, 6-20 uIU/L ve >20 uIU/L olan hastalar demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 (versiyon 18, SPSS Inc., St. Louis, MO, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılımını değerlendirmek için grafiksel olarak histogram ve Shapiro-wilk testi kullanıldı. Sürekli değişken olması durumunda t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenler için Pearson χ^2 testi uygulandı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerdeki sonuçlar frekans ve yüzde dağılımı olarak ifade edildi. Normal dağılıma uyan ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA kullanıldı. ANOVA testi sonucu anlamlı çıkan değişkenlere ikili alt grup karşılaştırması için Post-Hoc test yapıldı. Çalışmamızda yapılan güç analizine (G-Power Version 3.1.9.6. Statistical power) göre %80 güçle ve %95 güven aralığında her grupta en az 34 hasta olması gerektiği belirlenmiştir. Yüksek TSH düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak kilo alımı ve baş çevresi üzerine etkisinin değerlendirilmesi için logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma döneminde toplam 663 hasta yatışı oldu. Doğum ağırlığı >1500 g olan 284 hasta çalışmadan dışlandı. Doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan 379 hastadan yatış sonrası 7 gün içinde eksitus gelişen 17 hasta, majör konjenital anomali olan 4 hasta, ciddi İVK (≥ 3 evre) ve hidrosefalisi olan 5 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışma döneminde dahil etme kriterlerine uygun toplam 353 hasta dahil edildi. İlk TSH düzeyi >20 uIU/L olan 38 hasta ve ilk TSH düzeyi 6-20 uIU/L olan 72 hastanın kontroldeki TSH düzeyi >6 uIU/L olan 8 hasta ile birlikte toplam 46 hasta KH tanısı aldı ve tedavi başlandı. İlk TSH düzeyi 6-20 uIU/L olan 72 hastanın 64 tanesinin kontrol TSH değeri <6 uIU/L olup geçici TSH yüksekliği %18,1 olarak (64/353) olarak bulundu. Konjenital hipotiroidi olan 46 hasta, KH olmayan 307 hasta olup, ÇDDA prematüre bebeklerde KH sıklığı %13 (46/353) olarak bulundu. Yapılan tiroid ultrasonografi sonucunda hiçbir hasta da tiroid agenezisi tespit edilmedi. Konjenital hipotiroidi olan

ve olmayan gruplar arasında demografik ve klinik özellikler açısından sonuçlar benzer bulundu ($p > 0,05$). Konjenital hipotiroidi olan grupta yatış süresi olan $75,9 \pm 35,3$ gün, KH olmayan grupta yatış süresi olan $69,7 \pm 24,6$ gün kilo ve baş çevresi izlemi yapıldı. Birincil sonuç olarak, kilo alımı ve baş çevresinde büyüme açısından da KH olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (sırasıyla, $p = 0,467$, $p = 0,276$). Konjenital hipotiroidi grubunda KH olmayan gruba göre sT4 düzeyi anlamlı olarak düşükken TSH düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, $p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 1).

İkincil sonuç olarak, tiroid hormon düzeylerine göre hastalar değerlendirildiğinde, serum TSH düzeyi >20 uIU/L olan hastalarda kilo alımının TSH düzeyi ≤ 20 uIU/L olan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p = 0,040$). Serum TSH düzeyi ≥ 6 uIU/L olan hastalarda baş çevresi büyümesi TSH düzeyi <6 uIU/L olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0,034$). TSH düzeyi <6 uIU/L, 6-20 uIU/L ve >20 uIU/L olan üç ayrı grubun diğer demografik ve klinik özellikler açısından sonuçları benzer bulundu ($p > 0,05$). Serum TSH düzeyi >20 uIU/L olan grupta, TSH düzeyi ≤ 20 uIU/L olanlara oranla sT4 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2, Şekil 1). Lojistik regresyon analizi ile de yüksek TSH düzeyinin kilo alımı ve baş çevresi büyümesi ile ilişkili olduğu gösterildi (sırasıyla, OR 1,772, %95 CI 1,470-3,772, $p < 0,001$ ve OR 1,977, %95 CI 1,613-3,819, $p < 0,001$).

Tablo 1. Konjenital hipotiroidi durumuna göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Konjenital hipotiroidi olan (n=46)	Konjenital hipotiroidi olmayan (n=307)	p*
Gebelik haftası, hafta ^a	29,5 $\pm$ 1,1	29,7 $\pm$ 1,2	0,188
Doğum ağırlığı, g ^a	1154 $\pm$ 217	1182 $\pm$ 222	0,416
Erkek cinsiyet, % ^b	22 (47,8)	152 (49,5)	0,190
Antenatal steroid tedavisi, % ^b	29 (63)	212 (69)	0,598
SGA, % ^b	4 (6,6)	28 (9,1)	0,109
Sepsis, % ^b	16 (34,7)	71 (23,1)	0,165
Kilo alımı, g/hafta ^a	115,5 $\pm$ 33,9	119,4 $\pm$ 34,8	0,467
Baş çevresi, cm/hafta ^a	0,60 $\pm$ 0,19	0,64 $\pm$ 0,19	0,276
Tam oral beslenmeye geçiş zamanı, gün ^a	17,6 $\pm$ 7,1	16,3 $\pm$ 7,0	0,239
Yatış süresi, gün ^a	75,9 $\pm$ 35,3	69,7 $\pm$ 24,6	0,070
sT4, ng/dl ^a	0,78 $\pm$ 0,32	1,11 $\pm$ 0,31	<0,001
TSH, uIU/L ^a	35,51 $\pm$ 24,44	4,49 $\pm$ 3,23	<0,001

*SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon

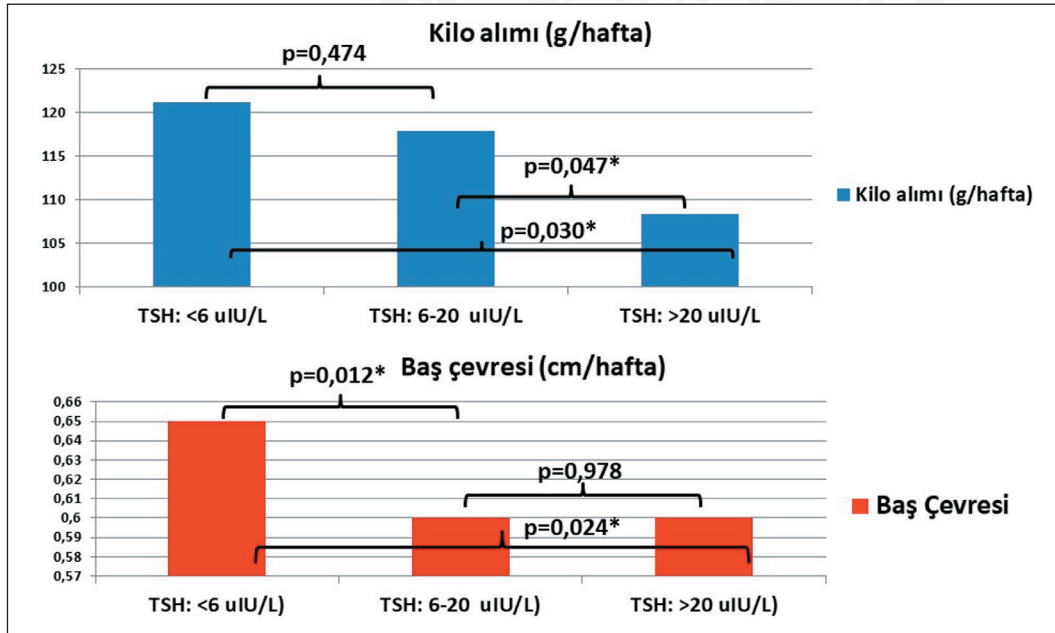
^a ortalama $\pm$ standart sapma, ^b n (%), *Student's t-test.

Tablo 2. Tiroid stimulan hormon sonuçlarına göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	<6 uIU/L TSH (A) (n=220)	6-20 uIU/L TSH (B) (n=95)	>20 uIU/L TSH (C) (n=38)	<i>p</i> [*]	<i>p</i> ^{**} A ve B	<i>p</i> ^{**} A ve C	<i>p</i> ^{**} B ve C
Gebelik haftası, hafta ^a	28,2±1,12	28,2±1,10	27,7±1,07	0,102	0,867	0,182	0,078
Doğum ağırlığı, g ^a	1093±219	1054±227	1055±220	0,279	0,157	0,327	0,981
Erkek cinsiyet, ^b	110 (50)	48 (50,5)	16 (42,1)	0,096	0,932	0,210	0,065
Antenatal steroid tedavisi, ^b	153 (69,5)	64 (67,3)	24 (63,1)	0,756	0,905	0,459	0,551
SGA, ^b	18 (8,1)	11 (11,6)	3 (7,8)	0,090	0,377	0,086	0,059
Sepsis, ^b	48 (21,8)	27 (28,4)	12 (31,5)	0,487	0,762	0,311	0,251
Kilo alımı, g/hafta ^a	121,2±34	117,9±37,4	108,3±24,9	0,040	0,474	0,030	0,047
Baş çevresi, cm/hafta ^a	0,65±0,19	0,60±0,19	0,60±0,20	0,034	0,012	0,024	0,978
Tam oral beslenmeye geçiş zamanı, gün ^a	16,5±5,7	17,6±29,5	18,4±7,4	0,173	0,095	0,080	0,759
Yatış süresi, gün ^a	68,9±22,5	70,6±29,5	73,6±36,1	0,190	0,103	0,066	0,644
sT4, ng/dl ^a	1,10±0,32	1,09±0,32	0,82±0,34	<0,001	0,950	<0,001	<0,001
TSH, uIU/L ^a	2,84±1,63	8,87±2,50	40,68±23,80	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, **sT4:** serbest tiroksin, **TSH:** tiroid stimulan hormon

^a ortalama ± standart sapma, ^b n (%). *ANOVA, **Post-Hoc

**Şekil 1.** Tiroid stimulan hormon sonuçlarına göre kilo alımı ve baş çevresi büyümesi

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **TSH:** tiroid stimulan hormon

TARTIŞMA

Prematüre bebeklerdeki KH'nin kilo alımı ve baş çevresi büyümesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda KH olan hastalarda KH olmayanlara göre kilo alımı ve baş çevresi açısından fark tespit edilmemiştir. Serum TSH düzeyi >20 uIU/L olanlarda kilo alımının ve TSH düzeyi >6 uIU/L olanlarda ise baş çevresinde artışın daha düşük olduğu bulundu.

Tiroid hormonu, gebeliğin ilk üç aylık döneminden başlayarak ve yaşamın ilk birkaç yılı boyunca beyin gelişiminde kritik bir rol oynar. Bu dönemde hipotiroidizmin ciddi nörogeleşimsel sonuçları olabilir (2). Nörogeleşim dışında somatik büyüme içinde tiroid hormonları gereklidir. Tiroid hormonları osteoblastlar dışında diğer birçok dokudaki hücrelerde de DNA sentezi üzerindeki uyarıcı etkisi ile büyümeyi doğrudan etkiler (12). Dolayısıyla hızlı büyüme sürecinde olan

ve doğum sonrası YDYBÜ'de yatan prematüre bebeklerde KH'nin büyümeye etkisi değerlendirilmelidir. Çalışmamızda KH olan ve olmayan ÇDDA prematüre bebeklerin YDYBÜ'de geçirdikleri zaman boyunca benzer kalori ve protein hedeflerinde, benzer kilo alımı ve baş çevresi büyümesine sahip oldukları bulundu. Bazı çalışmalarda neonatal tarama ile saptanan KH hastalarının büyük çoğunluğunun normal büyüme gösterdiği bildirilse de, KH'nin erken saptanması ve tedavisi ile büyüme geriliğinin önlenildiği bilinmektedir (19,20).

Eğer KH geç tanı alır ve geç tedavi edilirse hastaların büyüme ve gelişimi de geride kalmaktadır. Konjenital hipotiroidi tanısı ne kadar erken konulur ve tedavi edilirse hipotiroidiye bağlı gelişim geriliği önlenmiş olur. Grant tarafından 361 KH hastasının 4 yaşa kadar takibinin yapıldığı çalışmasında, erken tedavi başlananların büyümeyi yakalamasının daha iyi olduğu bulunmuştur. Ayrıca, büyümeyi yakalamada erken tedavi yaşı dışında tedavi dozu ve hastalığın şiddetinin de etkili olduğunu bildirmiştir (19). Çalışma hastalarımızın sonuçlarına göre, KH tanısını alıp tedavisinin erken başlanması nedeniyle KH'nin büyümeyi olumsuz etkilemediği sonucuna varılabilir.

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre, KH tedavisinin başlangıç yaşı ve ilk levotiroksin dozunun boy uzaması ve kilo alımı ile baş çevresinin ise yalnızca ilk levotiroksin dozu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1,21). Bir çalışmaya göre, yenidoğan taraması ile teşhis edilen ve yeterli miktarda günlük levotiroksin dozu ile hemen tedavi edilen KH hastaları normal olarak büyümektedir ve normal yetişkin boyuna ulaşmaktadır (22). Bu yönüyle sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir. Ancak yüksek doz levotiroksin başlanması sadece yüksek TSH düzeyini daha erken dönemde düşürdüğü gösterilmiştir (14). Yüksek doz levotiroksinin 4 yaşta büyüme ve kemik gelişimine etkili olmadığı sadece zekâyâ olumlu etkili olduğunu gösteren verilerde mevcuttur (1,23). Çalışmamızda KH olan hastalara levotiroksin dozu standart 8-12 mcg/kg/gün aralığında başlanmıştır. Üst limit doz ve alt limit dozdan alan hastaların verilerine ulaşılamadığı için tedavi dozuna bağımlı büyüme değerlendirilememiştir. Dolayısıyla KH tanı yaşı, tedaviye başlama zamanı ve tedavi dozu ile kısa ve ileri dönem sonuçlar değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın diğer ana sonucuna göre, TSH düzeyi >20 uIU/L olan hastalarda kilo alımının, TSH düzeyi >6 uIU/L olan hastalarda ise baş çevresindeki büyümenin daha az olduğu tespit edildi. Heidari ve ark. 760 KH incelediği çalışmasında, vücut ağırlığı ve baş çevresindeki büyümenin tanı anındaki serum TSH konsantrasyonundan etkilendiğini bulmuştur (1). Sonuçlarımıza benzer şekilde tanı anında daha yüksek olan TSH düzeylerine sahip bebeklerin kilo alımı ve baş çevresi büyümesinin olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir. Ayrıca KH için tedavi başladıktan sonra serum TSH

düzeylerinin normale gelme süresi ile büyümesi arasında bir ilişki tespit edilmediği de bildirilmiştir (1). Çalışmamızda KH hastalarının TSH düzeyi normalleşme zamanı verisi değerlendirilememiştir. Bain ve Toubanc'in gerçekleştirdiği çalışmada ise çocukluk yaş grubunda standart boydan daha kısa olan hastaların öyküsünde KH tanısının olduğu ve yenidoğan döneminde TSH normalleşme yaşının önemli ölçüde geciktiği rapor edilmiştir. Ayrıca yetişkinlikte daha uzun boyu etkileyen ana faktörlerin KH tedavisine başlama yaşı ve tedaviye uyum olduğunu belirtmişlerdir (24).

Çalışmamızın ve literatürdeki az sayıda çalışmanın sonuçlarına göre KH olan hastaların kısa dönemde somatik büyümesini etkileyen ana faktörlerin, tanı anında TSH düzeyi, tedaviye başlama yaşı ve tedavi dozu olduğu söylenebilir. Sonuçlarımızda olduğu gibi özellikle TSH düzeyleri >20 uIU/L olanlarda TSH düzeyleri ≤ 20 uIU/L olanlara oranla anlamı olarak sT4 düzeyleri daha düşüktür. Aslında ilk TSH yüksekliliğini etkileyen en önemli parametre birincil olarak düşük sT4 düzeyleridir. Dolayısıyla yüksek TSH'nın büyümeye olumsuz etkisi olduğu kadar düşük sT4'ünde büyümeye olumsuz etkisi vardır. Yüksek TSH ve düşük sT4'e bağlı olarak KH tanısı konulan hastaların kısa dönemde büyüme etkilenmediği sonuçlarımıza göre söyleyebiliriz. Sonuç olarak, yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyi sonucunda doğrusal büyüme ve DNA sentezi yetersiz olur. Bu yüzden KH tedavisine erken başlamak büyümeyi hatta ileriki dönemde nörogelişimi olumlu etkileyebilir (1,12,19). Bu yüzden KH tanılı hastalar ilk TSH düzeylerinin yüksekliklerine göre daha riskli olabileceği ve bu hastaların kısa dönemde kilo alımı ve baş çevresi etkilenebilir. Ayrıca bu hastalar uzun dönemde gelişimsel olarak risk altında olabilir. Hastaların kısa ve uzun vadede riskleri sadece KH olup olmamasına göre değerlendirilmemelidir. Ayrıca ilk TSH ve sT4 düzeyleri ve izlemdeki normalleşme süreçleri ile gelişimsel sonuçlar değerlendirilmelidir. Bu hipotezi desteklemek için daha geniş vaka serilerinin olduğu, tiroid hormonlarının daha sık ve uzun dönemde izlendiği, somatik büyümeye ek olarak nörogelişimin de değerlendirildiği çalışmaların yapılması gereklidir.

Çalışmamızda az sayıda KH vakasının değerlendirilmesi, retrospektif olması ve tek merkez verileri olmasından dolayı kısıtlılıklar vardır. Annede tiroid hastalığı, tiroid ilaç kullanımı, tiroid antikör düzeyi, postnatal serum TSH ve sT4 izlem sonuçlarımız mevcut değildir.

Sonuç olarak, KH tek başına büyümeyi etkileyip etkilemediği net değildir. Ancak serum TSH düzeyleri arttıkça büyümenin olumsuz etkilendiği söylenebilir. İleride yapılacak randomize prospektif çalışmalarda, büyümeyi etkileyen diğer faktörlerle birlikte tiroid hormonları ve KH'nin değerlendirilmesi daha değerli bilgiler verebilir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir ve Tasarım: **Ufuk Çakır**, Veri toplama veya işleme: **Ufuk Çakır**, Analiz veya Yorumlama: **Cüneyt Tayman**, Literatür taraması: **Ufuk Çakır**, Makalenin Yazılması: **Ufuk Çakır**, Onay: **Cüneyt Tayman**.

Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2017 tarihli ve 148/2017 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Heidari Z, Feizi A, Hashemipour M, Kelishadi R, Amini M. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables-a comprehensive longitudinal study. *Endocrine*. 2016;54:448-59.
- Wassner AJ. Congenital hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):1-18.
- Özon A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, Demir K, Koç E, Evliyaoğlu O, Kurtoğlu S. Neonatal effects of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S209-S223.
- Çakır U, Tayman C. The effect of thyroid functions on osteopenia of prematurity in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32:65-70.
- Çakır U, Tayman C, Yakut Hİ, Yarcı E. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre infantlarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2019;13:165-170.
- Çakır U, Tayman C. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde konjenital hipotiroidi ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi. *Jin-Obs ve Neo Tıp Derg*. 2019;16:122-125.
- Çakır U, Yakut Hİ, Tayman C. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde konjenital hipotiroidi ile intraventriküler kanama ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2019;13:45-49.
- Çakır U, Tayman C, Özer Bekmez B, Büyüktiryaki M, Yarcı E. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi ve respiratuvar distres sendromu ilişkisinin araştırılması. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm*. 2019;72:362-366.
- Çakır U, Tayman C, Büyüktiryaki M. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi ve prematüre retinopatisi ilişkisinin araştırılması. *Kırıkkale Üniv Tıp Fak Derg*. 2018;20:232-240.
- Büyüktiryaki M, Çakır U, Tayman C, Yarcı E. Prematürelerde konjenital hipotiroidi ile neonatal sepsis ilişkisi. *İKSST Derg*. 2018;10:100-105.
- Volpe JJ. Impaired neurodevelopmental outcome after mild germinal matrix-intraventricular Hemorrhage. *Pediatrics*. 2015;136:1185-1187.
- Tarım Ö. Thyroid hormones and growth in health and disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:51-55.
- Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediatr Acta*. 1985;40:305-316.
- Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child*. 2008;93:940-4.
- Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S109-S118.
- Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on parenteral nutrition in preterm infants. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53:S119-S127.
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13.
- Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. An Unknown risk factor for sepsis in very low birth weight preterms: ABO blood groups (BGaPS Study). *Am J Perinatol*. 2021;38:669-75.
- Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1994;70:464-468.
- Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Yazdi M, Heydari K, Sajadi A, Amini M. Growth and specialized growth charts of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Isfahan, Iran. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:463939.
- Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007;68:105-112.
- Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:649-654.
- Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:45-52.
- Bain P, Toublanc JE. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res*. 2002;58:136-42.