

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelere Konjenital Hipotiroidi İle Mortalite İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of The Relationship Between Congenital Hypothyroidism And Mortality In Very Low Birth Weight Preterms

Ufuk ÇAKIR
Cüneyt TAYMAN

<https://orcid.org/0000-0002-9409-185X>
<https://orcid.org/0000-0002-9970-0714>

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tiroid hormonlarının düşüklüğü ile kritik hastaların mortalitesini artırdığına ilişkin ve çocuk hastalarda belirtilmiştir. Yalnız konjenital hipotiroidi (KH) olan prematüre hastaların KH olmayan hastalara göre mortalite açısından risk teşkil edip etmediği henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematüre bebeklerde KH olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından ilişkiyi bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında, ÇDDA hasta verileri retrospektif olarak kayıt edildi. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri postnatal 5.-7. günde bakıldı. Hastaların gebelik haftaları (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid, annede tiroid hastalığı ve mortalite açısından veriler kayıt edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında demografik özellikler ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 581 ÇDDA bebekten 26'sında (%4,5) KH tespit edildi. Konjenital hipotiroidi olan grupta GH (27,3 ± 1,04 hafta) ve DA (978 ± 197 g), KH olmayan gruptaki GH (28,1 ± 1,2 hafta) ve DA'na (1073 ± 226 g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p<0,001, p=0,037). Konjenital hipotiroidi grubunda kız cinsiyet oranı (%73) KH olmayan gruba (%49) göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,017). Konjenital hipotiroidi olan (%15,3) ve olmayan (%8,4) gruplar arasında mortalite açısından fark tespit edilmedi (p=0,205).

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA prematürelere KH'nin mortalite riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çok düşük doğum ağırlığı, konjenital hipotiroidi, mortalite, prematüre, tiroid fonksiyon testi

GİRİŞ

Sıklığı 1/4000 oranında görülen konjenital hipotiroidi (KH) prevalansı çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematürelere 10 kata kadar yüksek olabilmektedir. Yenidoğanda normal büyümenin ve beyin gelişiminin gerçekleşmesi için tiroid hormon fonksiyonları önemlidir. Dünya çapında zihinsel geriliğin önde gelen nedenlerinden biri KH'dir (1-5). Hipotiroidi olan

ABSTRACT

Aim: Low thyroid hormones can increase the mortality of critical patients involving adults and children. It is not yet known whether premature infants with congenital hypothyroidism (CH) present a risk to mortality. In our study, we aimed to investigate the relationship between mortality and CH in premature infants with very low birth weight (VLBW; <1500 g).

Material And Methods: During the study period, eligible infants' thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) levels were measured on postnatal day 5th-7th. Gestational age (GA), birth weight (BW), gender, 1st and 5th Apgar score, antenatal steroid application, survival and maternal thyroid disease were sorted out from the hospital medical records. Demographic characteristics and mortality were compared between groups with and without CH.

Results: In our study, CH was detected in 26 (58%) of 581 VLBW infants. Gestational age (27.3 ± 1.04 weeks) and BW (978 ± 197 g) were lower in infants with CH than in infants without CH (GA 28.1 ± 1.2 weeks, BW 1073 ± 226 g) (p < 0.001 p = 0.037, respectively). The female gender ratio in the congenital hypothyroidism group (73%) was found to be significantly higher than in the group without CH (49%) (p = 0.017). There was no significant difference in terms of mortality between the groups with CH (15.3%) and without CH (8.4%) (p = 0.205).

Conclusion: It was concluded that CH did not increase the risk of mortality in premature infants.

Keywords: Congenital hypothyroidism, mortality, premature, thyroid function test, very low birth weight

erişkinlerde iskemik inme, malignesi ve mortalite riski yüksek bulunmuştur (6-8). Erişkin çalışmasında, tedavi altındaki hipotiroidili hastalarda, yatıştan 6 ay öncesine kadar tiroid stimulan hormon (TSH) artışı, yüksek mortalite ile ilişki bulunmuştur. O yüzden tedavide, sağ kalımı iyileştirmek için ötiroidizme ulaşılması amaçlanması gereği vurgulanmaktadır (7). Oysa KH'nin prematüre bebeklerin mortalitesi üzerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Ufuk ÇAKIR

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, B Blok 1. Kat. Talatpaşa Bulvarı Ankara/Türkiye

Tel/Phone: 0 (312) 306 52 70

E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Geliş Tarihi : 11.10.2018

Kabul Tarihi : 24.10.2018

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda serbest triiyodotironin (sT3) düzeyi, YBÜ mortalitesinin en güçlü ve tek bağımsız belirleyicisi olarak belirlenmiştir (9). Kritik hasta çocuklarda düşük serum T3 ve tiroksine (T4) düzeylerinin mortaliteyi 30 kat artırdığı tespit edilmiştir (10). Ayrıca, fetal iyot yetersizliği, ölü doğum ve perinatal mortalite riskini artırdığı ifade edilmiştir (11). Sepsisi olan yenidoğanlarda tiroid hormon düzeylerinin (T3, T4 ve TSH) azaldığı belirlenmiştir (12). Ama prematürelere postnatal profilaktik tiroid hormonlarının verilmesi prematüre morbiditeleri ve mortalitesini değiştirmemektedir (3). Aslında prematüre mortalitesi etkileyen en önemli etken düşük gebelik haftası (GH) ve doğum ağırlığıdır (DA). Prematürenin diğer morbiditelerinin ağırlığı da mortaliteyi artırmaktadır (13). Prematürelere komorbiditeler arasında tiroid disfonksiyonu sıklıkla görülmektedir (14). Konjenital hipotiroidizm kötü nörogelişimsel bozukluğa neden olabilen ve uygun şekilde tedavi edilirse olumsuz nörogelişimsel bozukluklar önlenebilir (15). Konjenital hipotiroidizmin nörogelişimsel bozuklukla olan ilişkisi bilinmesi rağmen özellikle prematüre mortalitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, ÇDDA prematüre bebeklerde KH ile mortalite ilişkisine bakılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Hastalar

Çalışmamıza Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan <1500 g prematüre hastalar dahil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onay (karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017) alınmıştır. Çalışmada 1975'de kabul edilen Helsinki Anlaşmasında (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyulmuştur. Her hastanın YYBÜ'e kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş imzalı onam formu alınmıştır.

Çalışma protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastane politikası olarak her hastanın TSH ve serbest T4 (sT4) düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce ölümlü sonuçlanıp, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal tiroid fonksiyon test (TFT) sonuçları 2. haftada ve taburculuk öncesi tekrarlandı. İkinci alınan kan örneğinde TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek tiroid hormon (10-15 µg/kg/g levotiroksin) takviyesi başlandı. İkinci örnekte TFT'si normal olan hastalar normal tiroid fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Düşük sT4; <0,7 ng/dl, yüksek TSH; >20 uIU/L olarak tanımlandı. Konjenital hipotiroidizm ise TSH >20 uIU/L ile serbest T4 <0,7 ng/dl konsantrasyon olarak tanımlandı (16,17). Konjenital hipotiroidizm grubuna tedavi sonrası normal TFT sürdüreceği şekilde düzenli aralıklarla TFT tekrarlanarak ilaç dozu uygun şekilde ayarlandı. Konjenital hipotiroidizm tanısı alıp, tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografi (USG) yapıldı. İlk ve kontrol TFT'de hipotiroidi olup (geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olanlar hariç) kalıcı KH için tiroid hormon takviyesi başlanan hastalar (KH grubu) ve tiroid hormon tedavisi almayan (kontrol TFT'si normal olan tüm hastalar; geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi dahil olmak üzere KH olmayan) olarak hastalar iki gruba ayrıldı.

Tiroid fonksiyon testlerinin belirlenmesi

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.

Demografik özellikler, laboratuvar ve klinik sonuçlar

Gebelik haftası, DA, cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, annede tiroid hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi), mortalite ile sT4 ve TSH düzeyleri gibi demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan (KH grubu) ve almayan (KH olmayan grup) hastalar demografik özellikler, laboratuvar ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

İstatistik analiz

Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. P <0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ² testi veya Fisher exact testi uygulandı.

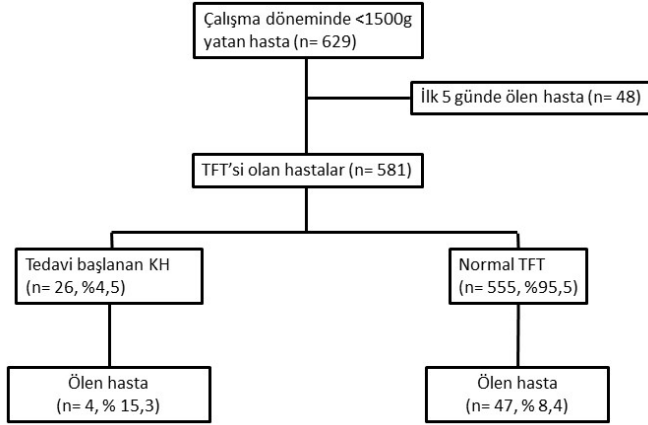
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen süre aralığında 629 ÇDDA hasta kaydı olup 5 günden önce ölen 48 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 581 hasta (GH: 27,5 ± 1,3 hafta, DA: 1043 ± 218 g) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 581 hastanın 26'sı (%4,5) KH tanısı aldı. Kırk yedi hasta (%8) geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olup bu hastaların kontrol TFT'si normal olarak bulundu. Geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olan hastalar da dahil kalan 555 hastanın kontrol TFT'si normaldi. Konjenital hipotiroidi grubunda mortalite oranı %15,3 (n=4) ve TFT'si normal olan grupta mortalite oranı %8,4 (n=47) olarak tespit edildi (Şekil 1). Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,205). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere toplam mortalite oranı %15,7 (99/629), çalışmamıza dahil edilen hastalarda mortalite oranı %8,7 (51/581) olarak bulundu.

Konjenital hipotiroidi olan grupta GH (27,3 ± 1,04 hafta) ve DA (978 ± 197 g), KH olmayan gruptaki GH (28,1 ± 1,2 hafta) ve DA'na (1073 ± 226 g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p<0,001, p=0,037). Konjenital hipotiroidi grubunda kız cinsiyet oranı (%73) KH olmayan gruba (%49) göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,017). Ayrıca 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid tedavisi, annede hipotiroidi veya hipertiroidi açısından gruplar arasında sonuçlar benzer bulundu (p>0,05). Konjenital hipotiroidi grubunda mortalite (%15,3) oranı ile KH olmayan gruptaki mortalite oranları açısından (%8,4) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,205) (Tablo 1). Mortalitesi olan grupta sT4 (0,87 ± 0,42 ng/dl) ve TSH düzeyi (8,82 ± 7,32 uIU/L),

yaşayan prematüreldeki sT4 ($1,07 \pm 0,32$ ng/dl) ve TSH düzeyi ($6,66 \pm 5,54$ uIU/L) açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulundu (sırasıyla, $p=0,082$, $p=0,540$). Tüm KH olan hastaların tiroid USG'si normaldi.

Şekil 1: <1500 g Hastalarda Konjenital Hipotiroidi ve Mortalite Verileri Akış Şeması



KH; Konjenital hipotiroidi, TFT; Tiroid fonksiyon testi

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplarda demografik özellikler ve mortalite sonuçları

Demografik faktörler ve tiroid fonksiyon test sonuçları	KH grubu (n=26)	KH olmayan grup (n=555)	p
Gebelik haftası, hafta (ortalama±SD)	27,3 ± 1,04	28,1 ± 1,2	<0,001*
Doğum ağırlığı, g (ortalama±SD)	978 ± 197	1073 ± 226	0,037*
Kız cinsiyet, n (%)	19 (73)	264 (49)	0,017*
1. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	5 (2-6)	5 (1-8)	0,177
5. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	7 (3-8)	8 (2-10)	0,284
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	15 (57,6)	384 (69,1)	0,843
Annede hipotiroidi, n (%)	1 (3,8)	16 (2,8)	0,413
Annede hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (0,2)	0,857
Mortalite, n %	4 (15,3)	47 (8,4)	0,205

*P <0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi
KH: konjenital hipotiroidi, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon, SD: standart deviasyon

TARTIŞMA

Çalışmamızda KH grubunda GH ve DA düşük, kız cinsiyet oranı yüksek olarak bulundu. Sonuçlarımız, KH sıklığının düşük GH ile DA'da ve kız cinsiyette daha yüksek oranda görüldüğü bilgisini desteklemektedir (16,18). Tiroid hastalığı olan anne bebeklerinde olumsuz neonatal sonuçlar olduğu bildirilse de sonuçlarımıza göre annede tiroid hastalığı, KH için risk teşkil etmemektedir (11,19,). Ayrıca çalışmamızın birincil amacı olan KH olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından fark bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ölen ve yaşayan bebeklerin TFT'leri (sT4 ve TSH) açısından sonuçlar benzerdi.

Erişkinlerde, çocuklarda ve hayvan çalışmalarında, tiroid hormon düzeylerinin çeşitli hastalıklarda etkilendiği rapor edilmiştir. Hatta tiroid hormon seviyelerinin hastaların mortalitesi ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır

(6-10,12,20,21). Yenidoğan dönemindeki tiroid hastalıkları çoğunlukla prenatal, natal ve postnatal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Dolayısıyla yenidoğan dönemi tiroid hastalıklarının tanı ve yorumunda doğum anı, öncesi ve sonrası dikkate alınmalıdır (11). Literatürde, KH olan yenidoğanlarda daha çok olumsuz nörogelişimsel sonuçları vurgulanmıştır (14,15,22). Konjenital hipotiroidi olan hastaların, normal tiroid fonksiyonlarına sahip prematüre bebeklere göre morbidite ve mortalite açısından risk teşkil edip etmediği net olarak bilinmemektedir. Yenidoğanlarda tiroid fonksiyonları ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada kötü klinik sonuçlara sahip septik yenidoğanlarda tiroid hormon düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı belirtilmiştir (12). Bir çalışmada, YYBÜ'de yatan prematüre bebeklerde yatış anında alınan TSH ve T4 seviyelerindeki düşüklüğün mortalite ilişkili olduğu bulunmuştur (23). Ayrıca, prematüre bebeklere profilaktik tiroid hormonu verilmesi neonatal morbiditeyi, nörogelişimsel sonuçları ve mortaliteyi etkilememektedir (3). Bizim bilgilerimize göre KH olan prematürelde mortalite sonuçları hakkında literatür bilgisi henüz verilmemiştir. Bu açıdan çalışmamız bu konuya ışık tutmak amaçlı planlanmıştır. Konjenital hipotiroidi grubunda mortalite oranı yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Konjenital hipotiroidi tespit edilen hastalarımızın, tiroid hormon takviyesi yapıldığı ve takipte normal tiroid hormon düzeyine sahip olduğu düşünülürse KH'nin mortalite üzerine etkisini gerçek anlamda değerlendirmek oldukça zorlaşmaktadır. Hayvan çalışmaları bu konuda bilgi verebilir. Ayrıca, ilk TFT'si olmayıp ilk 5 günde ölen hastalar göz önüne alındığında, bu hastaların sonuçları değiştirebileceği unutmamak gerekir. Çalışmamız retrospektif olmasından dolayı yatış anında tiroid fonksiyon testleri verilerine sahip değildik. Bu kısıtlılıktan dolayı, ilk TFT sonuçlarının mortalite üzerine etkisini değerlendiremedik.

SONUÇ

Konjenital hipotiroidinin nörogelişime olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Erişkin ve çocuklarda kritik hastalık varsa tiroid hormonlarının azaldığı ve bu da mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Konjenital hipotiroidinin mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda, ÇDDA prematürelde KH ile mortalite arasında ilişki bulunmadı. Dolayısıyla prospektif çalışmalar KH'nin ve TFT'nin mortalite üzerine etkisi konusunda önemli bilgiler verebilir.

KAYNAKLAR

1. 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; 54:448-459.
2. Baysal BT, Baysal B, Genel F, Erdur B, Ozbek E, Demir K, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr* 2017; 54:381-384.
3. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD005948.
4. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; 9:71-8.
5. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol* 2018; 59:3-14.

6. Dhital R, Poudel DR, Tachamo N, Gyawali B, Basnet S, Shrestha P, et al. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:2926-2934.
7. Akirov A, Shochat T, Shechvitz A, Shimon I, Diker-Cohen T, Robenshtok E. Pre-admission TSH levels predict long-term mortality in adults treated for hypothyroidism. *Endocrine* 2017; 58:481-487.
8. Weng CH, Chen YH, Lin CH, Luo X, Lin TH. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open* 2018 ;8:e020194.
9. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care* 2012; 16:R11.
10. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr* 2009; 76:1217-21.
11. Hatipoglu N, Büyükkayhan D, Kurtoglu S. Yenidogan Dönemi Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2:63-82.
12. Kurt A, Aygun AD, Sengul I, Sen Y, Citak Kurt AN, Ustundag B. Serum thyroid hormones levels are significantly decreased in septic neonates with poor outcome. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:e92-6.
13. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol* 2016; 40:497-509.
14. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2014; 164:1296-302.
15. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2015; 58:224-9.
16. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatric* 2006; 117:2290-303.
17. Guy VV, Johnny D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders, 2014. p. 186-208.
18. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015; 42:155-65, ix.
19. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol* 2013; 178:731-40.
20. Taşçı Hİ, Erikoğlu M, Toy H, Karabrahimoğlu A. Course of sepsis in rats with thyroid dysfunction. *Türk J Surg* 2017; 33:175-179.
21. Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very-low-birth-weight infants--thyrotropin and free thyroxine levels until the sixth week of age. *Biol Neonate* 2001; 80:210-4.
22. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, Murray JC. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27:929-38.
23. Kantor MJ, Leef KH, Bartoshesky L, Getchell J, Paul DA. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid* 2003; 13:965-9.