

Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

The Effect of Antenatal Betamethasone Treatment On Serum Thyroid Hormone Levels of Preterm Infants

Ayşe ANIK¹, Berfu VURMAZ², Sercan ÖZTÜRK³, Tolga ÜNÜVAR⁴, Abdullah Barış AKCAN¹, Ahmet ANIK⁴, Münevver KAYNAK TÜRKMEN¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın Türkiye



ÖZ

Amaç: Yenidoğan ölümleri ve ağır morbiditelerini azaltan antenatal betametazon tedavisinin preterm bebeklerdeki serum tiroid hormonlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2013-2019 yılları arasında doğan ve gebelik haftası 32 hafta ve altında olan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 156 bebek bu retrospektif çalışmaya alındı. Bebeklerin bilgilerine hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. Bebekler hiç steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yaşamın 30. gününden önce bakılan tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, çoğul gebelik durumu, cinsiyet, anne yaşı, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, annede tiroid hastalığı, bebeğin hastanede kalma süresi, tiroid testi örneklem zamanı, Apgar skoru, patent duktus arteriozozus, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displazi oranı açısından her üç grup arasında fark saptanmadı. Tam doz steroid alanlarda surfaktan ihtiyacı anlamlı olarak düşüktü. Serum serbest tiroksin (sT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri açısından her üç grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada preterm bebeklerde antenatal betametazon profilaksisinin serum tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Antenatal, Steroid, Tiroid uyarıcı hormon, Tiroksin

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of antenatal betamethasone treatment on serum thyroid hormones in preterm infants.

Material and Methods: A total of 156 babies born between 2013-2019 with gestational age of ≤ 32 weeks were included in this retrospective study. Information of the babies was accessed from the hospital records. Infants were divided into 3 groups according to betamethasone treatment: no treatment, partial dose, and complete dose. Thyroid function tests were compared between the groups before 30th days of life.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 2019/84 Tarih: 25.04.2019). Kayıt sırasında veiller tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ANIK A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **VURMAZ B:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÜNÜVAR T:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, **AKCAN AB:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **ANIK A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **KAYNAK TÜRKMEN M:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atıf yazım şekli / How to cite : Anik A, Vurmaz B, Öztürk S, Ünüvar T, Akçan AB, Anik A ve ark. Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;



ANIK A
VURMAZ B
ÖZTÜRK S
ÜNÜVAR T
AKCAN AB
ANIK A
KAYNAK TÜRKMEN M

:0000-0002-0673-3403
:0000-0003-3880-0401
:0000-0002-7952-5656
:0000-0002-5517-5030
:0000-0003-0181-1166
:0000-0002-7729-7872
:0000-0001-8436-6613

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe ANIK

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: drayseank@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 13.03.2020

Kabul tarihi / Accepted : 17.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 30.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.701610

Results: There was no difference between the three groups in terms of gestational age, route of delivery, birth weight, rate of multiple pregnancy, gender, maternal age, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, maternal thyroid disease, hospital stay, sampling time of serum thyroid hormones, Apgar score, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. The surfactant treatment was significantly low in the patients receiving complete dose of steroid. There was no difference between the three groups in terms of serum free thyroxine (fT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels.

Conclusion: It has been shown that antenatal betamethasone treatment has no effect on serum thyroid hormones in preterm infants.

Key Words: Antenatal, Steroid, Thyroid stimulating hormone, Thyroxine

GİRİŞ

Antenatal steroid (ANS) tedavisi preterm doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla sık kullanılan bir yöntemdir(1). Preterm doğumlarda ANS, başta respiratuvar distres sendromu (RDS) olmak üzere yenidoğan ölümlerinin azaltılmasında oldukça etkili bir yöntemdir (2). İleri derecede preterm doğan bebeklerin %87'sinin ANS aldığı bildirilmiştir (3). ANS tedavisinin faydası doz bağımlı olup, bu tedaviden en fazla faydayı tam doz alan bebekler görmektedir (4). Türk Neonatoloji Derneği'nin RDS ve surfaktan tedavisi rehberinde, erken doğum tehdidi olan 231/7 hafta ile 346/7 hafta arasındaki tüm gebelere ANS tedavisi önerilmektedir. Önerilen tedavi şemaları; öncelikle 24 saat arayla toplam 2 doz 12 mg intramüsküler betametazon, bu tedavi uygulanamıyor ise 12 saat arayla toplam 4 doz 6 mg intramüsküler deksametazon uygulamasıdır (5). Antenatal steroidler fetal surfaktanın yapısında bulunan fosfolipid ve protein metabolizması üzerine direkt etki göstererek akciğer matürasyonunu hızlandırır (6). Ayrıca steroidler fetal tiroid hormonu aktivitesini artırarak fetal akciğer matürasyonunu indirekt olarak da hızlandırabilmektedir (7).

Preterm bebeklerde tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle de geç başlangıçlı tiroid uyarıcı hormon (TSH) yüksekliği ile karakterize doğuştan hipotiroidi sık görülmektedir (8). Ayrıca preterm bebeklerde yaşamlarının ilk günlerinde hem hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin immatüritesi, hem de tiroid dışı hastalıklar nedeni ile hipotiroidi sıklığıdır (9, 10). Antenatal glukokortikoidler birçok organın fonksiyonel ve morfolojik matürasyonunu hızlandırır. Prenatal glukokortikoidlerin fetal triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) sentezini arttırabileceğini bildiren veriler bulunmakla birlikte, ANS tedavisinin preterm bebeklerin tiroid fonksiyonlarına etkileri iyi bilinmemektedir (11). ANS uygulanmayan, tek doz uygulanan ve tam doz uygulanan bebeklerin tiroid fonksiyonlarını inceleyen çok az sayıdaki çalışmanın sonuçları da çelişkilidir. Bu çalışmada, preterm bebeklerde antenatal steroid tedavisinin postnatal tiroid hormonlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) takip edilen, 32 hafta ve altında doğan ve medikal kayıtları

eksiksiz olan bebekler alınmıştır. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 2019/84 Tarih: 25.04.2019).

Çalışma için verileri tam olan, 2013-2019 yılları arasında YYBÜ'ne yatmış bebeklerin dosya kayıtlarından doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyeti, hastanede yatış süresi, anne yaşları, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, tiroid hastalığı gibi gebelik sorunları, Apgar skorları, surfaktan tedavileri, izlemde gözlenen patent duktus arteriyozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi morbiditeleri ve dopamin kullanımı kaydedildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak; (i) ilk 30 gün içinde konjenital hipotiroidi tanısı ile tiroksin tedavisi başlanan bebekler, (ii) çoklu konjenital anomalisi olanlar, (iii) ilk 30 gün içinde ölen bebekler ve (iv) ANS alım öyküsüne ulaşamayan ve ilk 30 gün içinde tiroid fonksiyon testleri bakılmayan bebekler olarak belirlendi. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği'nin uzlaşma raporu ile uyumlu olacak şekilde, TSH düzeyi 20 mIU/mL üzerinde olan veya TSH 6.5-20 mIU/mL arasında olup izlemde düşüş göstermeyen bebeklere konjenital hipotiroidi tanısı konuldu (12).

Antenatal intramüsküler betametazonu 24 saat ara ile 12 mg iki doz alanlar tam doz almış olarak kabul edildi. Bebekler antenatal betametazon tedavisine göre üç gruba ayrıldı: (i) hiç almayanlar, (ii) tek doz alanlar, (iii) iki doz alanlar. Bebekler serum serbest T4 (sT4) ve TSH düzeylerine bakılma zamanına göre üç gruba ayrıldı: (i) 7-14. günler arası, (ii) 15-22. günler arası ve (iii) 23-30. günler arası. Serum TSH düzeyi için eşik değer bebeğin doğum haftası ve kan örneğinin alındığı güne göre tanımlandı. Serum TSH için eşik değer, (i) 22-27 hafta arasında doğan bebeklerde 7-14. günler arasında ise 12.7 mIU/mL, 15-22. günler arasında ise 11.8 mIU/mL, 23-30. günler arasında ise 11.0 mIU/mL; (ii) 28-31 hafta arasında doğan bebeklerde; 7-14. günler arasında ise 10.6 mIU/mL, 15-22. günler arasında ise 9.0 mIU/mL, 23-30. günler arasında ise 8.2 mIU/mL olarak kabul edildi (13). Serbest T4 düzeyinin >0.80 ng/dL olması normal olarak kabul edildi (14).

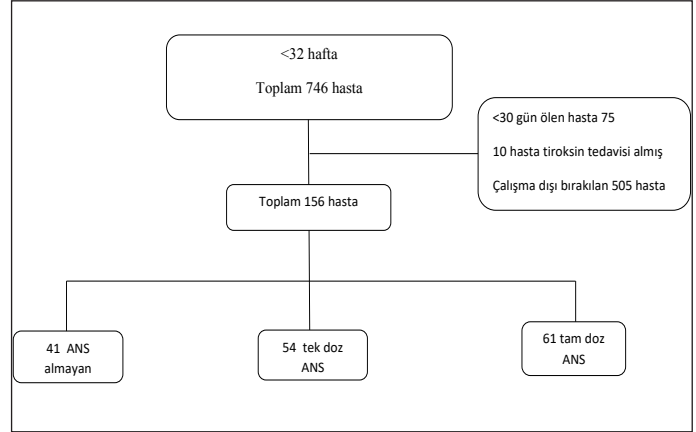
Araştırma verileri SPSS 24.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde ve ortalama±standart sapma ile gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, diklik ve çarpıklık katsayıları ve histogram ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde

kategorik veriler için ki-kare testleri; üç grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uyuyorsa tek yönlü ANOVA testi, uymuyorsa Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Ki-kare testlerinde 2x2'lik tablolarda minimum beklenen değerin 5'in altında olması halinde Fisher's Exact test, 5'in üzerinde olması halinde Pearson ki-kare değeri kullanıldı. Çok gözlü ki-kare testleri uygulanırken minimum beklenen değeri 5'in altında %20'den az göz olması halinde Pearson çok gözlü ki-kare testi, %20 veya daha fazla göz olması halinde Exact ki-kare testi kullanıldı. Tip I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 32 hafta ve altında doğan, kayıtları tam ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 156 bebek alındı (85 erkek, 71 kız). ANS tedavisi açısından değerlendirildiğinde bebeklerin 41'i (%26) hiç steroid almayan, 54'ü (%35) tek doz alan, 61'i (%39) tam doz alan gruptaydı (Şekil 1).

Antenatal steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan bebekler arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, Apgar skoru, dopamin ve surfaktan tedavileri, anne yaşı, çoğul gebelik, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyomaniyonit ve maternal tiroid hastalığı açısından fark saptanmadı. Tam doz steroid alanlarda surfaktan ihtiyacı anlamlı olarak düşüktü ($p=0.01$) (Tablo I). Surfaktan tedavisi verilen 61 hastanın ikisine (%3) üç doz, 25'ine (%41) iki doz, 34'üne ise (%56) tek doz surfaktan verilmişti. Antenatal steroid tedavisi ile bebeklerin morbiditeleri ve hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo II). Antenatal steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan bebekler arasında sT4 ve TSH düzeyleri açısından fark saptanmadı. Benzer şekilde



Şekil 1. Çalışma grubu.

tiroid hormonlarının örneklem zamanı açısından her üç grup arasında fark yoktu (Tablo III).

TARTIŞMA

Preterm bebeklerde antenatal steroid tedavisinin serum tiroid hormon düzeylerine etkisini araştıran bu çalışmada, ANS tedavisinin tiroid hormon düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Kortizol, fetal dönemde birden çok fizyolojik olay için gerekli olan ve kritik öneme sahip bir hormondur. Gebeliğin sonlarına doğru seviyesi giderek artan ve doğumdan kısa bir süre sonra en yüksek düzeye ulaşan kortizol T4'ün T3'e dönüşümünü artırır (11). Bu bilgiden yola çıkarak neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılan ANS tedavisinin, tiroid bezinin gelişimini ve tiroid hormon düzeylerini etkileyebileceği düşünülse de, bu konudaki literatür verileri çok az ve sonuçlar çelişkilidir. Hayvan çalışmalarında ANS uygulaması sonrası serum T3

Tablo I: Antenatal steroid tedavisine göre anne ve bebeklerin özellikleri.

Özellik	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Bebeklerin özellikleri				
Doğum haftası	29.92 (2.33)	29,82 (2.39)	29.51 (2.07)	0.308*
Doğum ağırlığı (g)	1483.9 (447.9)	1391.9 (402.2)	1393.2 (408.9)	0.510†
Erkek cinsiyet	25 (29.4)	27 (31.8)	33 (38.8)	0.733‡
Sezaryen doğum	33 (26.8)	41 (33.3)	49 (39.8)	0.761‡
APGAR <7	3 (30)	3 (30)	4 (40)	1.000§
Dopamin tedavisi	12 (31.6)	12 (31.6)	14 (36.8)	0.830‡
Surfaktan tedavisi	19 (31.1)	25 (41)	17 (27.9)	0.017‡
Annelerin özellikleri				
Anne yaşı (yıl)	27.4 (8)	28.6 (6)	29.1 (6.6)	0.501*
Çoğul Gebelik	10 (32.3)	13 (41.9)	8 (25.8)	0.569‡
Preeklampsi	7 (20.6)	20.6 (38.2)	14 (41.2)	0.710‡
Erken membran Rüptürü	3 (13.6)	10 (45.5)	9 (40.9)	0.264§
Koriyoamniyonit	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	0.140§
Maternal tiroid Hastalığı	7 (21.9)	14 (43.8)	11 (34.4)	0.136‡

Ortalama (standart sapma) ya da n (%), *Kruskal Wallis H Testi, †Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ‡Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi, §Exact Ki-Kare Testi

Tablo II: Antenatal steroid uygulaması ve neonatal morbiditelerin ilişkisi.

Morbidite	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Patent duktus arteriyozus				
Yok	22 (22.9)	35 (36.5)	39 (40.6)	0.857*
Var (tedavi yok)	6 (28.6)	5 (23.8)	10 (47.6)	
Var (ilaç tedavisi)	11 (31.4)	13 (37.1)	11 (31.4)	
Var (cerrahi)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
Nekrotizan enterokolit				
Yok	35 (26.5)	46 (34.8)	51 (38.6)	0.948*
Evre 1	4 (22.2)	6 (33.3)	8 (44.4)	
Evre 2-3	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	
İntraventriküler kanama				
Yok	36 (25.7)	48 (34.3)	56 (40)	0.839*
Evre 1	2 (25)	3 (37.5)	3 (37.5)	
Evre 2-3	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25)	
Prematüre retinopati	6 (33.3)	6 (33.3)	6 (33.3)	0.707 [†]
Bronkopolmoner displazi	8 (30.8)	8 (30.8)	10 (38.5)	0.839 [†]
Hastanede kalış süresi (gün)	41.5 (38.8)	41.3 (34.2)	42.5 (33.3)	0.693 [‡]

Ortalama (standart sapma) ya da n (%), *Exact Ki-Kare Testi, [†]Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi, [‡]Kruskal Wallis H Testi.

Tablo III: Antenatal steroid uygulaması ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi.

Tiroid Fonksiyon Testleri	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Serbest T4 (ng/dL)	1.1 (0.32)	1.08 (0.2)	1.07 (0.2)	0.970 ¹
TSH (mIU/mL)	3.07 (2.1)	2.52 (1.47)	2.4 (1.15)	0.523 ¹
Tiroid testleri bakılma zamanı (gün)	20.5 (7.8)	22.2 (6.8)	22 (7.08)	0.608 ¹
Tiroid Testlerine Bakılma Zamanı				
7-14. Gün	16 (32.7)	19 (38.8)	38.8 (28.6)	0.954 ²
15-22. Gün	10 (20)	17 (34)	23 (46)	
23-30. Gün	15 (26.3)	18 (31.6)	24 (42.1)	

Ortalama (standart sapma) ya da n (%), ^{*}Kruskal Wallis H Testi, [†]Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi.

düzeyinin arttığını bildiren çalışmaların varlığına rağmen, preterm bebeklerde ANS tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (15). Osathanondh ve ark. (16) antenatal deksametazon ile tedavi edilen preterm bebeklerin kord kanındaki T3 düzeylerinin, tedavi edilmeyenlerden 3 kat yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının çalışmamızdan farklı olmasının nedenleri olarak kullanılan steroidin cinsinin, serum düzeyine bakılan tiroid hormonunun (T3) ve örneklem zamanının farklı olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ballard ve ark. (17) prenatal TRH tedavisinin tiroid hormonlarına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubu olarak antenatal betametazon ile tedavi edilen bebekleri almışlar ve antenatal betametazon ile tedavi edilen bebeklerin kord kanında ve 24. saatte, tiroid hormonlarında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Benzer şekilde 97 preterm bebekte 5, 10 ve 15. günlerde serum tiroid hormonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, ANS tedavisinin serum tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı bildirilmiştir (18). Bu konu ile ilgili yapılmış olan en geniş serili çalışmada, Kaluarachchi ve ark. (19), 260 preterm bebekte ANS tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisini araştırmışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde, preterm bebekleri hiç ANS almayan, tek doz alan veya tam doz alanlar olarak

üç grupta incelemişler ve postnatal 30. gündeki sT4 ve TSH düzeyleri arasında her üç grup arasında fark saptamamışlardır. Serbest T4 düzeyi düşük olan bebek sayısının her üç grupta aynı olduğunu; ancak TSH>6 IU/L olan bebek sayısının hiç ANS tedavisi almayan grupta, tek doz ve tam doz alan gruba göre yüksek olarak -ancak p değeri sınırda- rapor etmişlerdir (sırası ile %23, %12 ve %9, p=0.05). Ayrıca, hiç ANS tedavisi almayan bebeklerde RDS şiddetinin ve surfaktan gereksiniminin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (19). Kritik hastalığı ve RDS olan bebeklerde serum T4 ve T3 düzeylerinin daha düşük olabildiği göz önüne alındığında, Kaluarachchi ve ark.'nın çalışmasında, hiç ANS tedavisi almayan gruptaki tiroid disfonksiyonuna RDS'nin de katkı sağlamış olabileceği düşünüldü (18, 19). Ayrıca, Kaluarachchi ve ark.'nın (19) yaşamın 30. gününde TSH için eşik değer olarak aldığı 6 IU/L değeri de, klinik pratikte mutlak tedavi endikasyonu taşımamaktadır. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği'nin uzlaşısı raporunda, yaşamın 3. haftasından sonra TSH değerinin 6-20 IU/L arasında bulunması durumunda serum tiroid hormonlarının, tedavi verilmeksizin bir hafta sonra kontrol edilebileceği belirtilmektedir (12). Tüm bu nedenlerle, Kaluarachchi ve ark.'nın (19) rapor ettiği bu

çalışmanın sonuçlarının klinik pratiği etkileyecek bir etkiye sahip olmadığı ve ANS tedavisinin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine anlamlı bir etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda yaşamın ilk 30 gününde tiroksin tedavisi başlandı için çalışma dışı bırakılan 10 hastanın verileri incelendiğinde, bu hastaların her 3 grupta da eşit olarak dağıldığı görülmüştür. Her ne kadar hasta sayısı az olsa da, bu sonuç ANS tedavisinin tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı görüşünü pekiştirmiştir. Antenatal steroid tedavisi ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarının tutarsız olmasının nedenleri arasında; (i) çalışma yöntemlerinin farklı olması, (ii) tiroid hormonlarının ölçüm yöntemi ile eşik değerlerinin farklı olması ve (iii) kan örneklerinin alınma zamanı gibi metodolojik farklılıklar sayılabilir.

Preterm bebeklerde hasta ötiroid sendromuna neden olan RDS, PDA, NEK, IVK gibi morbiditelerde serum tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler görülebilmektedir (20). Çalışmamızda her üç grupta RDS, PDA, NEK, IVK gibi morbiditeler benzer sıklıkta görüldüğü için bu morbiditelerin, tiroid hormon düzeyleri üzerine etkilerinin her üç grupta benzer olduğu düşünülmüştür. Kaluarachchi ve ark'nın (19) çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda da ANS tedavisi ile genel mortalite ve PDA, NEK, BPD gibi kritik hastalık sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bülbül ve ark. da (21) ANS tedavisi ile IVK, PDA, NEK, BPD arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları verilerin retrospektif elde edilmesi ve hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Bunlar dışında hastaların T3 düzeyine bakılmamış olması ve ANS tedavisi ile doğum arasındaki sürenin bilinmemesi de diğer kısıtlayıcı faktörlerdir. Ancak, çalışmanın tek merkezli olması, hasta uygulamalarının standart ve belirli bir protokol dahilinde yapılmış olması, perinatal risk faktörlerinin de detaylı olarak ortaya konmuş olması çalışmayı güçlendiren önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada, tek doz veya tam doz ANS'in preterm bebeklerin serum tiroid hormon düzeylerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür. ANS tedavisinin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine etkisinin tam olarak ortaya konabilmesi için daha geniş serili, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24:182-8.
- Briceno-Perez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;234:32-7.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039-51.
- Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:77-82.
- Özkan H, Erdevi Ö, Kanmaz Kutman HG. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distress Sendromu ve Surfaktan Replasman Tedavisi Rehberi, 2018 Güncellemesi. 2018:1-24.
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
- Justus G, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Dudenhausen JW, Braun T. Avoiding the prenatal programming effects of glucocorticoids: are there alternative treatments for the induction of antenatal lung maturation? *J Perinat Med* 2015;43:503-23.
- 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.
- Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:15-21.
- Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:2591-7.
- Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2012;39:769-83.
- Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:363-84.
- Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. *Pediatrics* 2019;144: e20190290.
- Zhu L, Zhang X, He X, Yang X, Wang Y, Wang C, et al. Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:463-7.
- Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Kohen R, et al. Postnatal lung function in preterm lambs: effects of a single exposure to betamethasone and thyroid hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:872-81.
- Osathanondh R, Chopra IJ, Tulchinsky D. Effects of dexamethasone on fetal and maternal thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, and thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1236-9.
- Ballard PL, Ballard RA, Creasy RK, Padbury J, Polk DH, Bracken M, et al. Plasma thyroid hormones and prolactin in premature infants and their mothers after prenatal treatment with thyrotropin-releasing hormone. *Pediatr Res* 1992;32:673-8.
- Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1986;61:589-92.
- Kaluarachchi DC, Zhao Q, Colaizy TT. Antenatal steroids and thyroid hormone function in preterm infants. *J Perinatol* 2018;38:1466-70.
- Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews* 2020;21:e30-e6.
- Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, Ünal ET, Dursun M, Zübarioğlu U, Babayigit A, Nuhoğlu A. The effect of antenatal steroid on the early outcome of premature infants. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital* 2014;48:1-7.