

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL YENİDOĞANLARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ VE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Evaluation of the Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Newborns

Ufuk ÇAKIR¹, Cüneyt TAYMAN¹, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR), çocukluk çağında körlüğe neden olabilen başlıca prematürelere retinasında meydana gelen vazoproliferatif bir hastalıktır. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelere konjenital hipotiroidinin (KH) PR'si üzerine etkisi ve PR için risk faktörlerine bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 51 aylık dönem boyunca yatan ÇDDA bebeklerde geriye dönük tıbbi kayıtların değerlendirilmesi neticesinde gerçekleştirildi. Hastalar KH tanısı ve lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren PR olmasına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 621 hasta dahil edildi. Bunlar arasında, 5. gün tiroid fonksiyon testi (TFT) sonucu olan, postnatal 1. ayda hem sağ kalan hem TFT sonucu olan hem de PR muayenesi yapılabilen 534 hasta ile çalışma sonlandırıldı. Konjenital hipotiroidi olan grupta (n=23) PR oranı %26,1 (n=6), KH olmayan grupta (n=511) PR oranı %10,9 (n=56) olarak tespit edildi.

Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında PR açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.077). Prematüre retinopatisi için risk faktörleri başlıca, düşük gebelik haftası, doğum ağırlığı, düşük 1. ve 5. dakika Apgar skoru, uzun mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus ve geç neonatal sepsis olarak bulunmuştur. PR'i olan grupta serbest tiroksin (sT4) düzeyi daha düşük, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0.002; 0.047).

Sonuç: KH'nin PR üzerine etkisi bulunmamıştır. Ancak, PR'si üzerine prematüreliliğin getirdiği diğer riskler daha etkili bulunmuştur. PR'si olan infantlarda sT4 daha düşük, TSH daha yüksek bulunmuştur. Tiroid hormonlarının anjiyogenezis üzerine etkisi olduğundan, PR ve tiroid hormonları ilişkisi açısından daha başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative disease that mainly occurs in retinas of premature infants, and causes blindness in childhood. The aim of this study was to evaluate the risk factors for PR and the effect of congenital hypothyroidism (CH) on PR in very low birth weight infants (VLBW) (birth weight <1500 g).

Material and Method: The retrospective study was conducted by the evaluation of medical records of hospitalized VLBW infants during the 51 months of follow-up. Patients were divided into groups according to diagnosed CH, and according to ROP requiring laser photocoagulation therapy.

Results: There were 570 patients of 621 patients of whom we were able to obtain TFT results on the 5th day of the study. A total of 534 patients who survived the postnatal 1st month, and on whom we were able to perform both TFT and ROP examinations were included in the study. The PR rate was 26.1%(n=6) in the group with congenital hypothyroidism (n=23) and the ROP rate was 10.9%(n=56) in the non-CH group (n=511). However, there was no statistically significant difference between the groups in terms of ROP (p=0.077). The risk factors for premature retinopathy were mainly including low gestational age/birth weight, low 1st and 5th minute Apgar score, longer duration of mechanical ventilation and oxygen support, respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, hemodynamically significant patent ductus arteriosus and late neonatal sepsis. In infants with ROP, the levels of free thyroxine (sT4) were lower and the levels of thyroid stimulating hormone (TSH) were higher (p=0.002, 0.047, respectively).

Conclusion: CH had no effect on ROP. However, other risks of prematurity on ROP were found to be more effective. In infants with ROP, sT4 was lower and TSH was higher. Since thyroid hormones have an effect on angiogenesis, further studies on the relation between ROP and thyroid hormones are warranted.

Anahtar Kelimeler: Çok düşük doğum ağırlığı, konjenital hipotiroidi, prematüre, prematüre retinopatisi, tiroid disfonksiyonu

Keywords: Very low birth weight, congenital hypothyroidism, premature, retinopathy of prematurity, thyroid dysfunction



Yazışma Adresi / Correspondence:

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, ANKARA, TÜRKİYE

Telefon / Phone: 0505 8581781

Geliş Tarihi / Received: 19.02.2018

Dr. Ufuk ÇAKIR

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, ANKARA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 01.08.2018

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), anormal retinal anjiyogenez ile karakterize prematüre bebeklerde körlüğe sebep olabilen bir hastalıktır (1). Prematüre retinopatisi gelişiminde başta prematürelilik ve oksijen olmak üzere, antioksidan savunma, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), çoklu doymamış yağ asitleri, hormonlar, eritropoetin, sitokin, kemokin, nitrik oksit, enflamasyon, anjiopoetin, plasental ve fibroblast büyüme faktörü gibi faktörler suçlanmaktadır (2-4). Hastalığın patogenezinde günümüzde en çok bilinen hipotez, ilk önce Ashton ve Smith tarafından ortaya atılan bifazik teoridir (5,6). Bu teoriye göre, PR iki aşamalı olarak gelişir. Birinci faz (vazo-obliterasyon), VEGF ve IGF-1 gibi anjiyogenez üzerinde etkili olan pro-anjiyojenik faktörlerde bir azalma olurken, ikinci fazda (neovaskülarizasyon) bu mediyatörlerin artmış üretimi söz konusudur. Prematüre retinopatisi patogenezinde başlıca mekanizma, hastalığın ikinci fazında ortaya çıkan aşırı anjiyogenezdir (6-8).

Olgunlaşmamış retinada ve PR'nde anormal anjiyogenezin induksiyonunda IGF-1 ve L-tiroksin (T4) konsantrasyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (1). Literatürde hem tiroid uyarıcı hormonun (TSH) hem de serbest tiroksin'in (sT4) çeşitli yolaklar ile vaskülarizasyonda pro-anjiyojenik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, tiroid hormonlarının VEGF, fibroblast büyüme faktörü, bradikinin, anjiyotensin-II, aminopeptidaz seviyeleri ve endotel hücresi hareketliliğinde artışa neden olarak anjiyogenezi arttırdığı bildirilmiştir (9-13). Ayrıca, deneysel PR oluşturulan hayvan çalışmalarında T4 takviyesinin PR gelişimde yarardan çok zarar verebileceği ifade edilmiştir (14). Bir metaanalizde ise, prematüre bebeklerde profilaktik tiroid hormon takviyesinin PR dahil prematüre morbidite ve mortalitesi üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (15). Oküler gelişimde özellikle tiroksin hormonunun, nöroretinal olgunlaşmada rol oynadığı düşünülmekle

birlikte, retinal vasküler gelişimde tiroksin rolüyle ilgili bilgilerin yeterli olmadığı görülmektedir (14).

Tiroid hormonlarının retinal vasküler gelişim ve PR üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. PR'nin multifaktöriyel nedenli olup körlüğe kadar giden sonuçları düşünüldüğünde PR üzerine etkili biyolojik belirteç ve hormonların etkisinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; doğum ağırlığı <1500 g) prematüre bebeklerde PR ile tiroid hormonları ve konjenital hipotiroidi (KH) ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın ikincil amacı PR üzerine etkili faktörleri de tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Hastalar

Çalışmaya Aralık 2012 ile Şubat 2017 arası Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan doğum ağırlığı <1500 g prematüre hastalar dahil edildi. Hastanemiz YYBÜ'si her yıl yaklaşık 4000 hastanın tedavi edildiği, 130 küvöz ile 3. düzey referans hastanedir. Çalışma için yerel etik kuruldan onam alınmıştır (Tarih: 19.12.2017, karar no: 160/2017;). Her hastanın YYBÜ'e kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastane politikası olarak her hastanın TSH ve serbest T4 düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce ölümlerle sonuçlanıp, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan ve PR muayenesi öncesi ölen hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal tiroid fonksiyon test (TFT) sonuçları 2. haftada ve taburculuk öncesi tekrarlandı. İkinci alınan örnekte 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 olup tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografi yapıldı. Konjenital hipotiroidi olup tiroid hormon takviyesi başlanan ve tiroid hormon tedavisi almayan grup (normal TFT) grubu olarak ayrıldı.

Prematüre Retinopatisi Muayenesi

Kriterleri karşılayan tüm hastalara postnatal 4. haftada PR açısından ilk fundus muayenesi yapıldı. Genişletilmiş fundus muayeneleri klinisyen veya YYBÜ'nde topikal anestezi altında danışman uzman oftalmolog tarafından gerçekleştirildi. Oftalmolojik muayene, retinanın tam vaskülarizasyonu tamamlanana kadar Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen takip takvimi kullanılarak haftalık veya iki haftada bir tekrarlandı. PR'si geliştiği durumda ise, hastalığın ciddiyeti ve ilerleme hızına bağlı olarak fundus daha sıklıkla incelendi (18). Prematüre retinopatisi kılavuzlarının Uluslararası Sınıflandırması, hastalığın evresi, bölgeye göre dağılımı, plus hastalık bulguları ve gerileme belirtilerini kaydetmek için kullanılmıştır (19). PR'si tedavisi için kriterler, PR için erken tedavi (ETROP; Early Treatment Retinopathy of Prematurity) önerisine dayanmaktadır (20). İlk tarama ve PR tedavisinden önce bebeklerin ebeveynleri tarafından onay formları imzalandı. Tedavi gerektiren tüm PR'si olgularına lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Tedavi gerektiren PR'si olan ve PR'si olmayan şekilde hastalar gruplara 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. TSH için VK' lar sırasıyla 3.4 µIU/mL ve 13.6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2.64 ve %2.42 idi.

Demografik Özellikler ve Klinik Sonuçlar

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA; Fenton büyüme eğrilerine göre 10 persentil altında kalanlar), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, annede tiroid hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi) ve preeklampsi, mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, sürfaktan gerektiren respiratuvar distres sendromu (RDS; belirlenmiş kriterlere göre sürfaktan verilmesi), bronkopulmoner displazi (BPD; postkonsepsiyonel 36 haftada oksijen ihtiyacı), evre 3/4 intraventriküler kanama (İVK; Papile evrelemesine göre), evre 2/3 nekrotizan enterokolit (NEK; Bell evrelemesine göre), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (haPDA; belirlenmiş kriterlere göre medikal ve cerrahi tedavi edilen), Geç neonal sepsis (GNS; klinik ve kanıtlanmış sepsis dahil) süresi gibi demografik özellikler ve klinik sonuçlar kaydedildi (21-26).

Konjenital hipotiroidi tanısı alan (KH grubu) ve almayan (normal TFT grubu) hastalar PR açısından karşılaştırıldı. Ayrıca PR olup tedavi olan ve olmayan olarak ayrılan gruplar KH sıklığı, TFT, demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

İstatistik Analiz

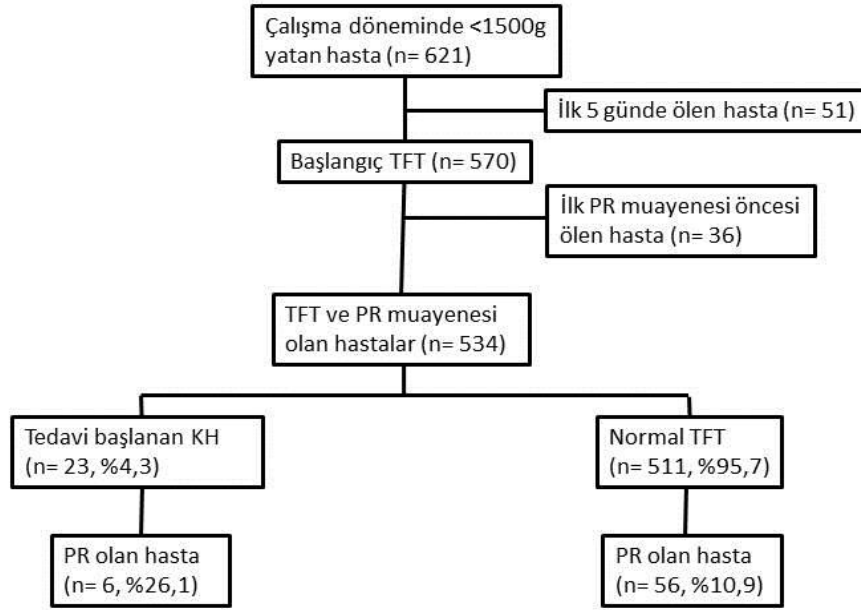
Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ² testi veya Fisher exact testi uygulandı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapılmıştır. p<0.05 değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Aralık 2012 ile Şubat 2017 arası 621 hasta kaydı olup 5 günden önce ölen 51 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 570 hastadan 36'sı ilk fundus

muayenesi öncesi kaybedildi. Kalan 534 hasta çalışmaya (gebelik haftası: 28.1 ± 1.4 hafta, doğum ağırlığı: 1057 ± 213 g) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 534 hastanın 23'ü (%4.3) KH tanısı aldı. Kalan

511 hastanın TFT'si normaldi. Konjenital hipotiroidi grubunda PR oranı %26.1 (n=6), TFT'si normal olan grupta %10.9 (n=56) olarak tespit edildi (Şekil 1).



KH; Konjenital hipotiroidi, PR; Prematüre retinopatisi, TFT; Tiroid fonksiyon testi

Şekil 1. Doğum ağırlığı <1500 g Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçları ve Prematüre Retinopatisi Olan Hastalar

Konjenital hipotiroidi olan (%26.1) ve olmayan (%10.9) gruplar arasında PR açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.077$). Genel KH sıklığı %4.3 (23/534) olarak bulundu. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere PR oranı %11.6 (62/534) olarak bulundu. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında KH sıklığı (sırasıyla %9.8 ve %3.6; $p=0.033$) PR olanlarda daha fazla olduğu bulundu. Evre 1, 2 ve Evre 3,4 PR tanısı alan gruplar sT4 (sırasıyla, 1.06 ± 0.33 ng/dl ve 0.97 ± 0.34 ng/dl; $p=0.301$), TSH (sırasıyla, 6.8 ± 11.05 uIU/L ve 8.9 ± 14.9 uIU/L; $p=0.074$) ve KH (sırasıyla, %3.2 ve %2.8; $p=0.942$) açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı bulundu. KH olan grupta gebelik haftası (27.13 ± 1.12) ve doğum ağırlığı (985 ± 145 g) iken,

normal TFT'si olan grupta gebelik haftası (28.11 ± 1.10) ve doğum ağırlığı (1065 ± 212 g) idi (sırasıyla, $p<0.0001$; 0.027). KH grubunda gebelik haftası ve doğum ağırlığının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmektedir. Tüm KH olan hastaların tiroid USG'si normaldi.

Tedavi gerektiren PR olan grupta gebelik haftası (27.09 ± 1.02 hafta) ve doğum ağırlığı (855 ± 170 g), PR olmayan gruptaki gebelik haftası (28.3 ± 1.15 hafta) ve doğum ağırlığına (1108 ± 213 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.0001$; <0.0001). Ayrıca 1. ve 5. dakika Apgar skoru PR grubunda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.012$; 0.003). Mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, RDS, BPD, evre 3/4 İVK, haPDA ve GNS oranı PR

grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0.0001$; < 0.0001 ; 0.001 ; < 0.0001 ; < 0.0001 ; 0.002 ; < 0.0001). PR'si grubunda sT4 düzeyi (0.95 ± 0.33 ng/dl ve 1.08 ± 0.32 ng/dl) anlamlı olarak düşük, TSH düzeyi (11.25 ± 19.52 uIU/L ve 6.09 ± 10.25 uIU/L) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

(sırasıyla, $p=0.002$; 0.047). PR'si olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, SGA, antenatal steroid tedavisi, annede tiroid hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi), preeklampsi ve NEK açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve klinik sonuçları

Demografik özellikler, klinik ve laboratuvar sonuçları	Tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (n=62)	Prematüre retinopatisi olmayan (n=472)	p
Gebelik haftası, hafta (Ortalama \pm SS)	27.09 \pm 1.02	28.3 \pm 1.15	<0.0001*
Doğum ağırlığı, g hafta (Ortalama \pm SS)	855 \pm 170	1108 \pm 213	<0.0001*
SGA, n (%)	13 (20.9)	38 (8)	0.082
Kız cinsiyet, n (%)	37 (60.6)	229 (48.4)	0.124
1. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum), median (interquartile range)	(1-7), 5 (2)	(1-8), 6 (1)	0.012*
5. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum), median (interquartile range)	(2-9), 7 (2)	(3-10), 8 (1)	0.003*
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	41 (67.2)	328 (69.3)	0.494
Annede hipotiroidi hastalığı, n (%)	2 (3.2)	11 (2.3)	0.526
Annede hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (0.2)	0.857
Annede preeklampsi, n (%)	18 (29.5)	84 (17.7)	0.081
Mekanik ventilasyon süresi, gün, (ortalama \pm SD)	15.67 \pm 17.4	2.89 \pm 6.1	<0.0001*
Oksijen tedavi süresi, gün, (ortalama \pm SD)	60.95 \pm 34.80	24.96 \pm 20.15	<0.0001*
RDS, n (%)	51 (83.6)	270 (57.1)	0.001*
BPD (orta, ağır), n (%)	34 (55.7)	48 (10.1)	<0.0001*
İVK (Evre 3/4), n (%)	17 (27.8)	22 (4.6)	<0.0001*
haPDA, n (%)	37 (60.6)	179 (37)	0.002*
NEK (evre 2/3), n (%)	4 (6.5)	10 (2.1)	0.123
Geç neonatal sepsis, n (%)	56 (91.8)	242 (51.1)	<0.0001*
sT4, ng/dl (ortalama \pm SD)	0.95 \pm 0.33	1,08 \pm 0.32	0,002*
Konjenital hipotiroidi, n (%)	6 (9.8)	17 (3.6)	0,033*
TSH, uIU/L (ortalama \pm SD)	11.25 \pm 19.52	6.09 \pm 10.25	0,047*

* $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BPD: bronkopulmoner displazi, İVK: intraventriküler kanama, NEK: nekrotizan enterokolit, haPDA: hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, SGA: gebelik haftasına göre küçük bebek, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon, SD: standart deviyasyon, RDS: respiratuvar distres sendromu

TARTIŞMA

Çalışmamızda KH olan ve olmayan gruplar arasında PR açısından fark bulunmamıştır. PR'si olan grupta

KH sıklığı daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, grubunda gebelik haftası ve doğum ağırlığı daha düşük bulunmuştur. PR'si olan grupta gebelik haftası, doğum

ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skoru daha düşük, mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, RDS, BPD, İVK, haPDA ve GNS oranı daha yüksek tespit edilmiştir. PR'si olan grupta sT4 düzeyi daha düşük, TSH düzeyi daha yüksekliğine ilaveten KH sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur. PR'si olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, antenatal steroid, annede tiroid hastalığı, preeklampsi ve NEK açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre daha düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığında yüksek KH sıklığı ve PR olan grupta KH sıklığındaki yüksek aslında prematüreliliğin getirdiği risk olduğu görülmektedir.

Prematüre bebekler (özellikle hasta prematürel) term bebeklere oranla hipotiroidi açısından daha yüksek riske sahiptir (27). Çalışmamızda da bu bilgiye uygun olarak KH olan grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşük bulunmuştur. Anjiogenezis üzerine tiroid hormonlarının etkisi ile ilgili çalışmalarda, tiroid hormonlarının özellikle proanjiogenetik faktör düzeylerini artırarak anjiogenezisi artırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden, tiroid hormon düzeyleri ile PR arasında muhtemel pozitif bir ilişki varsayımı mantıklıdır. Bu yönden, PR'de neovaskularizasyon fazındaki proanjiogenetik faktörlerin artışı üzerine sT4 ve TSH'nin katkısı olabilir (9-13). Çalışmamızda KH olan ve olmayan gruplar arasında PR açısından fark bulunmadı. Bu sonuca benzer şekilde, PR'nin ilk ve ikinci fazı üzerine tiroid hormonlarının etkisine bakılan yeni bir çalışmada tiroid hormonlarının PR üzerine etkisi bulunmamıştır (28). Bir metaanalizde prematürelere profilaktik tiroid hormon verilmesinin PR riskini değiştirmedeği sonucuna varılmıştır (15). Hayvan çalışmalarında tiroid hormon takviyesinin retinal vasküler gelişimi olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (14). Başka bir hayvan çalışmasında antitiroid ilaçların (metimazol) normal retinal vasküler gelişimde gecikme ve neovaskularizasyonu artırabileceği gösterilmiştir (29). Bu sonucun aksine metimazolün neovaskularizasyonu etkilemediği de rapor edilmiştir (1). Teorik olarak ve güncel çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak, tiroid hormonları ile antitiroid ilaçların anjiogenezis üzerine

etkisi olduğu düşünülürse, tiroid hormonu ve antitiroid ilaç kullanırken PR açısından dikkat edilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Ancak bu konuyla ilgi sonuçların yetersiz olduğu ve bu konuyla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızda PR'nde sT4 düzeyi daha düşük, TSH düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre PR gelişimi açısından düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyi etkili olabilir. Ayrıca PR grubunda KH sıklığı daha yüksek bulunması, daha düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığındaki prematürelere artmış olan KH ve PR ilişkilidir. Aşlında sonuçlar, prematüreliliğin getirdiği olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilir (2-4,30). Dolayısıyla PR ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizden yapılan çok merkezli yeni bir çalışmada ÇDDA prematürelere ciddi PR oranı (%11) olup, sonuçlarımızla (%11,6) benzerdir (31). Gebelik haftasının düşük olmasına bağlı olarak 1. ve 5. dakika Apgar skoru da düşük bulunmuştur. Gebelik haftasına göre küçük bebeklerde (SGA) PR açısından risk taşımaktadır (32). Bizim sonuçlarımız bu bilgiyi desteklememektedir. Antenatal steroidlerin RDS, İVK ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. PR'si üzerine kesin etkisi bilinmemekte olup çalışmamızda da antenatal steroidin etkisi açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (20,33). Annede gebelikte hipertiroidi olması ile PR arasında ilişkili olduğunu gösteren çalışma olsa da bizim sonuçlarımıza göre annede tiroid hastalığı olması (hipotiroidi veya hipertiroidi) ile PR ilişkisini desteklememektedir (34). Preeklampsi olan anneden doğan prematüre infantlarda PR oranı yüksek olduğu rapor edilmiştir (35). Ancak çalışmamızda, PR grubunda preeklampsi oranı yüksek olsa da bu sonuç anlamlı bulunmamıştır. Prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, yüksek oksijen ihtiyacı gerektiren hastalıklar (RDS, BPD), İVK, haPDA, NEK ve GNS gibi diğer morbiditeler ile PR arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmektedir (30,35). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, PR grubunda RDS, İVK ve BPD oranı

yüksek iken, preeklampsi, PDA ve sepsis-NEK açısından PR ile kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır (28). Çalışmamızın bulguları da (Evre 2/3 NEK hariç) bu sonuçları desteklemektedir. Prematürelere mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, RDS, BPD, İVK, haPDA, NEK, PR ve GNS riski yüksek olması beklenen bir durumdur (30,31). Çalışmamızda da prematüreliliğin bir sonucu olan mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, RDS, BPD, İVK, haPDA ve GNS, PR grubunda beklenen şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, sT4 ve TSH düzeyleri PR için risk altında olan prematürelere VGEF ve diğer proanjiojenetik faktörlerin seviyelerini etkileyebilir. Bizim çalışmamız PR için risk taşıyan prematürelere anjiyogenesis üzerine tiroid hormonlarının etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. PR'si üzerine tiroid hormon düzeylerinin etkisi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. PR'si grubunda prematüreliliğe ait morbiditeler (daha düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığından dolayı) doğal olarak yüksek oranda bulunmuştur. Sonuçta, daha geniş çaplı çalışmalar ile PR takibinde tiroid hormonlarının rolünü değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bu açıdan daha geniş çalışmalar sonuçlanana kadar, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde tiroid hormonlarının PR üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varmış bulunmaktayız. Bu çalışmanın retrospektif olması, çok merkezli olmaması ve VGEF düzeylerinin ölçülememiş olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ama bu konudaki çalışmalar literatürde az sayıda olması nedeniyle çalışmamızın PR-tiroid fonksiyonları ilişkisi ile ilgili bilgilere katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanname: Yazarlar, bu orijinal araştırmada makalenin performansını veya sunumunu etkileyebilecek finansal, mesleki veya kişisel menfaatleri olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Mookadam M, Leske DA, Fautsch MP, Lanier WL, Holmes JM. Anti-thyroid methimazole in an

acidosis-induced retinopathy rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2005;11:909-15.

2. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):35-46.
3. Rivera JC, Holm M, Austeng D, Morken TS, Zhou TE, Beaudry-Richard A et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):165.
4. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon.* 2014;60(6):282-91.
5. Silva RA, Moshfeghi DM. Interventions in retinopathy of prematurity. *Neoreviews.* 2012;13:476-85.
6. Chen J, Joyal JS, Hatton CJ, Juan AM, Pei DT, Hurst CG et al. Propranolol inhibition of β -adrenergic receptor does not suppress pathologic neovascularization in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2968-77.
7. Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008;111(3):1227-33.
8. Sapienza P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3022-32.
9. Carmona-Cortés J, Rodríguez-Gómez I, Wangenstein R, Banegas I, García-Lora ÁM, Quesada A et al. Effect of thyroid hormone-nitric oxide interaction on tumor growth, angiogenesis, and aminopeptidase activity in mice. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5519-26.

10. Liu X, Zheng N, Shi YN, Yuan J, Li L. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha v\beta 3$ /protein kinase D/histone deacetylase 5 signaling pathway. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(3):245-54.
11. Mousa SA, Lin HY, Tang HY, Hercbergs A, Luidens MK, Davis PJ. Modulation of angiogenesis by thyroid hormone and hormone analogues: implications for cancer management. *Angiogenesis.* 2014;17(3):463-9.
12. Li J, Teng L, Jiang H. Relationship between preoperative serum TSH levels and expression of VEGF in papillary thyroid carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(2):149-52.
13. Silva JF, Ocarino NM, Vieira AL, Nascimento EF, Serakides R. Effects of hypo- and hyperthyroidism on proliferation, angiogenesis, apoptosis and expression of COX-2 in the corpus luteum of female rats. *Reprod Domest Anim.* 2013;48(4):691-8.
14. Mutapcic L, Wren SM, Leske DA, Fautsch MP, Holmes JM. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. *Curr Eye Res.* 2005;30(12):1035-40.
15. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005948.
16. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):185-92.
17. Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Collaborators. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:86-93.
18. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117(2):572-6.
19. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
20. Paysse EA. Retinopathy of prematurity. Accessed date: 30 November 2018; https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-treatment-and-prognosis?search=etrop&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1
21. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and new format. *BMC Pediatr.* 2003;16:3-13.
22. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants. *Pediatrics.* 2016;138(1). Doi: 10.1542/peds.2015-3985.
23. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357e68.
24. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529e34.
25. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *An Surg.* 1978;187:1-7.
26. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):21.

27. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015;58(6):224-9.
28. Korkmaz L, Bastug O, Daar G, Korkut S, Ozdemir A, Adnan Ozturk M et al. The effects of thyroid function on retinopathy of prematurity. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(4):349-56.
29. Mookadam M, Leske DA, Fautsch MP, Lanier WL, Holmes JM. The anti-thyroid drug methimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(11):4145-50.
30. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):930-6.
31. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711-16. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789
32. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ; Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115(4):990-6.
33. Freeman CI, Hezelgrave NL, Shennan AH. Antenatal steroids for fetal lung maturity: Time to target more frequent doses to fewer women? *Obstet Med.* 2015;8(4):172-6.
34. 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(5):731-40.
35. Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KC, O'Shea TM. ELGAN study investigators. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1795-800.