

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelde Konjenital Hipotiroidi İle İntraventriküler Kanama İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Intraventricular Hemorrhage in the Very Low Birth Weight Infants

Ufuk ÇAKIR¹, Halil İbrahim YAKUT², Cüneyt TAYMAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Düşük tiroid hormon düzeylerinin kanama, yüksek düzeylerin ise venöz tromboemboli riskini artırdığı bildirilmiştir. Ancak özellikle preterm bebeklerde konjenital hipotiroidizm (KH) ve intraventriküler hemoraji (İVH) arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebeklerde şiddetli intrakraniyal kanama ile KH arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ÇDDA hastaların verileri retrospektif olarak kayıt edildi. Hastaların gebelik haftaları (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulaması, annede tiroid hastalığı, kraniyal ultrasonografi bulgusu, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerini içeren verileri kayıt edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan hastalar demografik özellikler ve ciddi İVK açısından karşılaştırıldı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan ÇDDA bebeklerin verileri retrospektif olarak Ocak 2013 ile Aralık 2016 arasında kaydedildi. Gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, 1. ve 5. Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, maternal tiroid hastalığı, kraniyal ultrasonografi tetkik raporları ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri hastanın tıbbi kayıtlarından elde edildi. Demografik özellikler ve intraventriküler hemoraji, KH olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 581 ÇDDA bebeğin 26'sında (% 4.5) KH saptanmıştır. Gebelik haftası (27.3 ± 1.04 hafta) ve DA (978 ± 197 g), KH olan bebekler, KH olmayanlardan (GA 28.1 ± 1.2 hafta, DA 1073 ± 226 g) daha düşüktü (sırasıyla, p < 0.00, p = 0.037). KH olan (% 7.7) ve KH (% 6.5) olmayan gruplar arasında şiddetli İVH açısından anlamlı fark yoktu (p = 0.95). Ciddi İVK (evre ≥ 3) grubunda sT4 seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu (p = 0.018). Tiroid uyarıcı hormon sonuçları ciddi İVK olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (p = 0.215).

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA prematürelde KH'nin ciddi İVK riskini artırmadığı sonucuna varıldı. Bununla birlikte, ciddi İVH grubundaki düşük sT4 seviyelerinin, kritik hastalığa ve beyin hasarına karşı hipotalamik yanıtızsızlığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Çok düşük doğum ağırlığı, Konjenital hipotiroidi, Serebral İntraventriküler kanama, Tiroid fonksiyon testi

ABSTRACT

Objective: High thyroid hormone levels have been declared to increase the risk of venous thromboembolism while low levels increasing the risk of bleeding. However, the relations between congenital hypothyroidism (CH) and intraventricular hemorrhage (IVH), especially in the preterm infants, is unknown. In our study, we aimed to investigate the relation between severe intracranial hemorrhage and CH in the very low birth weight (VLBW) infants.

Material and Methods: Data of the VLBW infants admitted to the neonatal intensive care unit were retrospectively recorded between January 2013 and December 2016. Gestational age (GA), birth weight (BW), gender, 1st and 5th minute Apgar score, antenatal steroid administration, maternal thyroid disease, cranial ultrasonography findings, thyroid

stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) levels were obtained from the hospital records. Demographic characteristics and IVH were compared between the groups with and without CH.

Results:CH was detected in 26 (4.5 %) of 581 VLBW infants. Gestational age (27.3 ± 1.04 weeks) and BW (978 ± 197 g) were lower in the infants with CH than without CH (GA 28.1 ± 1.2 weeks, BW 1073 ± 226 g) ($p < 0.001$ $p = 0.037$, respectively). There was no significant difference in terms of severe IVH between the groups with CH (7.7 %) and without CH (6.5 %) ($p = 0.95$). In the severe IVH group, the level of sT4 was found to be significantly lower ($p = 0.018$). Results for TSH were similar between the groups with and without severe IVH ($p = 0.215$).

Conclusion: We suggested that CH did not increase the risk of severe IVH in VLBW preterm infants. However, lower sT4 levels in severe IVH group, which was attributed to hypothalamic unresponsiveness to the critical disease and brain damage.

Key Words: Very low birth weight, Congenital hypothyroidism, Cerebral intraventricular hemorrhage, Thyroid function test

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidizm (KH), erken ve uygun tedavi edilmediği durumda nörolojik bozukluğa neden olabilen bir hastalıktır (1,2). Konjenital hipotiroidi, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; < 1500 g) prematürelde 10 kat kadar yüksek görülebilir (3-7). İmmatür hipotalamik-hipofiz-tiroid aks, tiroid depolarının doğum sonrası tükenmesi, tiroid dışı hastalıklar ve ilaçların uygulanması, prematürelde tiroid fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir (8). Konjenital hipotiroidinin olumsuz klinik sonuçlara neden olduğu raporlanmıştır (9-12).

Birçok çalışma, tiroid hormon düzeylerindeki düşüklüğün hemostatik sistemi hipokoagülabilete ve hiperfibrinolitik duruma doğru kaydırdığını, yüksek tiroid hormon düzeylerinin ise daha fazla koagülasyona ve daha az fibrinolitik yol açtığını göstermiştir. Düşük seviyelerde tiroid hormonu bu nedenle daha yüksek kanama riskine yol açarken, yüksek seviyeler ise venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (13). Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama (İVK) oranı ve şiddeti, gebelik haftası (GH) ve doğum ağırlığı (DA) ile ters orantılıdır. Hemostaz ve otoregülasyondaki dalgalanmalar ve değişen intratorasik basınçlar İVK'ya neden olabilmektedir (14).

Literatürde prematüre bebeklerde KH ve İVK ilişkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Tiroid hormon düzeyleri ile hemostatik sistem arasındaki ilişkiyle ilgili kısıtlı çalışmalara dayanarak, çalışmamızda, ÇDDA prematüre bebeklerde KH ile ciddi İVK ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan ÇDDA prematüre hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza yerel etik kuruldan onay (karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017) alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz YYBÜ izlemi süresince, her hastanın tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce kaybedilen, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal tiroid fonksiyon testleri (TFT) tekrarlandı. İkinci alınan

kan örneğinde TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek tiroid hormon ($10-15 \mu\text{g/kg/g}$ levotiroksin) tedavisi başlandı. İkinci örnekte TFT normal olan hastalar normal tiroid fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Yüksek TSH; > 20 uIU/L ve düşük sT4; < 0.7 ng/dl olarak tanımlandı. Konjenital hipotiroidi ise TSH > 20 uIU/L ile sT4 < 0.7 ng/dl konsantrasyonu olarak tanımlandı (15,16). Konjenital hipotiroidizm grubuna tedavi sonrası normal TFT sürdüreceği şekilde düzenli aralıklarla TFT tekrarlanarak ilaç dozu ayarlandı.

Konjenital hipotiroidizm tanısı alıp, tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografisi (USG) yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı: İlk ve kontrol TFT'de hipotiroidi olup (geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olanlar hariç) kalıcı KH için tiroid hormon tedavisi başlananlar KH grubu olan ve tiroid hormon tedavisi almayan hastalar (kontrol TFT'si normal olan tüm hastalar; geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi dahil olmak üzere) KH olmayan olarak değerlendirildi.

Tiroid fonksiyon testlerinin belirlenmesi

Tiroid fonksiyon testleri, sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek için elektrokemilüminesans immünoassay yöntemini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Kullanılan örnekler serum veya plazmadan alındı. Fonksiyonel duyarlılığı $0.014 \mu\text{IU} / \text{mL}$ ve bulma limiti $0.005 \text{ uIU} / \text{mL}$. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla $15.4 \text{ pmol} / \text{L}$ ve $55.3 \text{ pmol} / \text{L}$ konsantrasyonlarında $\% 1.97$ ve $\% 2.98$ 'di. Tiroid stimulan hormon için VK' lar sırasıyla $3.4 \mu\text{IU} / \text{mL}$ ve $13.6 \mu\text{IU} / \text{mL}$ konsantrasyonlarda $\% 2.64$ ve $\% 2.42$ 'di.

İntraventriküler kanamanın değerlendirilmesi ve evrelemesi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan her prematüre hastaya radyoloji uzmanı tarafından postnatal 1. ve 7. günde transfontanel USG yapıldı. Transfontanel USG bulguları Papile sınıflandırmasına göre İVK evresi değerlendirildi (17). İntraventriküler kanama grubuna Evre 3 ve 4 İVK'sı olan hastalar alındı. İntraventriküler kanama olmayan gruba İVK olmayan ve Evre 1 ya da 2 İVK olan hastalar dahil edildi.

Demografik ve laboratuvar özellikleri

GH, DA, cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid

uygulaması, annede tiroid hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi), İVK evresi ile sT4 ve TSH düzeyleri kaydedildi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan (KH grubu) ve olmayan (KH olmayan grup) hastalar demografik özellikler ve İVK açısından karşılaştırıldı.

İstatistik analiz

Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktararak kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket programı 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 \pm standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı.

BULGULAR

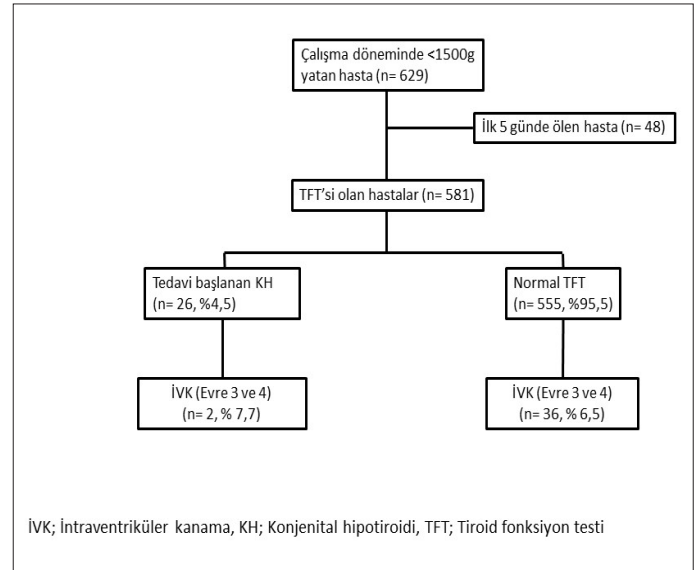
Çalışma sürecinde 629 ÇDDA hasta kaydı olup 5 günden önce kaybedilen 48 hastanın TFT verisine ulaşılamadı. Beş günden fazla yaşayan 581 ÇDDA hasta (GH: 27.5 ± 1.3 hafta, DA: 1043 ± 218 g) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 581 hastanın 26'sı (%4.5) KH tanısı aldı. Kırk yedi hasta (%8) geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olup bu hastaların kontrol TFT sonuçları normal olarak bulundu. Geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olan hastalar ile birlikte 555 hastanın kontrol TFT değerleri normaldi. Tüm KH olan hastaların tiroid USG normal olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ciddi İVK oranı %6.5 (38/581) olarak bulundu. Konjenital hipotiroidi grubunda ciddi İVK oranı %7.7 iken, KH olmayan grupta ciddi İVK oranı %6.5 olarak tespit edildi (Şekil 1). Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında ciddi İVK açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.95$). 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 bebek oranı (%73) KH olmayan gruba (%49) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.017$). Diğer demografik özellikler açısından gruplar arasında sonuçlar benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo I). Ciddi İVK grubunda TSH düzeyi (3.56 ± 2.32 uIU/L), ciddi İVK olmayan gruptaki TSH düzeyi (3.49 ± 2.81 uIU/L) ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulundu ($p=0.215$). Ciddi İVK grubunda sT4 (0.92 ± 0.31 ng/dl) düzeyi, ciddi İVK olmayan gruptaki sT4 düzeyine (1.0 ± 0.33 ng/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.018$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın birincil amacı olan KH olan ve olmayan ÇDDA bebek grupları arasında, ciddi İVK açısından fark bulunmadı. Ancak, ciddi İVK grubunda İVK olmayan hastalara göre sT4 düzeyi düşük bulundu. Ayrıca, ÇDDA hastalarda KH grubunda GH ve DA daha düşük, kız cinsiyet oranı daha yüksek bulundu.



Şekil 1: Verilerin Akış Şeması (Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan hastalarda konjenital hipotiroidi ve intraventricüler kanama.)

Tablo I: Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan grupların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	KH grubu (n=26)	KH olmayan grup (n=555)	p
Gebelik haftası, hafta ^a	27.3 \pm 1.04	28.1 \pm 1.2	<0.001*
Doğum ağırlığı, g ^a	978 \pm 197	1073 \pm 226	0.037*
Kız cinsiyet, †	19 (73)	264 (49)	0.017*
1. dakika Apgar skoru ^b	5 (2-6)	5 (1-8)	0.177
5. dakika Apgar skoru ^b	7 (3-8)	8 (2-10)	0.284
Antenatal steroid tedavisi, †	15 (57.6)	384 (69.1)	0.843
Annede tiroid hastalığı, †	1 (3.8)	17 (3)	0.642
İVK (Evre 3 ve 4), †	2 (7.7)	36 (6.5)	0.955

* $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a Ortalama \pm SD, ^b Ortanca (minimum-maksimum), † n(%)

*İVK: İntraventricüler kanama, KH: Konjenital hipotiroidi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, SD: Standart deviasyon.

Sonuçlarımız, KH sıklığının düşük GH ile DA ve kız cinsiyette daha yüksek oranda görüldüğü bilgisini desteklemektedir (16,18). Tiroid hastalığı olan anne bebeklerinde olumsuz neonatal sonuçlar olduğu bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda annede tiroid hastalığı öyküsü olmasının, KH açısından risk oluşturmadığı bulunmuştur. Antenatal steroid uygulanmasının TSH ve sT4 düzeylerini değiştirdiği rapor edilmiştir (2). Çalışmamızda olduğu gibi antenatal steroidlerin tiroid hormon düzeylerini etkilemediğini gösteren veriler de mevcuttur (21,22).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda, tiroid hormon düzeylerinin kritik hastalıklarda azaldığı belirtilmiştir (9-11,23-27). Ayrıca tiroid hormon düzeyi düşüklüğünün kanama riskine yol açtığı ve yüksek seviyelerinin ise venöz tromboemboli riskini artırdığı bildirilmiştir. Tiroid hormonlarının hemostatik sistem ve klinik bulgular üzerine etkileri açısından literatürde fazla çalışma yoktur (13).

Araştırmalarda daha çok, KH olan yenidoğanlarda olumsuz nörogelişimsel sonuçlar vurgulanmıştır (2,8,28). Ciddi İVK için en önemli risk faktörlerinin düşük GH ve DA olduğu bilinmektedir (14). Ayrıca, prematüreliliğin KH riskini artırdığı bilinmektedir. İmmatür hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı, postnatal tiroid depolarının tükenmesi, tiroid hormon disfonksiyonu ve ilaçlara bağlı olabilir (8). Ancak, KH ve İVK birbiriyle ilişkisi halen bilinmemektedir.

Erişkin çalışmalarında tiroid fonksiyonlarının hemostatik sistem üzerine etkisi olduğu rapor edildiğinden, çalışmamızda KH ve ciddi İVK ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, KH ile ciddi İVK ilişkili bulunmamıştır. KH olan hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Yine İVK gelişiminde en belirgin risk faktörleri olan düşük GH ve düşük DA'da İVK gelişiminde rol oynamış olması olabilir.

Düşük sT4 düzeyi, hasta prematürelere görülebilen bir durumdur. Çalışmamız sonuçlarına göre, İVK olan grupta sT4 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Literatürde benzer şekilde sT4 düşüklüğü ve İVK olan prematürelere bildirilmiş olup, bunun beyin hasarına ikincil hipotalamik yanıtızsızlığa, tiroid bağlayan globülinin azalmasına ve hastalık şiddeti arttıkça metabolik hızı düşürmek amaçlı olabileceği belirtilmiştir (29,30). Ciddi İVK olan prematürelere sT4 düzeyi düşük olsa da, prematürelere profilaktik tiroid hormon takviyesinin, morbiditeleri değiştirmedeği raporlanmıştır (5).

Konjenital hipotiroidinin nörogelişimsel olumsuz sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Erişkin ve çocuklarda kritik hastalık sırasında tiroid hormonlarının azaldığı gösterilmiştir. Az sayıda çalışmada İVK olanlarda düşük tiroid hormon düzeyleri saptanmıştır. Bu bilgilere ek olarak, tiroid hormonlarının hemostatik sistem üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ÇDDA prematürelere KH ile ciddi İVK arasında ilişki bulunmamıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde KH ve tiroid hormon düzeyleri ile İVK ilişkisinin araştırıldığı, ileriye yönelik kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Belcari F, Placidi G, Guzzetta A, Tonacchera M, Ciampi M, Bartoli A, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the first days of life and perinatal factors associated with sub-optimal neuromotor outcome in preterm infants. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e308-13.
2. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2015;58:224-9.
3. 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.
4. 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;54:381-4.
5. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005948.
6. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9:71-8.
7. 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. *PediatrNeonatal* 2018;59:3-14.
8. Vigone MC, Caiulo S, DiFrenna 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.
9. 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;26:2926-34.
10. 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;58:481-7.
11. 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.
12. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr* 2009;76:1217-21.

13. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J ThrombHaemost* 2018;16:634-645.
14. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:690-717.
15. Guy VV, Johnny D. Pediatric endocrinology. In: Sperling MA, editor. *Disorders of the thyroid in the newborn and infant*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders P, 2014:186-208.
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, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatric* 2006;117:2290-303.
17. 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 1.500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
18. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42:155-65.
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. Hatipoglu N, Büyükkayhan D, Kurtoglu S. Yenidogan Dönemi Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:63-82.
21. Kantor MJ, Leef KH, Bartoszesky 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.
22. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoszesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:651-6.
23. 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.
24. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr* 2009;76:1217-21.
25. 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.
26. Taşçı Hİ, Erikoğlu M, Toy H, Karabrahimoğlu A. Course of sepsis in rats with thyroid dysfunction. *Turk J Surg* 2017;33:175-9.
27. 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.
28. 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.
29. Paul DA, Leef KH, Voss B, Stefano JL, Bartoszesky L. Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid* 2001;11:871-5.
30. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoszesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;101:903-7.