



# Prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidi ve nekrotizan enterokolit ilişkisi

Congenital hypothyroidism and necrotizing enterocolitis in infants born prematurely

© Burak CERAN, © Ufuk ÇAKIR, © Ali Ulaş TUĞCU, © Cüneyt TAYMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara

**ÖZET • Giriş ve Amaç:** Hipotiroidinin gastrointestinal sistem üzerine olumsuz etkisi vardır. Konjenital hipotiroidinin nekrotizan enterokolit ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) prematürelere konjenital hipotiroidi ve nekrotizan enterokolit ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza < 1500 g doğan prematüre bebekler retrospektif olarak dahil edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar nekrotizan enterokolit gelişimi, demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca nekrotizan enterokolit olan ve olmayan gruplar tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 26 konjenital hipotiroidi olan ve 600 konjenital hipotiroidi olmayan toplam 626 prematüre bebek (gestasyon haftası  $28.1 \pm 1.2$  hafta, doğum ağırlığı  $1056 \pm 228$  g) dahil edildi. Altı yüz yirmi altı bebekte nekrotizan enterokolit (evre  $\geq 2$ ) sıklığı %2.5 ( $n = 16$ ) olarak tespit edildi. Konjenital hipotiroidi olan grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığı ( $27.2 \pm 0.9$  hafta ve  $1007 \pm 208$  g) konjenital hipotiroidi olmayan gruba ( $28.1 \pm 1.2$  hafta ve  $1075 \pm 221$  g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.035$ ). Nekrotizan enterokolit gelişim sıklığı konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (sırasıyla, %3.8, %2.5,  $p = 0.415$ ). Diğer demografik ve klinik özellikler açısından gruplar arasında sonuçlar benzer saptandı ( $p > 0.05$ ). Nekrotizan enterokolit olan ve olmayan gruplarda serbest tiroksin düzeyleri (sırasıyla:  $1.08 \pm 0.35$  ng/dl ve  $1.15 \pm 0.26$  ng/dl) ve tiroid stimulan hormon düzeyleri (sırasıyla:  $3.9 \pm 2.8$  uIU/L ve  $5.6 \pm 4.5$  uIU/L) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla,  $p = 0.326$ ,  $p = 0.061$ ). **Sonuç:** Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere konjenital hipotiroidi ile nekrotizan enterokolit gelişimi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre bebekler, konjenital hipotiroidi, çok düşük doğum ağırlığı, nekrotizan enterokolit

**ABSTRACT • Background and Aims:** Hypothyroidism negatively impacts the gastrointestinal system. Moreover, the effect of congenital hypothyroidism on necrotizing enterocolitis is unknown. This study aimed to determine the effect of congenital hypothyroidism on necrotizing enterocolitis in infants who were born prematurely and had very low birthweight (< 1500 g). **Materials and Methods:** This retrospective study included infants who were born prematurely and weighed < 1500 g. In addition to the demographic and clinical characteristics of the patients, the prevalence values of necrotizing enterocolitis between the congenital hypothyroidism and non-congenital hypothyroidism groups were compared. Results of the thyroid function tests were also compared between these groups. **Results:** A total of 626 premature infants (gestational age,  $28.1 \pm 1.2$  weeks; birthweight,  $1056 \pm 228$  g), including 26 with congenital hypothyroidism and 600 without congenital hypothyroidism, were enrolled in the study. The frequency of necrotizing enterocolitis (stage  $\geq 2$ ) was 2.5% ( $n = 16$ ) among 626 infants. The gestational age and birthweight ( $27.2 \pm 0.9$  weeks and  $1007 \pm 208$  g, respectively) of the congenital hypothyroidism group were significantly lower than those in the non-congenital hypothyroidism group ( $28.1 \pm 1.2$  weeks and  $1075 \pm 221$  g, respectively) ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.035$ , respectively). The incidence of necrotizing enterocolitis was comparable between the congenital hypothyroidism and non-congenital hypothyroidism groups (3.8% and 2.5%, respectively,  $p = 0.415$ ). Other demographic and clinical characteristics were also comparable ( $p > 0.05$ ). In groups with and without necrotizing enterocolitis, no significant difference was detected on the levels of ft4 ( $1.08 \pm 0.35$  ng/dL and  $1.15 \pm 0.26$  ng/dL, respectively) and thyroid-stimulating hormone ( $3.9 \pm 2.8$  uIU/L and  $5.6 \pm 4.5$  uIU/L;  $p = 0.326$  and  $p = 0.061$ , respectively). **Conclusions:** Our study did not find a relationship between congenital hypothyroidism and necrotizing enterocolitis development in infants who were born prematurely and had a very low birthweight.

**Key Words:** Premature infants, congenital hypothyroidism, very low birthweight, necrotizing enterocolitis

## GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, < 1500 g) prematüre bebekler başta olmak üzere yenidoğan bebeklerin

en önemli gastrointestinal (Gİ) problemidir. Yaklaşık sıklığı %3-15 arasında olup tedaviye rağmen %15-30 oranında mortaliteye neden olabilmekte-

dir. NEK patogenezi birçok faktörle ilişkili olup tam olarak anlaşılammamıştır. Ana risk faktörü olan prematüriteye bağlı intestinal immatüriteye ek olarak, formula ile beslenme, konjenital kalp hastalığı, hipoksi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, kromozomal anomali, hipotansiyon, inotrop desteği, anemi, transfüzyon, gastroşizis, doğum asfiksisi, patent duktus arteriozus, sepsis, solunum sıkıntısı, polisitemi, hipoksik iskemik ensefalopati, kor-yoamniyonit, kan değişimi ve idiyopatik nedenler patogeneizde suçlanmaktadır. Prematürelere tiroid hormonlarının Gİ sisteme etkisi ve NEK ilişkisi konusunda bilgi yetersizdir (1).

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid hormon (TH) düzeylerinde eksiklik olarak tanımlanan, yenidoğanlarda ve özellikle de prematüre bebeklerde en sık görülen endokrin problemdir. Yenidoğan dönemindeki klinik belirtiler; aktivite azlığı, uykuya meyil, beslenme zorluğu, kabızlık ve uzamış sarılık şeklinde olabilir. Fizik muayenede kaba, miksödematöz yüz görünümü, kalın sesle ağlama, geniş ön fontanel, dil büyüklüğü, karında bombelik, göbek fıtığı ve hipotoni tespit edilebilir. Tanısı geciken ağır KH'li bebekler ilerleyen dönemlerde zeka geriliği, psikiyatrik bozukluklar, spastisite, yürüme ve koordinasyon bozuklukları açısından risklidirler (2,3). Hipotiroidizmin Gİ sistem motilite ve sindirim fonksiyonlarında bozukluklara neden olduğu erişkin çalışmalarında bildirilmiştir (4). Hipotiroidizme bağlı olarak bağırsak villusları kısalmır ve bağırsak duvarı (kas tabakası) kalınlaşma eğilimindedir, sonrasında bağırsak tonusu artar ve bağırsak motilitesi yavaşlar (5). Ayrıca, TH eksikliğine bağlı barsak periferik nöropatisi gelişir ve barsak motilitesinde azalmaya neden olur. Barsak motilitesinde meydana gelen azalma sonucunda barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve karın distansiyonu gelişebilir (6). Gastrointestinal matürasyonunu tamamlamış erişkin hastalarda TH'de azalma ile ciddi Gİ cerrahi sorunlar ve hayat ka-

litesinde azalma ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, Gİ sistemin motilite sorunlarında TH bozuklukları sıklıkla klinisyenler tarafından değerlendirme gereği duyulmaktadır (4,5). Barsak gelişimini tamamlamadan doğan prematüre bebeklerde ise TH'nin Gİ üzerine olan etkisi konusu belirsizdir.

Hipotiroidizmin Gİ sisteme olan etkisi göz önüne alındığında muhtemel bir KH ve NEK ilişkisi söz konusu olabileceği düşünülmüştür. Prematürelere KH ve NEK arasındaki ilişki konusunda yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda ÇDDA prematüre bebeklerde KH ve NEK ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Çalışmamıza yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) Mayıs 2018 - Kasım 2020 tarihleri arasında yatarak izlenen ÇDDA'lı prematüre bebekler dahil edildi. Çalışma öncesinde T. C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar No: 160/2017) alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi verileri dosya taraması ile retrospektif olarak kayıt altına alındı.

### Çalışma Protokolü

Maternal risk faktörleri ve annenin demografik özellikleri (gebelik haftası, anne yaşı, gebelik sayısı, ek hastalık ve doğum şekli) kaydedildi, doğumdan 24 saat önce betametazon alan annelerin bebekleri 'antenatal steroid uygulandı' olarak kabul edildi, gebelik haftası (GH) son adet tarihine göre tanımlandı, doğum ağırlığı (DA), 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum sırasında agresif resüsitasyon ihtiyacı olup olmadığı, klinik veya kültür pozitif sepsis durumu, gebelik yaşına göre küçük bebekler olarak tanımlandı ve dosya verileri üzerinden kayıt altına alındı. Klinik veya kültür poziti-

tif sepsis tanımlaması uluslararası tanımlamalara uygun şekilde tanımlandı (7). Gebelik yaşına göre küçük bebekler ise, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı < 10 persentil doğan bebekler olarak kabul gören uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı (8).

Çalışmaya dahil edilen ÇDDA'lı prematüre bebeklerin YYBÜ izlemi sürecinde, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri ünite protokolü gereği postnatal 5-7. günler içinde bakıldı. Bu süreden önce kaybedilen hastalar ve Gİ sistem anomalisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Serum TSH düzeyi > 20 uIU/L ile serum sT4 düzeyi < 0.7 ng/dl olması durumunda uluslararası kılavuzlara göre hasta KH olarak tanımlandı (2,9). Konjenital hipotiroidi tespit edilen hastalara L-tiroksin tedavisi 6 ile 15 mikrogram/kg/gün doz aralığında olacak şekilde başlandı. Tedavi sonrası serum sT4 ve TSH düzeyleri haftalık olarak değerlendirildi. Serum TSH düzeyi 1.7 - 5 uIU/L arası ve serum sT4 düzeyi 1 - 1.6 ng/dl arasında normal serum düzeyleri olacak şekilde tedaviler düzenlendi.

Hastalar KH olup medikal tedavi başlanan ve KH olmayan grup olarak iki gruba ayrıldı.

### Serum sT4 ve TSH Düzeylerinin Ölçümü

Serum örneklerinden sT4 ve TSH düzeylerinin tespiti Roche e601 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Testlerin fonksiyonel duyarlılığı 0.014 µIU/mL ve tespit etme limiti 0.005 uIU/ml idi. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15.4 pmol/L ve 55.3 pmol/L konsantrasyonlarında %1.97 ve %2.98'di. TSH için VK'lar sırasıyla 3.4 µIU/mL ve 136 µIU/mL konsantrasyonlarda %2.64 ve %2.42'di.

### Nekrotizan Enterokolit Evrelemesi

NEK evrelemesi için Bell sınıflandırması kullanıldı (Tablo 1) (10). Bu sınıflamaya göre evre ≥ 2 NEK olan hastalar NEK olarak tanımlandı.

**Tablo 1** Bell Sınıflandırması

<b>Evre I – Şüpheli NEK</b>	
Evre IA	Hafif nonspesifik apne, bradikardi, letarji, hipotermi gibi sistemik bulgular Hafif gastrik retansiyon, abdominal distansiyon gibi intestinal bulgular Radyolojik bulgu yok
Evre IB	Evre IA bulguları ve kanlı gayta
<b>Evre II – Kanıtlanmış NEK</b>	
Evre IIA	Evre IA bulguları ve barsak seslerinde azalma ve abdominal hassasiyet Radyolojik olarak ileus, pnömotozis intestinalis
Evre II B	Evre IIA bulguları, hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni Abdominal hassasiyet, eritem gibi ciltte renk değişikliği veya sağ alt kadranda kitle Radyolojik olarak portal venöz gaz veya asit
<b>Evre III – İleri NEK</b>	
Evre IIIA	Evre IIB bulguları, ağır apne, hipotansiyon, bradikardi, solunum yetmezliği, ağır metabolik asidoz, koagülopati, nötropeni, anüri Karın muayenesinde belirgin distansiyon ve peritonit bulguları Radyolojik olarak ciddi asit bulguları
Evre IIIB	Klinik olarak ağır hasta, radyolojik olarak abdominal serbest hava

NEK: Nekrotizan enterokolit.

KH olan ve olmayan gruplar; demografik özellikler, tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçları ve NEK açısından karşılaştırıldı. Ayrıca NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Dosya verileri bilgisayar ortamında sayısallaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 İstatistiksel Paket programı kullanılarak yapıldı. Tespit edilen değerlerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenler için  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi uygulandı. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum), ortalama  $\pm$  standart sapma ve sıklık olarak verildi.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Belirlenen çalışma tarihleri arasında verilerine

ulaşıl原因 ÇDDA 681 prematüre hastadan TFT çalışılmayan, 5 - 7. günlerden önce kaybedilen 51 hasta ve konjenital anomalisi olan 4 hasta çalışmadan dışlandı. 5 - 7 günden fazla yaşayan ve konjenital anomalisi olmayan 626 ÇDDA bebek (GH:  $28.1 \pm 1.2$  hafta, DA:  $1056 \pm 228$  g) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 626 hastanın 26'sı (%4.1) KH olup KH grubuna; 600 hasta (%95.9) ise KH olmayan gruba dahil edildi. Çalışma hastalarının içerisinde evre  $\geq 2$  NEK 16 (%2.5) hastada tespit edildi.

KH grubunda GH ve DA, KH olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla,  $p < 0.001$  ve  $p = 0.035$ ). Cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid tedavisi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, sepsis ve NEK sıklığı gruplar arasında benzer idi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). NEK olan ve olmayan gruplar arasında sT4 (sırasıyla:  $1.08 \pm 0.35$  ng/dl ve  $1.15 \pm 0.26$  ng/dl) ve TSH düzeyleri (sırasıyla:  $3.9 \pm 2.8$  uIU/L ve  $5.6 \pm 4.5$  uIU/L) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla,  $p = 0.326$ ,  $p = 0.061$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2** Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan hastalarda özellikler

Demografik Özellikler ve Tiroid Fonksiyon Test Sonuçları	Konjenital Hipotiroidi Olan (n = 26)	Konjenital Hipotiroidi Olmayan (n = 600)	p
Gebelik haftası, hafta <sup>a</sup>	$27.2 \pm 0.9$	$28.1 \pm 1.2$	$< 0.001^*$
Doğum ağırlığı, g <sup>a</sup>	$1007 \pm 208$	$1075 \pm 221$	$0.035^*$
Erkek cinsiyet, <sup>b</sup>	11 (42.3)	307 (51.1)	0.058
1. dakika Apgar skoru, <sup>c</sup>	5 (2 - 6)	5 (1 - 7)	0.128
5. dakika Apgar skoru, <sup>c</sup>	7 (3 - 8)	8 (2 - 9)	0.195
Antenatal steroid tedavisi, <sup>b</sup>	16 (61.5)	411 (68.5)	0.806
Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, <sup>b</sup>	2 (7.6)	58 (9.6)	0.158
Sepsis, <sup>b</sup>	8 (30.7)	141 (23.5)	0.118
NEK ( $\geq$ evre 2), <sup>b</sup>	1 (3.8)	15 (2.5)	0.415

<sup>a</sup>ortalama  $\pm$  standart sapma, <sup>b</sup>n (%), <sup>c</sup>ortanca (minimum-maksimum).

\* $P < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

NEK: Nekrotizan enterokolit.

**Tablo 3** Nekrotizan enterokolit olan ve olmayan hastalarda tiroid fonksiyon testleri

	NEK Olan (n = 16)	NEK Olmayan (n = 610)	p
sT4, ng/dl <sup>a</sup>	1.08 ± 0.35	1.15 ± 0.26	0.326
TSH, uIU/L <sup>a</sup>	3.9 ± 2.8	5.6 ± 4.5	0.061

<sup>a</sup>ortalama ± standart sapma

\*P &lt; 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

NEK: Nekrotizan enterokolit, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon.

## TARTIŞMA

Hipotiroidinin Gİ sisteme olan olumsuz etkisi bilinmektedir. Ancak Gİ sistemi immatür olan prematürelerde TH'larının Gİ sistem üzerine olan etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda, KH olan ve olmayan gruplar arasında NEK sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca NEK olan ve olmayan hastalarda sT4 ve TSH düzeyleri benzer bulundu.

TH'ları, merkezi sinir sisteminin normal büyümesi ve olgunlaşması için gereklidir. Konjenital hipotiroidizm, anormal nörogelişim ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Nörogelişimsel sorunun en ciddi şekli kretinizm olup, ciddi zekâ geriliği, sağrlık, spastik dipleji ve şaşılığa neden olabilir. Prematüre bebeklerde hem KH sıklığında artış hem de prematüritenin getirdiği nörogelişimsel sorunlar ciddi nörolojik sekellere neden olabilir. TH'larının sadece nörolojik gelişim üzerinde değil, somatik büyüme, solunum ve kardiyovasküler sistemler üzerinde de etkileri vardır. Ancak proflaktik TH verilmesinin respiratuvar distres sendromuna etkisi olmayıp, nörogelişim üzerine etkisi bilinmektedir (11,12).

TH'larının Gİ sistem üzerine de etkileri vardır. Hipotiroidizmde en sık görülen Gİ semptomlar kabızlık ve anoreksidir. Hipertiroidizmde ishal ve iştah artışı sıklıkla görülür. TH'larının mide boşalma süresi ve Gİ geçiş süresi üzerindeki etkileri tartışmalıdır (13). Ayrıca hipotiroidizm, bağırsak villuslarında kısalma, bağırsak duvarında (kas

tabakası) kalınlaşma, bağırsak tonusunda artış ve bağırsak motilitesinde azalmaya neden olabilir (14). Prematürelerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan NEK'in patogenezinde suçlanan bazı faktörler vardır. Bunlar immatür barsak motilitesi, bağırsak geçiş süresinde uzama, transmural bağırsak inflamasyonu ve bunlara bağlı intestinal bakteriyel penetrasyon ve invazyondur (1,15,16). TH'larının Gİ sistem üzerine etkisi düşünüldüğünde KH, NEK üzerine potansiyel bir olumsuz etkiye sahip olabilir.

Bu amaçla planladığımız çalışmamızda KH olan ve olmayan gruplar arasında NEK sıklığı açısından fark tespit edilmemiştir. Ayrıca NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri benzer bulunmuştur. KH'nin NEK üzerine etkisi konusunda halen yeterli veri yoktur. Bir hayvan çalışmasında TH'larının üst Gİ sistemde motiliteyi hızlandırdığı ve geçiş süresini kısalttığı gösterilmiştir (13). Amer ve ark. term doğup indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi edilen bir hastada T4 düzeyinin düşük ve TSH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuştur. KH tanısı alan bu hastada, ek olarak NEK semptomları da tespit edilmiştir. L-tiroksin tedavisi başlanıp normal serum T4 ve TSH düzeyleri elde edilince NEK semptomlarının gerilediği belirtilmiştir (17). Hipotiroidiye bağlı NEK semptomları oluştuğunda hipotiroidi tedavisi ile NEK semptomları azalabilir ancak TH vermek NEK oluşumunu engellemeyebilir (17). Dolayısıyla KH'de, NEK klinik bir sonuç olabilir (11,17). Bununla birlikte, Karp ve ark. deneysel hayvan çalışmasında



tiroksin enjeksiyonunun NEK üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (18). Yine Noel ve ark. 43 ileri evre NEK'li hastaları inceledikleri retrospektif bir çalışmada 3 vakada KH saptamışlar ve tiroid ile ilgili fonksiyonel problemlerin NEK olasılığını artırdığını belirtmişlerdir (19).

Doğum haftası > 36 olan ve 14 NEK hastası yenidoğan vaka serisinde ise 2 hastada hipotiroidi tespit edildiği rapor edilmiş ve bu iki vakada tiroid agenezisi tespit edildiği belirtilmiştir. Terme yakın olan bu hasta grubunda KH'nin NEK açısından potansiyel risk oluşturduğu sonucu çıkarılmıştır (6). Doğum haftası 24 - 40 hafta arası olan 43 bebeği inceleyen çalışmada ise KH olan grupta NEK sıklığında artış tespit edilmiştir (19). Bizim KH hastalarımızda ise tiroid dokuları görüntüleme yöntemi ile doğrulanmıştır. Hastalarımızdaki KH nedeni prematürelde sıklıkla görülen prematürenin geçici hipotiroksinemisine bağlı olabilir (2). Literatürde term ve terme yakın bebeklerdeki KH ve NEK ilişkisini araştıran çalışmalarda bir ilişki saptansa da, özellikle Gİ sistemi daha immatür olan hasta popülasyonumuzda KH ve NEK ilişkisinin değerlendirilmesi oldukça zorlaşmaktadır.

Prematürel NEK tanısını en sık 14 - 21 gün aralığında almaktadır (1). KH genellikle ilk 7 - 10 günde içerisinde tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Dolayısıyla hipotiroidi kliniği oluşmadan ve belki de NEK'e neden olmadan KH tedavi edilmektedir (2). Sonuçta prematürelde NEK, KH'den bağımsız birincil olarak prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı gelişmektedir. KH olan hastalarımız erken tanı alıp, L-tiroksin tedavisi NEK gelişmeden önce başladığı için KH'nin, NEK açısından risk teşkil etmediği sonucuna varmış olabiliriz. Bu yüzden, tanı konulmamış KH vakaları NEK açısından riskli olabilir (17). Klinik uygulamada KH vakalarını tedavisiz bırakmak söz konusu olamayacağından KH ve NEK ilişkisini hayvan çalışmalarıyla ya da geç tanı alan KH vakalarında

NEK gelişimini inceleyerek araştırmak mümkün olabilir.

Çalışma hastalarımızdan KH grubunda 1 hasta NEK tanısı almıştır. Hastamız KH tanısını 7. günde aldıktan sonra tedavi başlanmıştır. İzlemede serum TH düzeyleri normal düzeylerde iken hasta 16. günde evre 2 NEK tanısı almıştır. Postnatal 23. günde NEK kliniği düzelmiştir. NEK kliniği sırasında TH düzeylerinin kontrolünde normal aralıkta oldukları tespit edilmiştir. Bu vakamız ileri evre NEK olan evre 3'e ilerlememiş ve komplikasyon gözlemlenmemiştir. Bu seyir evre 2 NEK'in doğal seyrine uymaktadır ve KH olması kliniğini kötüleştirmediğini göstermiştir. Yalnız sadece bir KH olup NEK olan vaka üzerinden NEK ve KH ilişkisini değerlendirmek uygun değildir. Literatürde KH olup NEK olan vakalar incelendiğinde bu hastaların NEK kliniklerinin olağandışı seyirlerinin olmadığı ve ciddi Gİ komplikasyonlarla seyretmediği görülmektedir (6,19). Bu sonuçlara göre, TH düzeyleri NEK sürecinde normal aralıkta olduğu için NEK komplikasyonlarında bir ilerleme söz konusu olmayabilir. Konjenital hipotiroidi olup NEK olan hastaların sayıca fazla olduğu vakaların değerlendirildiği çalışmalar NEK ve KH ilişkisi konusunda daha anlamlı bilgiler verebilir.

Ayrıca sonuçlarımızda NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Kuint ve ark.  $\leq 34$  GH olan 34 prematüre bebekte sonuçlarımıza benzer şekilde T4 düzeyini NEK grubunda daha düşük tespit etse de bu düşüklük kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20). Düşük T4 düzeyleri prematürelde bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi ve NEK gibi birleşik morbiditeleri arttırabilmektedir (21). Williams ve ark.'nın 23 - 34 hafta arasında doğan 780 bebeği içeren çalışmasında düşük T4 düzeylerinin NEK ile negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamızda bu ilişkinin gösteri-

lememesinin nedeni hasta sayımızın daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, konjenital hipotiroidi ve NEK hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Dolayısıyla sonuçlarımız genelleştirilemez.

Ayrıca TFT'yi etkileyebilecek cilt üzerine iyot kullanımını konusunda verilere sahip değildik.

Prematürelerin immatür bağırsak sistemi, TH'larının GI sistem üzerine etkisi ve diğer term yenidoğanlara oranla prematürelde KH sıklığında artış olduğu düşünülürse KH ve NEK ilişkisi muh-

temeldir. Ancak sonuçlarımızda KH ile NEK ilişkisi gösterilememiştir. NEK olan hasta sayımızın düşük olması nedeniyle hipotezimizin doğruluğunu ispat etmek için daha geniş vaka serisini içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul:** T. C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar No: 160/2017) alındı.

**Çıkar Çatışması ve Finans:** Yazarların çalışmayla ilgili herhangi bir mali ya da çıkar çatışması yoktur. Çalışmayı destekleyen organizasyon ve herhangi bir finansal ilişki yoktur.

## KAYNAKLAR

- Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği. Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi. 2021;1:48.
- Kurtoğlu K, Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, Demir K, Evliyaoglu O, Koç E. Türk Neonatoloji Derneği. Gebelikte tiroid hastalıklarının yenidoğana etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım. 2020;1-10.
- Köse Cetinkaya A, Kahvecioğlu D. Nucleated red blood cell levels in the diagnosis of patients with indirect hyperbilirubinemia. Minerva Pediatr 2021;Apr 15. Epub ahead of print.
- Yaylali O, Kirac S, Yılmaz M, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? Gastroenterol Res Pract 2009;2009:529802.
- Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. Sci Rep 2021;11:9975.
- Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. J Perinatol 2004;24:494-9.
- Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Pediatr Crit Care Med 2014;15:523-8.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793-800.
- 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. Pediatrics 2006;117:2290-303.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1-7.
- Korkmaz L, Akın MA, Güneş T, et al. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-thyroxine treatment in a preterm newborn. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2014;6:177-9.
- Çakır U, Tayman C. The effect of thyroid functions on osteopenia of prematurity in preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab 2019;32:65-70.
- Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. Sci Rep 2021;11:9975.
- Tenore A, Fasano A, Gasparini N, et al. Thyroxine effect on intestinal Cl-/HCO3- exchange in hypo- and hyperthyroid rats. J Endocrinol 1996;151:431-7.
- Tayman C, Çakır U. Do different blood groups affect the development of necrotizing enterocolitis? Med J SDU 2019;26:382-8.
- Çakır U, Tayman C, Yarci E, et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: endocan and interleukin-33. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:2333-41.
- Amer T, David R, Oberfield SE. Necrotizing enterocolitis and hypothyroidism in a newborn infant: treatment with intravenous L-thyroxine. Am J Perinatol 1994;11:30-2.
- Karp WB, Robertson AF, Kanto WP Jr. The effect of hydrocortisone, thyroxine, and phenobarbital on diamine oxidase activity in newborn rat intestine. Pediatr Res 1987;21:368-70.
- Noel Y, Zak Y, Yurman S, Feldman M. Neonatal hypothyroidism, necrotizing enterocolitis. Do they appear together? Early Human Development 2008;84:121-2.

20. Kuint J, Sack J, Maayan-Metzger A. Early blood thyroxine concentration and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:304-7.
21. Yoon SA, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Incidence and severity of transient hypothyroxinaemia of prematurity associated with survival without composite morbidities in extremely low birth weight infants. *Sci Rep* 2019;9:9628.
22. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-63.