

Prematürelerde Konjenital Hipotiroidi ile Neonatal Sepsis İlişkisi

The Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Neonatal Sepsis in Premature Infants

Mehmet BÜYÜKTİRYAKI[®], Ufuk ÇAKIR[®], Cüneyt TAYMAN[®], Erbu YARCI[®]

SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

ÖZ

Amaç: Tiroid hormonlarının, özellikle düşük total triiyodotirozin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinin çocuklarda ve yeni doğanlarda bakteriyel sepsisin öngörücüsü olduğunu ileri sürülmüştür. Yalnız, hipotiroidi olan hastalarda sepsis sıklığı ve üreyen etkenlerin arasındaki ilişki özellikle prematürelerde bilinmemektedir. Çalışmamızda, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidi (KH) olan ve olmayan gruplar arasında geç neonatal sepsis (GNS), GNS atak sayısı, üreyen etkenler ve menenjit arasında ilişkiye bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2013 ile Aralık 2016 arası ÇDDA hasta verileri retrospektif olarak hasta verilerinden kaydedildi. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri postnatal 5. günde bakıldı. Konjenital hipotiroidi olan gruba tiroid hormon takviyesi başlandı. Hastaların gebelik haftaları, doğum ağırlığı, cinsiyeti, GNS (klinik ya da kanıtlanmış), GNS atak sayısı ve menenjit açısından veriler kaydedildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında GNS (klinik ya da kanıtlanmış), GNS atak sayısı, menenjit ve demografik özellikler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 581 ÇDDA bebekten 26'sında (%4,4) KH belirlendi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında GNS (klinik) (%66,7 vb. %57,4), GNS (kanıtlanmış) (%34,6 vb. %23,9), GNS atak sayısı (1,37±0,76 vb. 1,41±0,66) ve menenjit (%3,8 vb. %4,3) açısından gruplar arasında fark belirlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA prematürelerde hipotiroidinin, sepsis ve menenjit açısından risk oluşturmadığı bulundu. Kritik hastalık ve sepsis sırasında tiroid hormonlarının baskılandığı bilinmekte olup, hipotiroidi olan yenidoğanlarda sepsis ve komplikasyonları açısından daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: çok düşük doğum ağırlığı, konjenital hipotiroidi, menenjit, prematüre, sepsis, tiroid fonksiyon testi

ABSTRACT

Objective: Thyroid hormones, and especially lower total triiodothyronin (T3), and thyroxine levels have been suggested to be predictors of bacterial sepsis in children, and newborns. The relationship between hypothyroidism and the frequency of sepsis and causative bacteria is not known especially in premature infants. In this study, we aimed to investigate the relationship between groups with and without congenital hypothyroidism (CH) among very- low-birth-weight (VLBW) (<1500g) premature infants in terms of late-onset sepsis (LOS), number of LOS, microorganisms grown, and meningitis.

Material and Method: The study was carried out between January 2013 and December 2016, and the data of VLBW infants were retrospectively recorded from hospital medical records. Thyroid hormone supplementation was started for the group with congenital hypothyroidism. Thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (sT4) levels were measured on postnatal 5. day. The data related to gestational weeks, birth weights, gender, LOS (clinically or culture proven), number of LOS episodes and meningitis were recorded. LOS (clinically or culture proven), number of LOS episodes, meningitis and demographic characteristics between the groups with and without congenital hypothyroidism were evaluated.

Results: In our study, KH was found in 26 out of 581 VLBW infants (4.4%). No significant differences were found between two groups in terms of LOS (clinically) (66,7% vs 57,4%), LOS (culture proven) (34,6% vs 23,9%), number of LOS episodes (1,37±0,76 vs 1,41±0,66) and meningitis (3,8% vs 4,3%) (p>0,05).

Conclusion: In our study, we found that hypothyroidism did not cause any risk of sepsis and meningitis in VLBW preterm infants. As is known during critical diseases, and sepsis thyroid hormones are suppressed, and this issue needs to be investigated further in the newborns in terms of sepsis, and its complications.

Keywords: very- low- birth- weight, congenital hypothyroidism, meningitis, premature, sepsis, thyroid function test

Alındığı tarih: 10.06.2018

Kabul tarihi: 03.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ufuk Çakır, SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, Altındağ 06230 Ankara

e-posta: drufukcakir@hotmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

M. B. 0000-0001-8937-4671, U. Ç. 0000-0002-9409-185X, C. T. 0000-0002-9970-0714,

E. Y. 0000-0003-4434-0958

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi (KH) 1/4.000 sıklıkta görülmektedir. Ancak, bu prevalans çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1.500 g) bebeklerde 10 kat daha yüksektir. Tiroid hormonları normal büyümenin ve normal beyin gelişiminin olması için gereklidir. Yenidoğan bebeklerdeki hipotiroidizm dünya çapında zihinsel engelliğin önde gelen nedenidir ⁽¹⁻⁵⁾. Erişkin çalışmalarında hipotiroidi iskemik inme, malignensi ve mortalite ilişkili bulunmuştur ⁽⁶⁻⁸⁾. Yenidoğanda hipotiroidi, beyin gelişimini olumsuz etkilediği bilinmesine rağmen, yenidoğanın morbiditeleri ve mortalitesi üzerine etkisi konusunda çok fazla veri yoktur. Yenidoğan çalışmalarına bakıldığında, postnatal ilk 72 saatteki yüksek TSH düzeyleri sepsis ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁹⁾. Sepsis olan prematürelerde, septik şok olanlarda Triiyodotironin (T3), serbest tiroksin (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, septik şok olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ⁽¹⁰⁾. Sepsis, tiroid hormonlarını baskılasa da prematürelere postnatal prof-laktik tiroid hormonlarının verilmesi sepsis dâhil prematüre morbiditeleri ve mortalitesini değiştirmektedir ⁽³⁾.

Neonatal sepsis, yenidoğanda morbidite ve mortalitesinin en sık nedenlerinden biridir. Dünyada, yenidoğanda sepsis insidansı 1-10/1.000 canlı doğum insidansında görülmekte ve mortalitesi %15-50 arasında değişmektedir ⁽¹¹⁾. Prematüre bebeklerde term bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazladır ⁽¹²⁾. Sepsis için membranların prematür rüptürü, düşük gebelik haftası (GH), düşük doğum ağırlığı (DA), mekanik ventilasyon, enteral beslenememe, parenteral beslenme, umbilikal ve santral venöz kateter gibi risk faktörleri vardır ⁽¹¹⁾.

Neonatal yüksek TSH düzeylerinin sepsis ile ilişkili olduğu ve sepsis sırasında tiroid hormonlarının baskılandığı bilmesine rağmen, konjenital hipotiroidi olan prematüre bebeklerde sepsis ilişkisi konusunda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, ÇDDA prematüre bebeklerde KH ile geç neonatal sepsis (GNS) ilişkisine bakılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Hastalar

Çalışmaya Ocak 2013 ile Aralık 2016 arası Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YYBÜ) yatan <1.500 g prematüre hastalar dâhil edildi. Hastanemiz YYBÜ'si her yıl yaklaşık 4.000 hastanın tedavi edildiği, 130 küvöz ile 3. düzey referans hastanedir. Çalışma için yerel Etik Kurul'dan onay ve desteği alınmıştır. Her hastanın YYBÜ'e kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmada, 1975'de kabul edilen Helsinki Anlaşması'nda (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyulmuştur.

Çalışma protokolü

Çalışmaya katılan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastane politikası olarak her hastanın TSH ve sT4 düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce ölümle sonuçlanıp, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal tiroid fonksiyon test (TFT) sonuçları 2. haftada ve taburculuk öncesi yinelenildi. İkinci alınan kan örneğinde TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek tiroid hormon (10-15 µg/kg/g levotiroksin) takviyesi başlandı. İkinci örnekte TFT'si normal olan hastalar normal tiroid fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Düşük sT4; <0,7 ng/dl, yüksek TSH; >20 uIU/L olarak tanımlandı. Konjenital hipotiroidizm ise TSH >20 uIU/L ile serbest T4 <0,7 ng/dl konsantrasyon olarak tanımlandı ^(13,14). Konjenital hipotiroidizm olup, tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografi yapıldı. İlk ve kontrol TFT'de hipotiroidi olup, (geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olanlar hariç) kalıcı KH için tiroid hormon takviyesi başlanan hastalar (KH grubu) ve tiroid hormon tedavisi almayan (kontrol TFT'si normal olan tüm hastalar; geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotroidi dâhil olmak üzere KH olmayan) olarak hastalar iki gruba ayrıldı.

Neonatal sepsis değerlendirilmesi

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis olarak tanımlandı. Geç başlangıçlı neonatal sepsis, yaşamın 72. saatinden sonra tanı alan sepsis olarak tanımlandı. İlk GNS sepsis günü kaydedildi. Lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısında üreme olması menenjit olarak kabul edildi ⁽¹⁵⁾.

Tiroid fonksiyon testlerinin belirlenmesi

Tiroid fonksiyon testleri sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek için elektrokemilüminesans immünoassay ilkesini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Kullanılan örnekler serum veya plazmadan alındı. Fonksiyonel duyarlılığı 0.014 µIU/mL ve bulma limiti 0.005 uIU/ml. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15,4 pmol/L ve 55,3 pmol/L konsantrasyonlarında %1,97 ve %2,98 idi. Tiroid stimulan hormon için VK'lar sırasıyla 3,4 µIU/mL ve 13,6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2,64 ve %2,42 idi.

Demografik özellikler, laboratuvar ve klinik sonuçlar

Gebelik haftası, DA, cinsiyet, 1. ve 5. dk. Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, annede tiroid hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi), GNS (klinik ve kanıtlanmış), GNS atak sayısı, ilk GNS sepsis günü, menenjit ile sT4 ve TSH düzeyleri gibi demografik özellikler, laboratuvar ve klinik sonuçlar kaydedildi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan (KH grubu) ve olmayan (KH olmayan grup) hastalar demografik özellikler, mekanik ventilasyon süresi, kateterizasyon (umbilikal veya santral) oranı, total parenteral beslenme süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yatış süresi, laboratuvar ve klinik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistik analiz

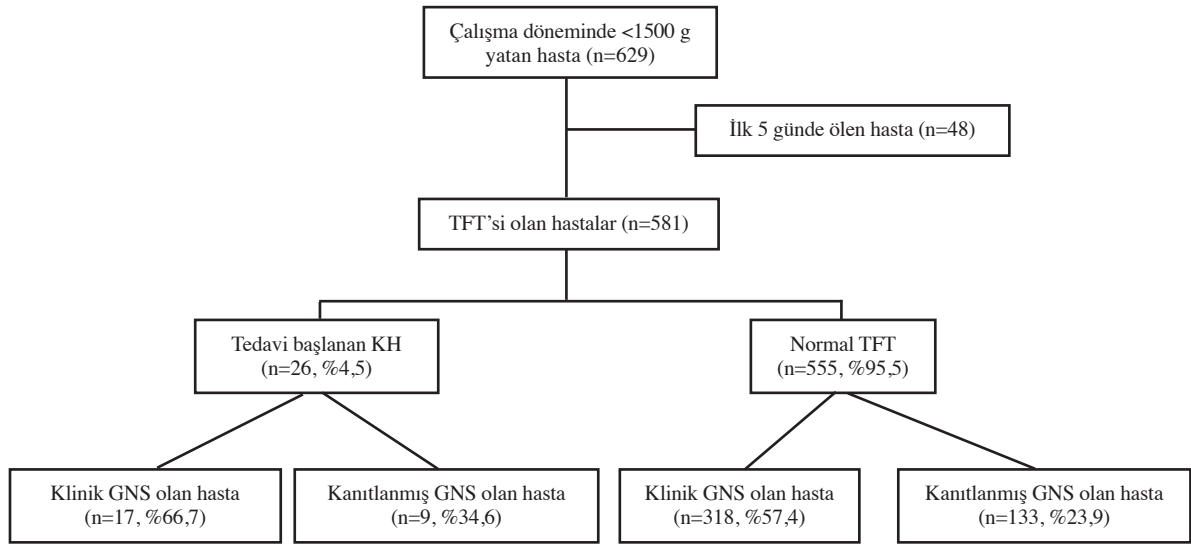
Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. p<0,05 değeri

istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı.

BULGULAR

Ocak 2013 ile Aralık 2016 arası 629 hasta kaydı olup 5 günden önce ölen 48 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 581 hasta (GH: 27,5±1,3 hafta, DA: 1043±218 g) dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen 581 hastanın 26'sı (%4,5) KH tanısı aldı. Kırk yedi hasta (%8) geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olup, bu hastaların kontrol TFT'si normal olarak bulundu. Geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olan hastalar da dâhil kalan 555 hastanın kontrol TFT'si normaldi. Konjenital hipotiroidi grubunda klinik GNS oranı %66,7 (n=17), kanıtlanmış GNS oranı %34,6 (n=9), TFT'si normal olan grupta klinik GNS oranı %57,4 (n=318) ve kanıtlanmış GNS oranı %23,9 (n=133) olarak kaydedildi (Şekil 1). Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında GNS (klinik ve kanıtlanmış) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0,620, p=0,065). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde klinik GNS oranı %57,6 (335/581) ve kanıtlanmış GNS %24,4 (142/581) oranı olarak bulundu.

Konjenital hipotiroidi olan grupta GH (27,3±1,04 hafta) ve DA (978 ± 197g), KH olmayan gruptaki GH (28,1±1,2 hafta) ve DA'na (1,065±212 g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,037). Kız cinsiyet, KH grubunda (%73) KH olmayan gruba (%49) göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,017). Konjenital hipotiroidi grubunda sT4 düzeyi (0,64±0,27 ng/dl) KH olmayan gruba (1,09±0,28 uIU/L) göre anlamlı düşük ve TSH düzeyi KH grubunda (50,3±30,2 uIU/L) KH olmayan gruba (4,82±0,14 ng/dl) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,000). Ayrıca 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid tedavisi, annede hipotiroidi veya hipertiroidi, klinik GNS, kanıtlanmış GNS, GNS atak sayısı, ilk GNS sepsis günü, menenjit, mekanik ventilasyon süresi, kateterizasyon oranı, total parenteral beslenme süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve yatış süresi açısından grup-



Şekil 1. <1.500 g hastalarda tiroid fonksiyon testi sonuçları ve geç neonatal sepsis olan hastalar.

GNS: Geç neonatal sepsis, KH: Konjenital hipotiroidi, TFT: Tiroid fonksiyon testi

Tablo 1. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplarda demografik özellikler, laboratuvar ve klinik sonuçlar.

Demografik faktörler ve tiroid fonksiyon test sonuçları	KH grubu (n=26)	KH olmayan grup (n=555)	p
Gebelik haftası, hafta (ortalama±SD)	27,3±1,04	28,1±1,2	0,000*
Doğum ağırlığı, g (ortalama±SD)	978±197	1073±226	0,037*
Kız cinsiyet, n (%)	19 (73)	264 (49)	0,017*
1. dk. Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	5 (2-6)	5 (1-8)	0,177
5. dk. Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	7 (3-8)	8 (2-10)	0,284
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	15 (57,6)	384 (69,1)	0,843
Annede hipotiroidi, n (%)	1 (3,8)	16 (2,8)	0,413
Annede hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (0,2)	0,857
sT4, ng/dl (ortalama±SD)	0,64±0,27	1,09±0,28	0,000*
TSH, uIU/L (ortalama±SD)	50,3±30,2	4,82±0,14	0,000*
GNS, (klinik), n (%)	17 (66,7)	318 (57,4)	0,620
GNS, (kanıtlanmış), n (%)	9 (34,6)	133 (23,9)	0,065
GNS atak sayısı, (ortalama±SD)	1,37±0,76	1,41±0,66	0,795
İlk GNS sepsis günü, gün (ortalama±SD)	12,6±8,4	10,9±6,2	0,271
Menenjit, n %	1 (3,8)	24 (4,3)	0,620
Mekanik ventilasyon süresi, gün ortanca (IQR) (minimum-maksimum)	1 (5) (0-51)	1 (4) (0-81)	0,579
Kateterizasyon oranı, n (%)	23 (88,4)	476 (85,7)	0,268
Total parenteral beslenme süresi, gün (ortalama±SD)	18,1±7,4	16,1±6,9	0,463
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, n (%)	20 (76,9)	392 (70,6)	0,311
Yatış süresi, gün (ortalama±SD)	62,3±31,2	61,1±27,6	0,283

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

GNS: Geç neonatal sepsis, KH: Konjenital hipotiroidi, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, SD: Standart deviasyon

lar arasında sonuçlar benzer bulundu (Tablo 1) (p>0,05). Klinik GNS (sT4: 0,92±0,2 ng/dl, TSH: 7,3±3,1 uIU/L) ile kanıtlanmış GNS'de (sT4: 0,98±0,28 ng/dl, TSH: 7,9±2,6 uIU/L) TFT sonuçları benzer olarak bulundu (sırasıyla, p=0,254, p=0,318). Tüm KH olan hastaların tiroid USG'si (kalıcı hipotiroidi olan hastalar) normaldi.

TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi grubunda GH ve DA düşük, kız cinsiyet oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca KH grubunda sT4 düşük ve TSH yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar GA ile DA azaldıkça ve kız cinsiyette KH sıklığında artış olduğu bilgisini desteklemektedir^(12,16). Tiroid

hastalığı olan anneden doğan yenidoğanlarda neonatal sepsis oranı yüksek olduğu rapor edilse de verilerimiz bunu desteklememektedir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, KH olan ve olmayan gruplar arasında klinik ve kanıtlanmış GNS, GNS atak sayısı, ilk GNS sepsis günü ile menenjit açısından fark bulunmamıştır.

Septik şokta, T4 ve TSH düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir^(10,18). Silva ve ark.⁽¹⁹⁾ mantar enfeksiyonu olan term bebeklerde tiroid disfonksiyonu daha sık olduğu belirlemiştir. Taşçı ve ark.⁽²⁰⁾ 3 ayrı tiroid fonksiyon bozukluğu (ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi) olan ratlarda yapılan çalışmada, histopatolojik organ hasarı ve laboratuvar parametre sonuçları değerlendirdiğinde, hipertiroidi grubunda sepsisin progresyonunun hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre daha az olduğunu ortaya koymuştur. Hipotiroidi grubunda sepsisin ilerlemesi en şiddetli olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, sepsis ve septik şok gelişebilecek hastalarda, hipotiroidinin hemen tedavi edilip edilmeyeceği ve hipertiroidi olgularında tiroid fonksiyonlarının yavaş şekilde normale dönüşünün olması, yeterli tedavi yaklaşımı olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Bu soruya, konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekli olduğu sonucuna varmışlardır. Yüksek neonatal TSH ve kritik hastalıklarda tiroid hormonlarında baskılanma olduğuna dair çalışmalar vardır. Yalnız konjenital hipotiroidinin neonatal sepsis açısından risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, birçok klinik çalışmada kritik hastalıklar ve özellikle sepsiste tiroid hormonlarının baskılanması ve hipotiroidi olan ratlarda sepsis şiddeti daha yüksek olması aslında tiroid hormonlarının kritik hastalarda önemli işleve sahip olduğunu göstermektedir^(10,18,20). Çalışmamızda, KH, sepsis için risk oluşturmadığı sonucu bulunmuştur. Aslında KH tanısı konulmuş olsa da, bu hastalar yaşamlarının geri kalanında TFT normal değerlerde tutmak için tiroid hormon takviyesi almak durumundadır. Hastalar takibinde hipotiroidik olmadıkları için iki grupta da sepsis açısından sonuçlar benzer olabilir. Yenidoğanda sepsis için tanımlanan risk faktörleri olsa da sonuçlarımıza göre KH, sepsis için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Tiroid hormonların sepsis ve diğer hastalıklarla olan ilişkisini açıklamak için insan çalışmaları yerine hayvan çalışmaları bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Heidari Z, Feizi A, Hashemipour M, Kelishadi R, Amini M. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables-a comprehensive longitudinal study. *Endocrine*. 2016;54(2):448-59. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1010-x>
2. Baysal BT, Baysal B, Genel F, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr*. 2017;54(5):381-4. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1111-5>
3. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005948. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005948.pub2>
4. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid*. 1999;9(1):71-8. <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.71>
5. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(1):3-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.04.006>
6. Dhital R, Poudel DR, Tachamo N, 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(12):2926-34. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015>
7. Akirov A, Shochat T, Shechvitz A, Shimon I, Diker-Cohen T, Robenshtok E. Pre-admission TSH levels predict long-term mortality in adults treated for hypothyroidism. *Endocrine*. 2017;58(3):481-7. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1453-8>
8. Weng CH, Chen YH, Lin CH, Luo X, Lin TH. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020194>
9. 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(9-10):929-38. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0366>
10. Dutta S, Singh S, Bhattacharya A, Venkateshan S, Kumar P. Relation of Thyroid Hormone Levels with Fluid-Resistant Shock among Preterm Septicemic Neonates. *Indian Pediatr*. 2017;54(2):121-4. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1013-6>
11. Krajićinović SS, Doronjski A, Barišić N, Stojanović V. Risk factors for neonatal sepsis and method for reduction of blood culture contamination. *Malawi Med J*. 2015;27(1):20-4. <https://doi.org/10.4314/mmj.v27i1.6>
12. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):155-65, ix. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.011>
13. 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(6):2290-303.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
14. Guy VV, Johnny D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders, 2014. p. 186-208.
 15. Yenidoğan Enfeksiyonları Tani ve Tedavi Rehberi 2018. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri 2018 Güncellemeleri.
 16. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
 17. 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.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt031>
 18. Silva MH, Araujo MC, Diniz EM, Ceccon ME, Carvalho WB. Nonthyroidal illnesses syndrome in full-term newborns with sepsis. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(6):528-34.
<https://doi.org/10.1590/2359-3997000000111>
 19. Silva MH, Araujo MC, Diniz EM, Ceccon ME, Carvalho WB. Thyroid abnormalities in term infants with fungal sepsis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(6):561-7.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.561>
 20. Taşcı Hİ, Erikoğlu M, Toy H, Karaibrahimoğlu A. Course of sepsis in rats with thyroid dysfunction. *Turk J Surg*. 2017;33(3):175-9.
<https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3621>