Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi ve Respiratuvar Distres Sendromu İlişkisinin Araştırılması

Investigation of The Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Respiratory Distress Syndrome in Very Low Birth Weight Newborns

İ Ufuk Çakır, İ Cüneyt Tayman, İ Buse Özer Bekmez, İ Mehmet Büyüktiryaki, İ Erbu Yarcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Respiratuvar distres sendromu (RDS) akciğerde surfaktan yapımında azalmanın neden olduğu ciddi morbidite ve mortalitelerle ilişki klinik bir durumdur. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA<1500 g) prematürelde konjenital hipotiroidinin (KH) RDS üzerine etkisi ve RDS için risk faktörlerine bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arasında yatan ÇDDA bebeklerde geriye dönük tıbbi kayıtların değerlendirilmesi neticesinde gerçekleştirildi. Hastalar KH tanısı alan ve almayan ile ayrıca surfaktan gereksinimine göre RDS olan ve olmayan olmak üzere gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 729 hastadan 670 hasta (gebelik haftası: $27,5 \pm 1,3$ hafta, doğum ağırlığı: 1014 ± 219 g) dahil edildi. Beşinci günde tiroid fonksiyon testi sonucu elde edildi. KH'si olan grupta (n=28) RDS oranı %71,4 (n=20), KH olmayan grupta (n=642) RDS oranı %61,3 (n=394) olarak tespit edildi. KH'si olan grupta RDS oranı (%71,4) ve KH olmayan (%61,3) gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). KH sıklığı (sırasıyla %5,3 vs %2,3, p=0,015) RDS olanlarda daha yüksek bulundu. KH'si olanlarda RDS oranı ve RDS olanlarda KH oranı daha yüksek bulundu.

Sonuç: Bu bulgular göz önüne alındığında tiroid hormonlarının akciğer gelişim ve dinamiğini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çok Düşük Doğum Ağırlığı, Konjenital Hipotiroidi, Prematüre, Respiratuvar Distres Sendromu

Abstract

Objectives: Respiratory distress syndrome (RDS) is associated with severe morbidity and mortality, which occurs due to surfactant deficiency in the lung. In the present study, we aimed to determine the risk factors for RDS and the effect of congenital hypothyroidism (CH) on RDS in very low birth weight (VLBW<1500 g) infants.

Materials and Methods: The study was completed between January 2013 and August 2017. Data of eligible infants were obtained from hospital medical records. Patients were divided in to groups with and without CH, and those with and without RDS according to requirement of surfactant therapy.

Results: Six hundred and seventy patients of 729 patients (gestational age: $27,5 \pm 1,3$ weeks, birth weight: 1014 ± 219 g) were included in the study, and thyroid function test results were obtained on day 5th respiratory distress syndrome ratio was 71.4% (n=20) in the CH group (n=28) and 61.3% (n=394) in the non-CH group (n=642). Respiratory distress syndrome ratio (71.4%) was found to be statistically higher in CH group than those in non-CH group (61.3%) (p=0.000). The frequency of CH (5.3% vs 2.3%, p=0.015, respectively) was higher in patients with RDS. RDS ratio in those with CH and CHD in those with RDS were found to be higher.

Conclusion: Based on these findings, it is thought that thyroid hormones may affect lung development and dynamics.

Key Words: Very Low Birth Weight, Congenital Hypothyroidism, Prematurity, Respiratory Distress Syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ufuk Çakır,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
Telefon: +90 505 858 1781 E-posta: drufukcakir@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9409-185X

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Respiratuvar distres sendromu (RDS), akciğerde immatüriteye bağlı alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır ve prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. (1-3). RDS insidansı gebelik haftası (GH) azaldıkça artar (4,5). Glukokortikoidler ve hormonları dahil birçok hormonun, akciğer gelişimi ve akciğerde surfaktan üretimine etkisi vardır (6). Atasay ve ark. (7) yenidoğanın geçici takipnesinde göbek kord kanında kortizol ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir. Glukokortikoidler fetüste erken akciğer olgunlaşması sırasında prolaktin ve hormonları ile sinerjik etkileşim içerisinde. Doğumdan sonra tiroid stimulan hormon (TSH) pik düzeyi stres ile uyarılır. Bu şekilde akciğer surfaktan üretimi artar. Term bebeklerde bu TSH piki rapor edilmiştir (6). Prematüre bebeklerde ise geçici hipotiroidiseminin daha sık olduğu ve bununla RDS şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA<1500 g) bebeklerde tiroksin (T4) düzeyleri yenidoğanın olumsuz sonuçları (ölüm, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, serebral palsy) ile ilişkilidir (8). Ayrıca uzun dönemde konjenital hipotiroidinin (KH) nörolojik gelişimsel sonuçlara olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (9,10). Geç prematüre (GH 34-36 hafta arası) bebeklerde hormonları ile solunum desteği arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Ancak daha küçük olan ÇDDA bebeklerde düşük hormonları RDS şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (8,11). Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde RDS ile hormonları ve KH ile RDS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi Hastalar

Çalışmaya Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arası Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YYBÜ) yatan <1500 g prematüre hastalar dahil edildi. Hastanemiz YYBÜ'sü her yıl yaklaşık 4000 hastanın tedavi edildiği, 130 küvöz ile üçüncü düzey referans hastanedir. Çalışma için yerel etik kuruldan (T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017). Her hastanın YYBÜ'ye kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmada yazarlar, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uymuştur.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastane politikası olarak her hastanın TSH ve

serbest T4 (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 fonksiyon test (TFT) sonuçları ikinci haftada ve taburculuk öncesi tekrarlandı. İkinci alınan örnekte TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek hormon (10-15 µg/kg/g levotiroksin) takviyesi başlandı. İkinci örnekte TFT'si normal olan hastalar normal fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Düşük sT4<0,7 ng/dL, yüksek TSH>20 uIU/L olarak tanımlandı. KH ise TSH>20 uIU/L ile serbest T4<0,7 ng/dL konsantrasyon olarak tanımlandı (12,13). KH olup tedavi edilen gruba ultrasonografisi (USG) yapıldı. KH olan grubun tümüne hormon takviyesi başlandı. Gruplar KH olan ve KH olmayan olarak ayrıldı.

Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfactan Uygulaması

Klinik ve radyografik olarak RDS bulguları olan bebeklerde, surfaktan tedavisi için eşik solunan havanın oksijen yüzdesi (FiO₂) ≥30, noninvaziv solunum desteği yetersizliğinde, ortalama hava yolu basıncı ve solunum sonu pozitif basınç değeri >7 cm H₂O olan hastalara RDS tanısıyla surfaktan verildi. Entübe hastalara entübasyon tüpünden, invaziv olmayan solunum desteği alanlara INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi ile surfaktan verildi.

Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

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'ler sırasıyla 3,4 µIU/mL ve 13,6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2,64 ve %2,42 idi.

Demografik Özellikler ve Klinik Sonuçlar

GH, doğum ağırlığı (DA), GH'ye göre küçük bebek (SGA; Fenton büyüme eğrilerine göre 10 persentil altında kalanlar (14), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, annede hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi) gestasyonel Diabetes mellitus (GDM) ve preeklampsi, mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, surfaktan gerektiren RDS; belirlenmiş kriterlere göre surfaktan verilmesi (15), gibi demografik özellikler ve klinik sonuçlar kaydedildi. Ayrıca sT4 ve TSH değerleri tüm hastaların kayıt edildi.

KH tanısı alan (KH grubu) ve almayan (KH olmayan) hastalar RDS açısından karşılaştırıldı. Ayrıca RDS olan ve olmayan olarak ayrılan gruplar KH sıklığı, TFT, demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

İstatistik Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir student's t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher's 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. Mevcut risk faktörleri için (GH ve DA) düzeltilmiş modele göre, RDS ile KH arasındaki ilişki için olasılık oranı (OR)= $\pm$ %95, güven aralığı (GA)=%95 hesaplamak için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arası 729 hasta kaydı olup beş günden önce ölen 59 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 670 hasta çalışmaya (GH: $27,5\pm 1,3$ hafta, DA: 1014 ± 219 g) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 670 hastanın 28'i (%4,2) KH tanısı aldı. Kalan 642 (%95,8) hastanın TFT'si normaldi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde RDS oranı %61,8 (414/670) olarak bulundu. KH'si olan grupta RDS oranı (%71,4, n=20), KH olmayan gruptaki RDS oranına (%61,3, n=394) göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 1). KH'si olan grupta GH ($27,2\pm 1,1$ hafta) ve DA (974 ± 198 g), KH olmayan gruptaki GH ($28,2\pm 1,2$ hafta) ve DA'ya (1072 ± 223 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,021$). Tüm KH olan hastaların USG'si normaldi.

RDS grubunda GH ($27\pm 1,3$ hafta) ve DA (841 ± 229 g), RDS olmayan gruptaki GH ($28,7\pm 1,2$ hafta) ve DA'ya (1100 ± 211 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla,

$p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca, antenatal steroid oranı, 1. ve 5. dakika Apgar skoru RDS grubunda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,041$, $p=0,010$, $p=0,027$). Mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi RDS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). RDS olan ve olmayan hastalar arasında KH sıklığı (sırasıyla, %5,3 vs %2,3, $p=0,015$) RDS olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. RDS tanısı alan ve almayan gruplarda sT4 (sırasıyla, $0,87\pm 0,4$ ng/dL vs $1,15\pm 0,3$ ng/dL, $p=0,004$), TSH (sırasıyla, $9,23$ (7,20-100) uIU/L vs $2,97$ (0,58-23,1) uIU/L, $p=0,029$) açısından anlamlı fark tespit edildi. RDS olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, SGA, annede hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi), preeklampsi ve GDM açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Lojistik regresyon analizinde; KH ve RDS arasındaki ilişki iki farklı regresyon analiz modeline göre değerlendirildi. Model 1: KH'yi etkileyen faktörler GH, DA ve RDS için düzeltme yapıldı. Model 2: RDS haricinde diğerleri faktörleri GH ve DA düzeltildi. Modellemeye göre RDS tek başına, KH'nin sıklığı ile önemli ölçüde ilişkili değildi (OR=0,47 %95 GA=0,19-0,92 $P=0,156$).

Tartışma

Çalışmamızın başlıca sonucu olarak, KH olan hastaların GH ve DA daha düşükken RDS oranları yüksek bulunmuştur. RDS olan hastaların GH ve DA'sı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, antenatal steroid oranları düşük ve solunum destek süreleri uzun bulunmuştur. Ayrıca KH grubunda GH ve DA düşüklüğü için lojistik regresyon analizi yapıldığında GH ve DA'dan bağımsız olarak RDS olan grupta KH sıklığı daha yüksek bulundu.

Şekil 1: <1500 g konjenital hipotiroidi ve respiratuvar distres sendromu sıklığı
KH: Kontenital hipotiroidi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, TFT: Tiroid fonksiyon testi

Tablo 1: Respiratuvar distres sendromu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve klinik sonuçları

Değişkenler	RDS olan (n=414)	RDS olmayan (n=256)	p
Gebelik haftası, hafta (ortalama $\pm$ SS)	27 $\pm$ 1,3	28,7 $\pm$ 1,2	<0,001*
Doğum ağırlığı, g (ortalama $\pm$ SS)	841 $\pm$ 229	1100 $\pm$ 211	<0,001*
SGA, n (%)	29 (7)	26 (10,1)	0,313
Kız cinsiyet, n (%)	186 (44,9)	135 (52,7)	0,271
1. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	5 (1-7)	6 (1-8)	0,010*
5. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	7 (2-9)	8 (3-10)	0,027*
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	241 (51,7)	176 (68,7)	0,041*
Annede hipotiroidi, n (%)	24 (5,7)	11 (4,3)	0,347
Annede hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (0,3)	0,618
Annede preeklampsi, n (%)	116 (28)	52 (20,3)	0,242
Anne GDM, n (%)	35 (8,4)	20 (7,8)	0,413
Mekanik ventilasyon süresi, gün, ortanca (minimum-maksimum)	9 (0-81)	3 (0-37)	<0,001*
Oksijen tedavi süresi, gün, ortanca (minimum-maksimum)	26 (1-147)	9 (2-116)	<0,001*
sT4, ng/dL (ortalama $\pm$ SS)	0,87 $\pm$ 0,4	1,15 $\pm$ 0,3	0,004*
TSH, uIU/L ortanca (minimum-maksimum)	9,2 (7,20-100)	2,97 (0,58-23,1)	0,029*
KH, n (%)	22 (5,3)	6 (2,3)	0,015*

BPD: Bronkopulmoner displazi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KH: Konjenital hipotiroidi, SGA: Gebelik haftasına göre küçük bebek, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, RDS: Respiratuvar distres sendromu, SS: Standart sapma
*P <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi

Akciğer gelişimde hormonlarının etkisi vardır (16). Geç prematürelerde T4 düzeyi ile solunum sıkıntısı ilişkili değilken, ÇDDA bebeklerde solunum sıkıntısı ile ilişkili bulunmuştur (8,11). Ayrıca TSH düzeyinin RDS olan hastalarda daha düşük olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (17,18).

Bizim sonuçlarınıza göre hem KH grubunda RDS oranı yüksek, hem de RDS grubunda düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile KH oranı yüksek bulunmuştur. Daha prematüre olan hastalar daha yüksek KH ve RDS oranları açısından risk altındadır (19-21). Fakat, Tanaka ve ark. (6) RDS ile TFT arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Hormonlarının RDS ile ilişkili olduğu gösterilse de postnatal hormon kullanımı RDS'de azalmaya neden olmamaktadır (22). Literatüre bakıldığında, araştırmalarda

T4 ve TSH düzeyleri bakılma zamanı daha çok postnatal ilk günler içinde olup, uzun dönemde KH tanısı ile klinik sonuçlara bakılmamıştır.

Annede preeklampsi ile yüksek TSH düzeyi ve düşük RDS oranı ilişkili, antenatal steroid ile düşük TSH düzeyi ve RDS oranı ilişkili, GDM ile yüksek RDS oranı ilişkili olsa da sonuçlarımız bu bilgiyi desteklememektedir (17,19). Ayrıca, RDS olan hastalarda daha prematüre olmalarından dolayı solunum destek süresi de uzun bulunmuştur (19). Çalışmamızda daha prematüre bebeklerde doğum sonrası TSH yüksekliği ile daha düşük sT4 düzeyi ve RDS oranı prematüreliliğin getirdiği bir sonuçtur (8,20,21).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif çalışma olmasından dolayı, RDS'de verilen sürfaktan sayısı ve TFT düzeyi ilişkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca KH tanısı alan hastaların uzun dönem takipleri olmadığı için, KH'nin geçici veya kalıcı olması değerlendirilememiştir. Dolayısıyla geçici veya kalıcı KH ile RDS ilişkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç

Özellikle hormonları başta olmak üzere birçok hormon akciğer ve nörogelişime etkilidir (9,10,16). Literatürde hormonları postnatal ilk günlerde değerlendirilmiş ve morbidite ilişkisine bakılmıştır. KH'si olan prematürelerin morbiditelerini değerlendiren çalışma mevcut değildir. Prematüre morbiditelerini değerlendiren çalışmamızda, sonuçlarımız GH ve DA azaldıkça RDS ve KH riskinin arttığı bilgisini desteklemektedir. KH ve RDS ilişkisi açısından hasta sayısındaki çoğunluktan dolayı bu çalışmanın önemli bilgi paylaştığını sağladığını kanaatindeyiz. Hormonlarının prematüre morbiditeleri üzerine etkisinin bakılması için ileride yapılacak araştırmalar bu konudaki bilgi açığını önemli ölçüde kapatabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır (karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017).

Hasta Onayı: Her hastanın YYBÜ'ye kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda bulunan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: U.Ç., Konsept: U.Ç., M.B., E.Y., Dizayn: U.Ç., E.Y., Veri Toplama veya İşleme: U.Ç., M.B., Analiz veya Yorumlama: C.T., U.Ç., Literatür Arama: B.Ö.B., E.Y., C.T., Yazan: U.Ç., B.Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:411-415.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111:107-125.
3. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology.* 2017;111:331-336.
4. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2012;29:95-100.
5. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017;81:240-248.
6. Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, et al. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2007;49:447-451.
7. Atasay B, Ergun H, Okulu E, et al. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:877-880.
8. Behme RM, Mackley AB, Bartoshesky L, et al. Thyroid function in late preterm infants in relation to mode of delivery and respiratory support. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:425-430.
9. Heidari Z, Feizi A, Hashemipour M, et al. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables-a comprehensive longitudinal study. *Endocrine.* 2016;54:448-459.
10. 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;54:381-384.
11. Paul DA, Leef KH, Voss B, et al. Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid.* 2001;11:871-875.
12. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, et al. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80:185-192.
13. Olivieri A1, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:86-93.
14. 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.
15. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 138. pii: e20153985.
16. Bizzarro MJ, Gross I. Effects of hormones on fetal lung development. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31:949-961, xii.
17. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, et al. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:929-938.
18. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid.* 2010;20:189-194.
19. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfactan Tedavî Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği* 2018 Güncellemesi.
20. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2017;9572:30452-30457 pii: S1875.
21. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, et al. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015;58:224-229.
22. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005946.