



# Gebelikte tiroid hastalıklarının neonatal etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşma raporu

Neonatal effects of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report

Alev Özön<sup>1</sup>, Neslihan Tekin<sup>2</sup>, Zeynep Şıklar<sup>3</sup>, Hande Gülcan<sup>4</sup>, Cengiz Kara<sup>5</sup>, Ayhan Taştekin<sup>6</sup>, Korcan Demir<sup>7</sup>, Esin Koç<sup>8</sup>, Olcay Evliyaoglu<sup>9</sup>, Selim Kurtoğlu<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>6</sup>Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>7</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>8</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>9</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>10</sup>Memorial Kayseri Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Birimi, Kayseri, Türkiye

**Cite this article as:** Özön A, Tekin N, Şıklar Z, et al. Neonatal effects of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S209-S223.

## Öz

Fetus ve yenidoğanda tiroid fonksiyonları bebek sağlığı ve merkezi sinir sisteminin gelişimi açısından önem taşımaktadır. Annede iyot eksikliği, iyoda maruziyet, tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı), annenin kullandığı ilaçlar fetusun tiroid işlevlerini etkiler. Doğumdan hemen sonra da bu etkilerin yansımaları görülür. Gebelikte annenin tiroid hastalıkları açısından incelenmesi gereken hallerin tanınması ve sağlıklı değerlendirilmesi, tüm yenidoğanların yaşamın ilk günlerinde konjenital hipotiroidi için taranması, tarama sonuçlarının zamanında ve sağlıklı değerlendirilmesi, konjenital hipotiroidi olguların erken tanısı, erken ve yeterli tedavisi, geçici tiroid hormon bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimi, hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan hastaların tiroid fonksiyon ve gelişimlerinin yaşamın ilk yıllarında yakın izlemi bu dönemde tiroid fonksiyon bozuklukları ya da hipotiroidisi olan bebeklerin gelişimsel sonuçları açısından son derece önemlidir. Bu kılavuz çocuk hekimleri, yenidoğan ve çocuk endokrinoloji uzmanlarına gebelik ve yenidoğan döneminde fetus ve bebeği ilgilendiren tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi, tanısı ve yönetimi konusunda yol göstermek amacıyla kaleme alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital hipotiroidi, maternal tiroid problemleri tiroid hastalıkları, yenidoğan

## Abstract

Thyroid functions in the fetus and newborn carry importance in terms of the baby's health and development of the central nervous system. Maternal iodine deficiency, exposure to iodine, thyroid diseases (Hashimoto thyroiditis, Graves') and drugs used by the mother affect thyroid functions in the fetus. Reflections of these effects are observed immediately after delivery. Investigation of the mother in terms of thyroid diseases during pregnancy, recognition and appropriate assessment of the required conditions, screening of all newborns in the first days of life in terms of congenital hypothyroidism, timely and appropriate evaluation of the screening results, early diagnosis and appropriate treatment of cases of congenital hypothyroidism, assessment and management of cases of transient thyroid hormone disorders and close monitoring of the thyroid functions and development of patients in whom treatment has been initiated with a diagnosis of hypothyroidism are crucial in terms of developmental outcomes of the babies who have thyroid function disorders or hypothyroidism. This guideline was written with the objective of guiding pediatricians, neonatologists and pediatric endocrinologists in the issue of assessment, diagnosis and management of thyroid function disorders and thyroid diseases concerning the fetus and baby during gestation and neonatal period.

**Keywords:** Congenital, hypothyroidism, thyroid diseases, maternal thyroid problems, newborn

### Gebelik döneminde tiroid fonksiyonları

Gebelik döneminde hem annenin hem de fetusun gereksinimlerini karşılamak için günlük iyot alımının 250 mcg çıkarılması gerekir. İyot gereksinimi artışında gebelikte hiperfiltrasyonla idrar iyot kaybının %30 civarında artması da ayrı bir etkidir. Plasental insan koryonik gonadotropin (hCG) artışı tirotropin (tiroid stimulan hormon-TSH) gibi tiroid bezini uyarır, ayrıca plasental estrojen tiroksin bağlayıcı globulinin (TBG) yarı ömrünü uzatarak triiyodotirozin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyinin artmasını sağlar. Çölemik sıvıda T4 saptanması fetusa anne desteğinin erken gebelik haftalarında başladığını gösterir. Fetal tiroid bezi 10. haftada iyot yakalamaya ve T4 sentezine başlar. Anneden tiroid hormon desteği 20. gebelik haftasına dek sürer, bundan sonra T3, T4 sentezi ve TSH artışı artarak devam eder. Fetusta dishormonogenez ya da agenezi varsa anne desteği doğuma kadar uzamaktadır. Fetal tirotropin uyarıcı hormon ('tirotropin releasing hormone'-TRH) havuzu başlangıçta plasenta ve fetal pankreatik kaynaklıdır, 34. gebelik haftasında fetal hipotalamus kaynaklı TRH sentezi olgunlaşmaktadır. İyot yüklenmesinden oluşan Wolff-Chaikoff fenomeninden sıyrılma yeteneği ise 34. haftadan sonra olgunlaşmaktadır. Doğumla birlikte anne desteği kesilir ve yenidoğan tiroid fonksiyonları başlar. Doğumla birlikte TRH-TSH salınımı 30 dak içinde oluşur, matür bebeklerde TSH 70-90, prematür bebeklerde ise 30-40 mU/L düzeyine çıkar ve T3-T4 düzeyleri yükselir. Postnatal 3-4 gün içinde fizyolojik hipertiroksinemi dönemi yaşanarak metabolik adaptasyona katkıda bulunur (1-2).

Gebelikte tiroid fonksiyonları trimesterlere göre değerlendirilmektedir (Tablo 1) (1).

Gebelikte idrar iyot düzeyinin 150 µg/dL altında olması iyot eksikliği ölçütü olarak alınmaktadır. Tiroglobulin düzeyinin 30 ng/mL üzerinde olması iyot eksikliğini destekler. Ancak tiroglobulin düzeyinin iyot eksikliğini değerlendirme ölçütü olarak güvenilir bir değişken olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Gebelerde tiroid hacmi 18 mL üzerinde ise guatr ölçütü olarak alınır, 22 mL üzerinde ise kesin olarak guatr olduğuna karar verilmektedir (3).

### Maternal hastalıkların fetal yenidoğan yansımaları

**A. İyot eksikliği:** Gebelik öncesinde de bulunan ya da gebelikte ortaya çıkan iyot eksikliğinin maternal, fetal, yenidoğan ya da ileri yaşamda bir dizi olumsuz etkisi gözlenmektedir (Tablo 3) (3). Gebelikte kan basıncı

**Tablo 1. Trimesterlere göre TSH değerleri (1, 39)**

Birinci trimester	0,1-2,5 mU/L
İkinci trimester	0,2-3,0 mU/L
Üçüncü trimester	0,3-3,0 ya da 3,5 mU/L

TSH: tiroid stimulan hormon

**Tablo 2. Gebelikte sT3, sT4, TSH düzeyi Türkiye verileri (40)**

Parametre	Ortalama±SD	2,5 persentil	97,5 persentil
<b>1. trimester</b>			
sT3 (pg/ml)	3,08±0,33	2,47	3,77
sT4 (ng/dl)	1,05±0,16	0,8	1,41
TSH (mU/L)	1,31±0,51	0,49	2,33
<b>2. trimester</b>			
sT3 (pg/ml)	3,07±0,36	2,40	3,83
sT4 (ng/dl)	1,05±0,16	0,8	1,41
TSH (mU/L)	1,67±0,77	0,51	3,44
<b>3. trimester</b>			
FT3 (pg/ml)	3,06±0,34	1,92	3,56
FT4 (ng/dl)	1,04±0,16	0,8	1,39
TSH (mU/L)	2,36±0,99	0,58	4,31

TSH: tiroid stimulan hormon

yüksekliği ya da preeklampsi, eklampsi nedeniyle tuz kısıtlanması iyot eksikliğine yol açmaktadır. Annenin sigara içmesi tiosiyanat düzeyini attırır, hem idrarda hem de anne sütünde iyot düzeyini düşürmektedir. Fetal açıdan beyin T3 reseptörlerinin yoğunlaştığı 13-19 gebelik haftaları arası kritik periyod olarak bilinmektedir (3).

**Tanımlama:** Gebelik döneminde idrar iyot düzeyinin 150 µg/L altında olması iyot eksikliğini gösterir. Yenidoğan bebeklerde ise idrar iyot düzeyinin <100 µg/L altında olması tanı koydurur. Düzey 50-100 ise hafif, 20-50 arasında ise orta, <20 altında ise ağır iyot eksikliğini gösterir. Tiroglobulin düzeyinde artış görülebilir, ancak gebelikte iyot eksikliğini göstermesi açısından her zaman güvenilir olmayabilir (8). Gebeliğin 12. haftasından başlayarak tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir (3).

**Tedavi:** Gebelikte en az 250 µg/gün iyot alınmalıdır. İyotlu tuz alımı kısıtlanan gebelerde ağızdan iyot tabletleri (100, 200 µg tabletler) verilebilir ya da ayda bir 1 damla lugol solüsyonu verilebilir. Ancak metaanaliz sonuçlarına göre gebelikte iyot desteğinin yararlı olup olmadığı konusunda yapılan çalışmaların yetersiz oldu-

**Tablo 3. İyot eksikliğinin maternal fetal neonatal ve uzun dönem etkileri**

**Maternal-Fetal**

- Yetersiz fertilizasyon, preeklampsi, anemi, kol gelişimi doğum, erken ve geç düşükler (düşüklerin % 6'ını oluşturur), ölü doğum, düşük doğum ağırlığı (toplumda %6,8, iyot eksikliğinde %22), meningesel başta olmak üzere konjenital malformasyonlar, mikrosefali, nörolojik ya da guatröz kretinizm, serebellar gelişim defektleri, myelinizasyonda gecikme, 12 haftalıktan sonra tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma, sigara içen annelerde gittikçe artan tiroid volümü, guatr ve nodül oluşumu

**Yenidoğan**

- Perinatal mortalite artışı, guatr, yenidoğan hipotiroidi, tiroid disgenezi sıklığında artma, geçici hipertirotropinemi, konjenital hipotiroidi taramalarında geri çağırılma oranında artma, tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma

**İleri yaşlarda**

- Kretinizm tablosu gösteren sekelli çocuklar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm

ğu görüşüne varılmıştır (4). Yenidoğan iyot eksikliğinde ise 2 500 g altında 150, üzerinde ise 100 µg/gün iyot verilebilir. Kurtoğlu ve ark. (3) tarafından bir gruba tiroksinin bir gruba tiroksine+100 µg iyot tedavisi uygulaması ve sonuçlarda fark olmadığı saptanmıştır. Preterm bebeklerde ise iyot desteğinin yararı konusunda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır.

**B. İyot yüklenmesi:** Gebelikte aşırı iyotlu tuz kullanımı, iyotlu antiseptikler, iyottan zengin deniz yosunu çorbaları, kontrastlı radyolojik incelemeler ve diğer iyotlu öksürük şurupları, ilaçlar iyot yüklenmesi yapabilmektedir. Gebenin günlük 500 µg dan fazla iyot alması iyot yüklenmesine yol açmaktadır.

İyot yüklenmesi anne ve fetusta Wolff-Chaikoff fenomeni oluşturarak maternal-fetal hipotiroidi ve guatra yol açar. Annede multinodüler, uninodüler guatr varsa maternal hipertiroidi tablosuna yol açabilir. Perinatal-postnatal iyot yüklenmesi çoğunlukta sezaryen doğumlarda, perine kesilerinde ya da göbek bakımında iyotlu antiseptik kullanılmasına bağlıdır. Ayrıca bazı merkezlerde "ophthalmia neonatorum" profilaksisi için de kullanılmaktadır, ancak gonokok enfeksiyonlarını önlemede etkinliği yüksek olmadığından kullanılması önerilmemektedir. İyot yükü anne sütü yoluyla da oluşabilir (2).

**Tanı:** Gebe ve bebek idrarında, anne sütünde iyot düzeyinin 200 µg/L üzerinde bulunması tanısaldır. Yenidoğan bebeklerde sT4 düşük, TSH ve tiroglobulin düzeyi yüksek bulunur.

Yenidoğan bebeklerde ortaya çıkan hipotiroidi için geçici bir süre ile L-tiroksine tedavisi verilir. Nadir de olsa yenidoğan hipertiroidi oluşmuşsa klinik tabloya göre tedavi planlanır.

**C. Tiroid otoantikoları:** Annede bulunan TSH reseptörü (TSHR) uyarıcı ya da bloke edici antikolar fetal hipotiroidi ya da hipertiroidi tablosu yapar. Antitiroid peroksidad (anti-TPO) antikoları ise tiroid hormon sentezini bozarak hipotiroidi oluşturur, annede ise düşüklere olabilmektedir (5). Hashimoto tiroiditi olan anne bebeğinin değerlendirme protokolünün ayrı olması gerekmez.

**D. İlaçlar:** Annenin kullandığı antitiroid ilaçlar, propranolol, D-penisilamin fetal hipotiroidi oluşturabilir (2).

**E. Maternal hipertiroidi:** Gebeliklerin %0,4-4'ünde görülmektedir. Olguların %85-92'ini Graves hastalığı oluşturur. Daha nadir olarak toksik adenom, subakut tiroidit ya da tiroksin alımı olabilir. Gestasyonel tirotoksikoz multipl gebelik, hiperemesis gravidarum, bulantı, kusma ve mol hidatiform olarak ortaya çıkar.

Graves hastalığı gebelik öncesinde, gebelikte ya da postpartum ortaya çıkabilir. Daha önceden tiroidektomi ya da radyoaktif iyot ablasyon tedavisi almış hastalarda gebelikte TSHR antikolarında artış görülmektedir. Graves hastalığı annede ve fetusta bir dizi sorun oluşturmaktadır (Tablo 4) (6).

Graves hastalığında anne ve fetusu etkileyen TSHR antikoları immunglobulin G yapısında olup 17-20. haftada plasentayı geçmeye başlarlar. Bu dönemde anne antikor düzeyinin %10 kadarı geçerken, 26-28 haftalıkta %50, 32 haftadan sonra ise %100'ü geçmektedir. Fetal TSH reseptörlerinin uyarılara cevabı 20. haftadan sonra olgunlaştığı için klinik tablo bu dönemde başlar, ancak belirgin fetal hipertiroidi 26-28. haftalarda saptanır. Annede TSHR antikoları uyarıcı ya da bloke edici olabilir. Uyarıcı antikoların baskın olduğu durumlarda fetal hipertiroidi gözlenir. Ancak antikoların zaman içinde karakter değiştirip karşı gruba dönüşebileceği akılda tutulmalıdır.

**Tablo 4. Graves hastalığının maternal ve fetal etkileri**

**Maternal**

Düşükler, preterm doğum, konjestif kalp yetersizliği, tiroid krizi, ablasyo plasenta, gebelikle bağıntılı hipertansiyon, preeklampsi ve ilaçlara bağlı yan etkiler

**Fetal**

Prematürite, SGA, IUGR, guatr, hipotiroidizm, ölü doğum, hipertiroidi, geçici santral hipotiroidizm, ilaçlara bağlı ya da bağımsız konjenital malformasyonlar, gebelik öncesi hipertiroidi bulunan anne bebeklerinde serebral palsi riskinde artma (gebelikte başlayan Graves'te risk artmıyor)

**Postnatal**

Yenidoğan hipertiroidi, geçici hipotiroidi, gebelik sonrası tanı alan Graves'li anne bebeklerinde konvulziyon, dikkat eksikliği, hiperaktivite riski topluma göre yüksek

SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı; IUGR: intrauterin büyüme geriliği

Graves hastalığının tedavisinde metimazol ya da propiltiurasil kullanılır. Teratojenik etkileri nedeniyle ilk 3 ayda metimazol yerine propiltiurasil kullanılır, hepatotoksik olduğu için propiltiurasile devam edilmez metimazole geçilir (7). Radyoaktif iyot tedavisi kontrendike olup ağır tirotoksikoz olgularında tiroidektomi düşünülebilir. Annede taşikardi terleme ve çarpıntı olması durumunda beta-bloker tedavisi düşünülür. Propranolol verilen annelerde düşük riski artar. Fetusta ise bradikardi, intrauterin büyüme geriliği, düşük APGAR skoru, solunum depresyonu, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve hipoglisemi riski ortaya çıkabilmektedir.

Antitiroid ilaç dozları hastalığın kontrol derecesine göre ayarlanır, ancak propiltiurasil 600, metimazol 40 mg/günden fazla verilmez. Gebeliğin sonlarına doğru ilaç dozu azaltılır, hatta kesilebilir. İlk trimesterde metimazol kullanılmasına bağlı aplazia kutis, koanal atrezi, özafagus atrezisi, Potter sendromu ve dismorfik yüz yapısı gibi konjenital malformasyonlar meydana gelebilir. Ancak hipertirodiye bağlı ya da propiltiurasile bağlı malformasyonlar da bildirilmiştir. Tionamidlerin dozuna bağlı olarak fetal guatr ve hipotiroidi tablosu görülebilir. Annede ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, artralji, lökopeni ve döküntüler oluşabilir. Gebeliğin 26-28. haftalarında maternal T4, TSH ve TSHR antikorları ölçülür ve fetal ultrasonografi (US) ile guatr araştırılır. Fetal guatr varlığında fetus hipotiroidik ya da hipertiroidik olabilmektedir. Doppler US ile kanlanma periferde ise hipotiroidi, merkez ve periferde yoğun kanlanma varsa hipertiroidi düşünülmelidir. Ayrıca kordosentez yapılarak fetal tiroid fonksiyonları değerlendirilir. Tanıya destek olan diğer bulgu ise fetal kemik yaşı tayinidir. Normalde fetal femur distal epifizi 31 hafta civarında belirlemektedir. Gebelik haftası 28 civarında olan bir fetusta distal femur epifizinin gözlenmesi hipertiroididi, 33 haftaya

gelmesine karşın distal femur epifizinin henüz çıkmaması ise hipotiroidiyi destekler. Tiroid stimulan hormon reseptör antikorları 26-28. gebelik haftasında ölçülmelidir. Özellikle tirotoksikoz tablosu bulunmayan, levotiroksin tedavisi alan eski Graves hastalarında antikor ölçümünün daha önemli olduğu bilinmektedir. Tiroid stimulan hormon reseptör antikor düzeyinin normalin 3 katını geçmesi önemlidir (Normalde <1,75, sınır 5 IU/L) (6).

**F. Fetal hipertiroidi ve hipotiroidi:** Graves'li annelerde siktir, ancak Hashimoto tiroiditi olgularında da olabileceği görülmüştür. Tiroid stimulan hormon reseptör stimulan antikorlara bağlı olarak 20. gebelik haftasından başlayarak ortaya çıkar, ancak belirgin fetal tirotoksikoz 26-28 gebelik haftasından itibaren gözlenmektedir. Fetusta taşikardi (>160/dak), kalp yetersizliği, artmış fetal hareketler, fetal hidrops, guatr, ileri kemik yaşı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), prematür doğum ve fetal ölüm gibi bulgu ve belirtiler gözlenir. Kordosentez ile sT4, TSH ve TSHR antikorları ölçülür, ancak kordosentezin %1 fetal kayıp, fetal bradikardi, enfeksiyon, fetal ve kord hemorajileri ve % 5 preterm eylem riski bulunduğu akılda tutulmalıdır. Fetal hipertiroidi varsa anneye antitiroid ilaçla birlikte beta bloker başlanır, fetal büyüme ve taşikardiye göre doz ayarı yapılır, metimazol dozu 10-20 mg/gün olarak verilir, fetal kalp hızınının 140 civarında tutulması hedeflenir, fakat sadece kalp hızı ölçüt alınırsa aşırı doz olasılığı vardır. Ağır olgularda blok+replasman tedavisine başvurulur. Bu protokolda anneye yüksek doz metimazol verilirken tiroksin replasmanı da yapılmaktadır.

Gravesli annelerde blokan TSHR antikorları varlığında ya da yüksek doz tedaviye bağlı olarak fetal guatröz hipotiroidi tablosu oluşabilir. Guatıra bağlı trakea ve özefagusu komp-

resyon ve polihidroamnios görülür. Tanı ultrasonografi ve kordosentezle konulur. Bu hastalarda intraamniotik levotiroksin tedavisine geçilir. Genellikle fetal ağırlığa göre 10 µg/kg/hafta levotiroksin birkaç hafta verilmektedir (6).

**G. Yenidoğan hipertiroidi:** Genellikle Graves’li anne bebeklerinde gözlenir. Daha nadir olarak Hashimoto anne bebeklerinde, McCune-Albright sendromu, tiroid reseptör beta gen mutasyonlarında, TSH reseptör aktive edici mutasyonlarında, iyot yüklenmesinde (oldukça nadir), aşırı doz tiroksin verilmesinde (iyatrojenik) ortaya çıkabilir. Diğer önemli bir nokta ise biotin kullanılan bebeklerde etkileşim ile biyokimyasal yalancı hipertiroidi rakamları görülebileceğidir.

Graves’li anne bebeklerinde klinik tabloyu oluşturan uyarıcı TSHR antikörlerin varlığıdır. Doğumda olabilir ya da postnatal 5-10. günlerde ortaya çıkar, bu sürede anneden geçen tionamidlerin serum düzeyi azalır. Serumda her iki tür antikor bulunan bebeklerde yarı ömrü daha kısa olan (yaklaşık 7,5 gün) blokan antikörlerin azalmasıyla birlikte tabloya uyarıcı antikörler hakim olur ve geç başlayan hipertiroidi görülebilir. Genellikle 3 haftada belirse de 45 gün hatta aylar içinde hipertiroidi tablosu ortaya çıkabilir.

Yenidoğan hipertiroidili bebeklerde taşikardi, aritmi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, guatr (% 50 olguda), jittersiness, hipereksitabilite, abartılmış Moro refleksi, apne, akrosiyanozun uzaması, aşırı iştaha karşın kilo alamama, karaciğer dalak büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapağı retraksiyonu, ekzoftalmus (TSHR aktive edici mutasyonlarda gözlenmez), periorbital ödem, meme büyüklüğü, ateş, terleme, kusma, palmar-plantar eritem, sistemik-pulmoner hipertansiyon, şilotoraks, indirekt ya da konjuge hiperbilirubinemi, polisitemi, trombositopeni gözlenir. Kemik yaşı ileridir, kraniyosistoz saptanabilir. Bebeklerde infantil kolik, konjenital enfeksiyon, yenidoğan sepsis, ürtikaria pigmentoza tanıları konabilir. Tanıda tiroid hormon testleri, tiroid ultrasonu yardımcıdır. Son trimesterde annede TSHR uyarıcı antikörlerin normalin 3 katından yüksek olması yenidoğan hipertiroidi için prediktiftir (Normalde <1,75, hastalarda >5,0 IU/L). Tedavide metimazol, beta blokerler, lugol solüsyonu kullanılır. Fetal ve yenidoğan hipertiroidinin izlem algoritması Şekil 1’de izlenmektedir (6).

**H. Maternal hipotiroidi:** Tüm gebelerin %2-5’inde TSH yüksekliği saptanır. İyot desteği uygulanmış bölgelerde Hashimoto tiroidit, tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi almış Graves hastaları en sık nedenlerdir. İyot eksikliği sorunu çözülmemiş bölgelerde yaşayan ya da deği-

şik nedenlerle tuz alımı kısıtlanmış gebelerde guatr ve hipotiroidi gözlenir. Ayrıca annelerde anti-TPO pozitif ise subklinik hipotiroidi ve hipotiroksinemi görülme oranı yükselir. Ayrıca anti-TPO pozitif gebelerde düşük riskinin de arttığı ortaya konulmuştur. Gebelerde tip 1 diyabet varsa hipotiroidi riski 3 kat yükselir. Gebelerde subklinik hipotiroidi, hipotiroksinemi ya da belirgin hipotiroidi şeklinde gözlenebilir. Klinik yakınmalar gebelik bulguları ile örtüşebilir. Gestasyonel hipertansiyon toplumda %8 iken subklinik olgularda %25’e, ağır hipotiroidide %36’ya kadar yükselmektedir. Sezaryen doğum olasılığı artar. Plasental abrupsiyon, anemi, postpartum kanama, preterm doğum riski (gebeliğin 16. haftasında TSH> 3 mU/L ise 3,13 kat artış), düşük doğum ağırlığı, fetal beyin gelişiminin olumsuz etkilenmesi gibi maternal-fetal yan etkiler saptanır. Normal TSH değerlerinin üst sınırı konusunda son yıllarda 4 mU/L’nin dikkate alınması önerilmektedir. Belirgin hipotiroidi olgularında tedavi verilir. Gebelikten önce hipotiroidi varsa L-tiroksin dozu 8. haftalıktan başlayarak %25-40 oranında artırılmalıdır (8). Hipotiroidi nedeni sadece anneye aitse bebekte kontrol gerekmez. Ancak etioloji hem anneyi hem bebeği etkiliyorsa postnatal 10-14. günlerde kontrol yapılmalıdır.

**I. Maternal hipotiroksinemi:** Gebelerde normal TSH düzeyine karşın FT4 düzeyinin 2,5 ya da 5 persentil altında olmasına hipotiroksinemi adı verilmektedir. Gebelerin %1-2’sinde saptanmaktadır. Nedenler arasında iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, pro-antianjiyojenik faktör dengersizliği, çevresel toksinler (çevresel kaynaklardan ya da annenin sigara içmesine bağlı tiosiyanat yüklenmesi, pestisitler, “polychlorinated biphenyl” (PCB), perklorat, fitalat, bisfenol-A) yer almaktadır. İlk taramada TSH <2,5 mU/L altında ise önce 3-4 haftada bir, ikinci yarıdan sonra ise 6 haftada bir TSH tekrar ölçülmelidir. Gebelerde iyot, demir eksikliği, çevresel toksinler (PCB, pestisitler, tiosiyanat) klinik tabloyu derinleştirmektedir, iyot ve demir desteği de gerekebilir. Hipotiroksinemi varlığında glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1) ekspresyonunda azalma ile beyin -plasenta gelişimi olumsuz etkilenir. Maternal hipotiroksinemi tedavisi eksik ya da hiç yapılmayan bebeklerde IQ puanı düşmektedir. Hipotiroksinemi tedavisi için değişik öneriler bulunmaktadır (8).

Amerikan Tiroid Birliği subklinik hipotiroidi ve hipotiroksinemi olgularında dikkate alınacak kılavuz hazırlamıştır (Tablo 5) (1).

**İ. Fetal hipotiroidi:** Maternal iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, tionamidler, lityum, amiodaron, kobalt, D-penisilamin

**Tablo 5. Gebelikte subklinik hipotiroidi ve hipotiroidksinemi için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzu (1)**

Laboratuvar verileri	Levotiroksin tedavisi	Öneri gücü	Kanıt kalitesi
Anti-TPO + ve TSH gebelik referans değeri üstünde	Evet	Güçlü	Orta
Anti-TPO - ve TSH >10 mU/L	Evet	Güçlü	Düşük
Anti-TPO + ve > 2,5 ve üst limit altında	Düşün	Zayıf	Orta
Anti-TPO - ve TSH >üst limit ve <10mU/L	Düşün	Zayıf	Düşük
Anti-TPO - ve TSH gebelik referans değerleri içinde ya da <4 mU/L	Hayır	Güçlü	Yüksek
İzole maternal hipotiroidksinemi a	Hayır	Zayıf	Düşük

\*FT4 düzeyinin 2,5 ya da 5. persentil altında olması

Anti-TPO: anti tiroid peroksidaz; TSH: tiroid stimulan hormon

**Tablo 6. Down sendromlu bebeklerde izlem klavuzu**

TSH düzeyi >6 mU/L ve sT4 0,7 ng/dL ise ya/ya da klinik varsa	Tedaviye başlanır
TSH 6-11 arasında, sT4 0,7-1,79 arasında ve klinik yoksa	Tedavi gereksiz
TSH 11-20,9 mU/L, sT4 normal ve klinik yoksa	Tedavi verilebilir ya da izlenir
TSH>21 mU/L ise	sT4 dikkate alınmadan tedaviye başlanır

kullanımı, maternal-fetal *POU1F1*, *PRO1* mutasyonları, blokan tip TSHR antikoru (Graves ya da Hashimoto annelerde), kontrolsüz maternal tirotoksikozu bağlı geçici santral hipotiroidi oluşabilmektedir. Fetal kalp hızı normal ya da <100/dak altında olması, fetal hareketlerde azalma, tiroid ultrasonografi ile periferik kanlanma azalması ve Ranzini kriterlerine göre guatr varlığı saptanmaktadır (3). Tedavide annenin yeterli iyot, demir ve L-tiroksin alması, ağır olgularda kord yoluyla ya da intraamniotik L-tiroksin enjeksiyonları planlanır. L-tiroksin dozu fetal ağırlığa göre 10 mcg/kg hesaplanır, haftada bir 4-8 hafta uygulanır. Bir çalışmada triiyodotiroasetik asit (TRİAC) verilmesinin plasentayı rahatlıkla geçerek T3'e bağlandığı gösterilmiştir (2).

**J. Down sendromu:** Genellikle ileri yaş gebeliklerinde risk artar. Down sendromlu çocuklarda konjenital hipotiroidi riski 30-40 kat artmaktadır. Sarıcı ve ark. (9) 80 olguda %53,8 oranında tiroid problemi saptamıştır. Hipotiroidi 2, iyot eksikliği 12, iyot yüklenmesi 4, hipertirotropinemi 32 olguda gözlenmiştir. Down sendromu saptanan bebeklerde İskoçya kılavuzu kullanılmaktadır (Tablo 6) (10).

**K. Maternal sistemik lupus eritematozus (SLE) ve tiroid:** Maternal SLE olgularında anti-TPO, antitiroglobulin (anti-TG) yüksek olup %21 oranında tiroid problemleri gözlenir. Hipotiroidi %5,7 oranındadır, kontrol grubunda ise %1 civarındadır. Hipotiroidik anne fetuslarında kalp bloğu daha sıktır yenidoğan hipotiroidi gözlenebilir. Bir çalışmada 1/49 olguda hipotiroidi ile birlikte

nefrotik sendrom saptanmıştır. Bebeklerde otizm riski 2,19 kat yükselmektedir (11).

**L. Yenidoğan hipertirotropinemi:** Yenidoğan bebeklerde normal sT4 düzeyine karşın TSH düzeyinin yüksek olmasıdır. Birinci aydan sonra TSH düzeyinin 6-20 mU/L olması kalıcı hipertirotropinemi olarak tanımlanır. Yaklaşık 1/1 000-1/10 000 bebekte rastlanır. İdiyopatik olabilir ya da iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, Down sendromu, gestasyonel diyabet, blokan antikoru, psödohipoparatiroidi, antitiroid ilaçlar, düşük doz radyasyon (<10 mCi) söz konusu olabilir. Radyoimmünassay (RIA) ölçümlerinde sarkoidoz antikoru, anneden geçen antitiroid antikoru, bazı hormonlar TSH yüksekliğine yol açabilir. Tiroid stimulan hormon düzeyi ilk 1 ayda normalleşirse geçici olduğunu gösterir. Diğer olgularda TSH yüksekliği 6 ay sürer ancak TRH'a karşı TSH cevabı 3-7 yıl yüksek ölçülebilir.

**M. Anne sütü ve tiroid:** Anne sütü yoluyla iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, radyoaktif maddeler, antitiroid ilaçlar, sigara içimi ile tiosiyanat, perklorat, nitrat, kurşun, litium, amiodaron, kadmiyum, anti-TPO, TSHR antikoru yenidoğan bebekte tiroid disfonksiyonlarına yol açabilir. Tionamidler emzirmeden 3-4 saat önce içilmelidir. Radyoaktif iyot için 2-14 gün, teknesyum-99 için 15 saat-3 gün süreyle anne sütünün kesilmesi önerilmektedir (6).

**N. Gebelikte tiroid taraması yapılmalı mı?** Endokrin derneklerinin genel görüşü standart tiroid taramasının yararlı olmadığı yönündedir. Tiroid taramasının yararlı olacağı olgularda yapılması önerilmektedir (Tablo 7) (1). Amerikan

**Tablo 7. Gebelikte tiroid taramasının önerildiği durumlar**

---

Tip 1 diyabet, gestasyonel diyabet
Morbid obezite (BMI>40 kg/m <sup>2</sup> )
Daha önce hipotiroidi, hipertiroidi öyküsü ya da tiroid disfonksiyon bulgu ve belirtileri varsa
Klinik anlamda hipotiroidi varlığı
Pozitif familial otoimmün hastalık öyküsü (Vitiligo, Addison, Çölyak)
AntiTPO+guatr varsa
Önceki gebeliklerinde benzer öykü
Tiroidektomi, radyoaktif iyot ablasyon, baş boyun radyasyon uygulanması
30 yaş üzeri
Multipl gebelik (>2), infertilite, preterm doğum, fetal kayıp öyküsü
Amiodaron, lityum, propranolol, D-penisillamin alımı, son 6 hafta içinde radyokontrast uygulanması
Orta-ağır iyot eksikliği bölgelerinde yaşama

---

Anti-TPO: anti tiroid peroksidaz

Tiroid Birliği (ATA) tarafından önerilen gebelerde tiroid disfonksiyonu yönetimi Tablo 7’de özetlenmiştir (1).

### Yenidoğanda konjenital hipotiroidi, TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım: <sup>1, 2, 3</sup>

Konjenital hipotiroidi (KH1) tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan ve yenidoğan bebeklerde en sık görülen endokrin sorundur. Kalıcı ya da geçici olabilir (Tablo 8) (2, 12-13). Son yıllarda dünya genelinde 2 000-3 000 canlı doğumda bir bildirilmekte olup iyot eksikliği bölgelerinde geçici KH olgularındaki artış nedeniyle 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır.

Kalıcı primer KH nedenleri içinde en sık görüleni disgenezidir (%85). Disgenezi nedenleri arasında da KH’ye en sık yol açan dilaltı ektopik tiroiddir (13). Dishormonogenez, santral hipotiroidi ve hipotiroidin periferik formları oldukça nadir görülür.

Geçici KH nedenleri arasında ise en sık görülenler iyot eksikliği ya da iyoda maruziyettir. Ülkemizde geçici hipotiroidi sıklığı yüksek olup (1/752-1/1 236) (14-15) başlıca nedeni iyot eksikliğidir. Bununla birlikte iyot eksikliği ya da fazlalığının yalnız KH’ye değil geçici “TSH yüksekliğine” de (T4 normal sınırlarda, TSH yüksek, bkz. dipnot 3) yol açtığını unutmamak gerekir. Ülkemizde ulusal tarama verilerinde KH insidansının 2012’den sonra 1/400 gibi yüksek olma nedeni geçici “TSH yüksekliklerinin” de hipotiroidi gibi tanı alıp tedavi edilmesinden kaynaklanmakta olabilir.

<sup>1</sup> Çalıştay raporundaki önerilerin önemli bölümü 2014 yılında yayımlanan Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu (ESPE) kılavuzuna (diğer endokrin topluluklarından temsilcilerin katılımıyla hazırlanmıştır) dayanmakta olup bu

önerilerde kullanılan derecelendirme “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) sistemine göre. Öneriler 1. güçlü öneri (klinik durumların çoğunda hastaların çoğuna uygun, yararları zararlarından üstün); 2. zayıf öneri (çalışma grubunun konsensüsü ya da göz önünde bulundurulması gereken öneri; en iyi seçenek klinik durum, hasta değerleri, yarar ve zararının dengelenmesine bağlı ya da belirsiz) olarak belirtilmiştir. Kanıt düzeyi: ⊕⊕⊕ çok kaliteli (ileriye dönük kohort ya da randomize kontrollü çalışmalara dayanan kanıt), ⊕⊕⊙ orta derecede kaliteli (gözlemsel ya da yöntem hatası olan çalışmalar, çelişkili ya da dolaylı kanıt), ⊕⊙⊙ düşük kaliteli (olgu serileri, sistemli olmayan klinik gözlemlere dayalı kanıt) olarak sınıflandırılmıştır.

<sup>2</sup> Terim birliği açısından sT4 (TT4) düşük iken TSH düzeyinin normal, yüksek ya da düşük saptanması hipotiroidi; sT4 (TT4) normal iken TSH düzeyinin hafif derecede yüksek (6-20 mIU/L) saptanması TSH yüksekliği olarak adlandırılmıştır.

<sup>3</sup> Tiroid hormon düzeyleri yaşa göre değerlendirilmelidir (12). TT4 için Amerikan Pediatri Akademisi’nin (AAP) alt sınır önerisi 10 mcg/dl’dir (23) (ancak TBG eksikliğinin dışlanması gerekir). sT4 düzeyi farklı deney kitlelerinde değişkenlik göstermekte olduğundan okura kesin bir öneri yapmak olanaklı değildir. Farklı çalışmalarda yenidoğan dönemine ilişkin alt sınır 0,62-1,18 ng/dl (8-15,5 pmol/L) olarak bildirilmiştir (24,44-47). Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzunda ağır-orta-hafif KH için referans sT4 düzeyleri sırasıyla <5, 5-10 ve 10-15 pmol/L’dir (12). Değerlendirmeyi güçleştiren bir diğer sorun da ülkemizde pek çok laboratuvar raporunda bildirilen normların erişkin yaş grubuna ait olmasıdır. Oysa yenidoğanların sT4 düzeyi erişkinlerden oldukça yüksektir. İdeal yaklaşım her laboratuvarın kendi norm çalışmasını yapmasıdır. Değerlendirme için raporlayan laboratuvardan yenidoğan dönemine özgü normlar istenmelidir. Tiroid stimulan hormon için normalin üst sınırı yenidoğan döneminde genellikle (bazı çalışmalarda 3. aya dek) 9,3 mIU/L olarak bildirilmiştir.

**Tablo 8. Konjenital hipotiroidi nedenleri**

a. Kalıcı KH

- Primer KH
  - o Disgenezi (aplazi, hipoplazi, ektopik tiroid, hemiagezezi\*)
  - o Dishormonogenez (NIS [SLC5A5] defekti, TPO eksikliği, hidrojen peroksid jenerasyon bozukluğu [DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları], TG eksikliği)
  - o TSH rezistansı (TSHR mutasyonu, G protein defekti)
- Santral KH
  - o İzole (TSHB, TRH, TRH reseptör, IGSF1, TBL1X gen mutasyonları,)
  - o MHHE (HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PROP1 gen mutasyonları)
- Periferik
  - o Tiroid hormon transport bozukluğu (MCT8 eksikliği-Allan-Herndon-Dudley sendromu)
  - o Tiroid hormon metabolizma bozuklukları (Deiyodinaz eksikliği, DEHAL1 [SECISBP2] gen mutasyonları)<sup>3</sup>
  - o Tiroid hormon rezistansı (Tiroid reseptör [THRB ve THRA] mutasyonları)

b. Geçici KH

- Anne ya da bebekte iyot eksikliği,
- Anne ya da bebekte aşırı miktarda iyoda maruziyet
- Annenin kullandığı antitiroid ilaçlar,
- Annedenden geçen TSHR blokan antikolarlar,
- Heterozigot formda DUOX2 ve DIOXA2 mutasyonları,
- Konjenital hepatik hemanjiom,

\* Disgenezi nedenleri arasında yer alan hemiagezezinin çok nadir görüldüğü düşünülmeyle birlikte son yıllarda hemiagezezi sıklığının düşünülmesi kadar nadir olmayabileceği (0,02-0,2%), ancak hipotiroidiye yol açmadığı ortaya çıkmıştır. O nedenle hemiagezezi saptanması hipotiroidi (sT4 düşüklüğü) yokluğunda KH tanısı koydurmaz (41,42)

DEHAL1: dehalojenaz 1, DUOX2: Dual oksidaz 2; DUOX2A: Dual oksidaz 2A; KH: konjenital hipotiroidi; MCT8: monokarboksilat taşıyıcı 8; MHHE: multipl hipofizer hormon eksikliği; NIS: Sodyum iyot simporter; TG: tiroglobulin; TPO: tiroid peroksidaz; TRH: tirotropin uyarıcı hormon; TSH: tirotropin; TSHR: tiroid stimulan hormon reseptörü

Ancak bazı çalışmalarda 14. günden sonra TSH düzeyinin 6-20 mIU/L arasında olması hafif yükseklik olarak tanımlanmış olup sT4 düşüklüğü yoksa başlı başına "TSH yüksekliği" (hipertirozinemi) olarak değerlendirilmektedir. Tiroid stimulan hormon yüksekliği de hipotiroidi gibi "geçici" ya da "kalıcı" (12) olabilir. Ülkemizde geçici TSH yüksekliği sık görülmektedir.

Tiroid hormonları yaşamın ilk yıllarında sinir sisteminin gelişmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle ağır hipotiroidide tanının gecikmesi önemli ve kalıcı zihinsel ve motor gelişim geriliğine yol açar. Tanısı geciken ağır hipotiroidili olgularda zihinsel gerilik, psikiyatrik bozukluklar, spastisite, yürüme ve koordinasyon bozuklukları ortaya çıkar.

Konjenital hipotiroidili olguların %90'dan fazlası yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez (16-17). Bu durum kalan tiroid işlevi, deiyodinaz adaptasyonu ve gebeliğin sonunda anneden geçen tiroksine bağlan-

maktadır. Ülkemizden bir çalışmada yenidoğan taramasından önce KH'li bebeklerin yalnızca %3,1'inin yaşamın ilk ayında tanı aldığı, ortalama tanı yaşının 2 yaş olduğu ortaya konmuştur (17). Yenidoğan döneminde hipotiroidinin bulgu verme oranı düşük olduğundan KH'li olguların erken tanı ve tedavisi gelişmiş ülkelerde yenidoğan taramalarına dayanmaktadır (12).

Yenidoğan döneminde belirti veren bebeklerde en sık karşılaşılan belirtiler aktivite azlığı, çok uyuma, beslenme güçlükleri, kabızlık ve uzamış sarılıktır. Fizik incelemede en sık karşılaşılan bulgular ise kaba, mikrosödematöz yüz görünümü, kalın sesle ağlama, fontanelerin geniş olması, dil büyüklüğü, karında bombelik, göbek fıtığı ve hipotonidir. Ayrıca KH'li olgularda eşlik eden anomaliler (%8,4) (18), özellikle kalp anomalileri ve nadir görülen bazı sendromlar bildirilmiştir. Örneğin Pendred sendromunda sensörinöral işitme kaybı hipotiroidi ve guatra eşlik eder. Tiroid transkripsiyon faktörü 2 (TTF2-FOXE1) mutasyonlarında yarı damak,



koanal atrezi, hipoplastik bifid epiglottis, dikensi saçlar (Bamforth-Lazarus sendromu); tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1-NKX2.1) mutasyonlarında ise yenidoğan uzmanlarını ilgilendiren önemli bulgular (respiratuar distress sendromu, hipotoni, ataksi, mikrosefali, koreatetoz, global gelişim geriliği) hipotiroidiye eşlik edebilir (13).

Çok sayıda çalışma KH taramasının, erken tanı-tedavi ile ağır KH'li çocuklarda bilişsel gelişimin normal ilerlemesine olanak sağladığını, ayrıca tiroid hormonlarının normale döndürülmesine dek geçen sürenin gelişimsel sonucu etkilediğini ortaya koymuştur. (19-21). Öte yandan taramanın gelişimsel sonuçlarını değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde hafif ya da subklinik (yalnız orta derecede TSH yüksekliği ile tanı alan) hipotiroidide çarpıcı gelişimsel olumsuzluk ortaya çıkmadığı görülmüştür. Başka bir deyişle gelişimsel incelemelerde ağır hipotiroidili olgularda saptanan sonuçlar hafif ya da subklinik KH'li olgulara ekstrapole edilemez (22). Bu nedenle KH taramasında birincil amaç primer KH'li olguları saptamaktır (1/⊕⊕⊕, 12). Ülkemizde 2006 Aralık ayından bu yana ulusal ölçekli yürütülen yenidoğan taraması, primer KH'yi yakalamaya yönelik en duyarlı yöntem olan kapiller topuk kanında TSH ölçümü (1/⊕⊕⊕, 12) ile yürütülmektedir. Taramada kapiller topuk kanı TSH düzeyi eşik değerinin üstünde bulunan olgular serumda tiroid hormon ölçümü için geri çağrılmaktadır. Geçici KH'ye de tiroid hormon bozukluklarının sık görüldüğü bazı özel popülasyonlarda (prematüre, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, yoğun bakım birimlerinde yatan hasta preterm, çoğul gebelikler, özellikle aynı cinsiyette olanlar, topuk kanı örneği yaşamın ilk 24 saatinde alınmış bebekler) ilaç kullanımı, hipotalamo-hipofiz ekseninin olgunlaşmamış olması, ciddi hastalık, fetofetal transfüzyon vb nedenlerle TSH yükselmeyebilir ve KH taramasında kaçınılabılır. Bu bebeklerde 15 günlükken ya da ilk testten 2 hafta sonra tarama için ikinci örnek alınması önerilmektedir (2/⊕⊕⊕,12). İkinci değerlendirmede hipotiroidi saptansa bile genellikle geçicidir, o nedenle 3 yaşından sonra tedavi kesilerek kalıcı-geçici ayırımı yapılmalıdır.

#### **Konjenital hipotiroidi tanısı**

Konjenital hipotiroidi taramasından hipotiroidi şüphesi ile geri çağrılan ya da yenidoğan döneminde hipotiroidi düşündürülen bulguları olan bebeklerde ayrıntılı bir fizik inceleme (yukarıda belirtilen klinik bulgular ayrıca varsa sendromik bulguların belirlenmesi amacıyla, 1/⊕⊕⊕, 12) ve serum tiroid hormon düzeyleri ölçül-

melidir. İlk incelemede tiroksin (sT4 ya da TT4) ve TSH düzeyi çoğunlukla yeterlidir.

Konjenital hipotiroidi daha önce de belirtildiği gibi tiroid hormon düşüklüğü ile tanımlanır. Taramadan hipotiroidi şüphesi ile geri çağrılan bebeklerde KH tanısı serumda T4 (sT4 ya da TT4) düzeyinin yaşa göre düşük (bkz. dipnot 3) olmasına dayanmalı ve hemen tiroid hormon tedavisi başlanmalıdır (1/⊕⊕⊕, 12). Etiolojiye yönelik incelemeler tedaviyi geciktirmemelidir.

Son Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzunda serum TSH düzeyi 20 mIU/L'nin üzerindeyse sT4 normal olsa bile tedavi başlanması önerilmektedir (2/⊕⊕⊕,12). Ülkemizde iyot eksikliği ve geçici TSH yüksekliklerinin sıklığı göz önünde bulundurulduğunda eğer olanaklı ise çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek karar verilmesi (1 ayı doldurmadan yeniden test etme yoluna gidilebilir), bu olanak yoksa tedavi başlanması önerilebilir (bkz. vaka örneği 1).

Sağlıklı yenidoğanlarda 21. günden sonra sT4 düzeyi yaşa göre normal sınırlarda iken TSH düzeyi 6-20 mIU/L arasında ise (TSH yüksekliği-hipertirotropinemi) ESPE kılavuzu iki seçenek önermektedir: a. tanıyı kesinleştirme amacıyla ek incelemeler yapılabilir (görüntüleme dahil); b. aileyle tartışılarak ileride tedavi kesilip değerlendirmek üzere tedavi başlama ya da tedavi vermeden 2 hafta sonra yeniden test etme yoluna gidilebilir (2/⊕⊕⊕,12). Ülkemizde geçici TSH yüksekliğinin sık görüldüğü, ayrıca bu grubun gelişimsel açıdan olumsuzluk beklenen riskli nüfus olmadığı göz önünde bulundurulduğunda yeniden test etme yaklaşımı gereksiz tedaviden kaçınma açısından yeğlenebilir, olanaklı ise değerlendirme çocuk endokrinoloji uzmanlarına bırakılabilir. Bu tür olgularda ilk öneri (ek incelemeler-görüntüleme) ülkemizde özellikle geçici olguların sıklığı göz önünde bulundurulduğunda çok sayıda gereksiz inceleme ve maliyet doğuracaktır. Bu olguları önleme ve değerlendirilmesinde povidon iyodür kullanımının sorgulanması, yenidoğan popülasyonunda gereksiz povidon iyodür kullanımından kaçınılması iyoda maruziyetten kaynaklanan TSH yüksekliklerini önleyebilir.

Konjenital hipotiroidi saptanan yenidoğanlarda hipotiroidinin şiddeti gelişimsel prognoz açısından önem taşır. Yukarıda belirtildiği üzere ağır olgularda tiroid hormon düzeyinin en kısa sürede normale getirilmesi gelişimsel sonuçları etkileyecektir. Hastalığın şiddetini belirlemede klinik bulgular (örn. arka fontanelin 5 mm den fazla açık olması, ön fontanel genişliği ve sagittal sütürün geniş olması), tiroksin düzeyi, diz grafisinde bir ya da her iki epifizin gelişmemiş

**Tablo 9. Sağlıklı yenidoğanlarda (10 günlük) tiroid hormon düzeyleri<sup>a</sup>**

Hormon	n: 82	2,5p	Medyan	97,5p
TSH		1,19	4,95	10,72
TT4 (mcg/dL)		9,21b	13,27	19,26
sT4 (ng/dL)c		1,18	1,75	2,49
TT3 (ng/mL)		1,43	1,96	3,26
sT3 (pg/mL)		3,10	4,25	5,65

<sup>a</sup>Tiroid hormonları için dönüşüm faktörü: TT4 ve sT4 için konvansiyonel birimden (mcg/dL ve ng/dL), S1'e (nmol/L ve pmol/L) dönüştürürken 12,87 ile çarpılması gerekir. TT3 ve sT3 için konvansiyonel birimden (ng/ml ve pg/ml), S1'e (nmol/L ve pmol/L) dönüştürürken 1,54 ile çarpılması gerekir

<sup>b</sup> AAP kılavuzunda TT4 için alt sınır 10 mcg/dl (normalin 2 SS altı olarak bildirilmiştir)(43)

<sup>c</sup> Başka çalışmalarda yenidoğanda sT4 düzeyi için 2,5 persentil 8-12 pmol/L (0,6-0,93 ng/dl) arasında 97,5 persentil 25-30 pmol/L (1,94-2,33) arasında bildirilmiştir (44-48)

olması gösterge olarak kullanılabilir. Tanı sırasındaki TT4 düzeyi 3 mcg/dl'nin (40 nmol/L) altında olan bebekler, TT4 düzeyi normal bebeklerle karşılaştırıldığında çocukluk çağında 10 puanlık IQ kaybı bildirilmiştir (23).

Mutlu ve ark. (24) sağlıklı yenidoğanlarda tiroid hormon düzeylerini inceleyen çalışmalarında 10 günlük yenidoğanlarda 2,5 persentil, medyan ve 97,5 persentil sT4 düzeyleri sırasıyla 1,18; 1,75 ve 2,49 ng/dL (15,2; 22,5 ve 32 pmol/L) bildirilmiş (24, Tablo 9) olup veriler plazma sT4 düzeyine göre hastalık şiddetini biyokimyasal olarak sınıflandırmaya olanak tanımaktadır. Buna göre sT4 düzeyi <5, 5-10, ve 10-15 pmol/L arasında sırasıyla hafif, orta ve ağır hipotiroidi olarak sınıflandırılabilir (12). Ancak sT4 düzeyi normallerinin farklı laboratuvarlarda değişkenlik göstereceği unutulmamalıdır (bkz. dipnot 3, Tablo 9).

Serum tiroid hormon ve TSH düzeyi ile KH tanısı alan bebeklerde tedaviyi geciktirmemek şartıyla etiyolojik incelemeye yönelik testler (örn. tiroid görüntülemesi, tiroglobulin, anne ya/ya da bebek idrarında iyot düzeyi, vb) yapılabilir. Bu incelemeler etiyolojiyi aydınlatmaya, geçici-kalıcı ayırımına, hatta tiroid hormon düzeyleri kesin olarak hipotiroidi tanısı koymaya yeterli olmayan sınırdaki olgularda (örn. TSH yüksekliği) tanıya yardımcı olabilir.

Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzunda TSH yüksekliği olan bebeklere hem sintigrafi hem de USG çekilmesi önerilse de (2/⊕⊕⊕), ülkemizde geçici TSH yüksekliğindeki sıklık göz önünde bulundurulduğunda bu yaklaşım maliyeti ciddi ölçüde artırmasının yanı sıra sintigrafi çekilmesi çok sayıda sağlıklı bebeğin radyoaktif

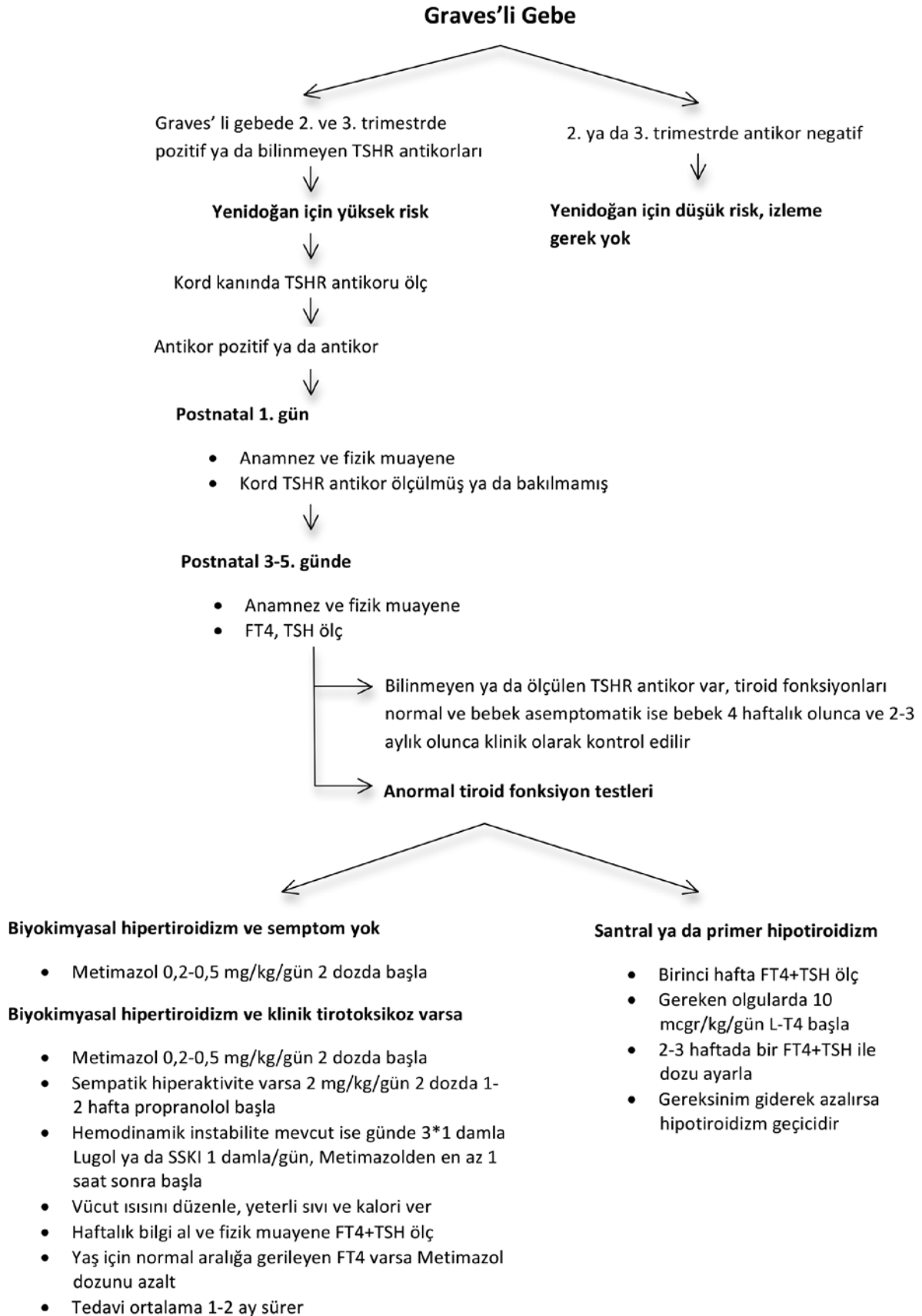
incelemeye tabi tutulmasına yol açacaktır. Öte yandan yenidoğanda tiroid USG'sinin rezolüsyonu yüksek cihaz ve yenidoğan probu gerektirdiği, ayrıca gözlemciye bağımlı yöntem olduğu, yanıltıcı sonuçlar verebileceği (örn. tiroid agenezisinde çevre bölgedeki yağ dokusu tiroid dokusuyla karıştırılabilir) unutulmamalıdır. Görüntülemenin erken dönemde çocuk endokrinologlarıyla birlikte seçilmiş olgularda kullanılması önerilebilir. Tedaviyi geciktirmemeli, sintigrafi kullanılacaksa tedavi başladıktan sonra 7 gün içinde çekilmelidir (1/⊕⊕⊕, 12). Hipotiroidi tanısı alarak tedavi edilen olgularda USG daha sonraki aylarda optimal koşullarda çekilebilir. Görüntülemeye bez yerinde saptanan olgularda daha sonraki yaşlarda tanının gözden geçirilmesi gerekecektir (1/⊕⊕⊕, 12).

Ülkemizde olduğu gibi kapiller kanda TSH ölçümüyle yürütülen taramalar primer hipotiroidi olgularını yakalamaya yönelik olsa da geri çağırma kullanılan eşik TSH değerlerinin düşürülmesiyle birlikte bazı sekonder (santral) hipotiroidi olguların da yakalanmasını sağlamaktadır. Santral hipotiroidide bilindiği gibi sT4 (ya da TT4) düzeyi düşük iken TSH düzeyi düşük, normal, hafif yüksek olabilir. Taramadan geri çağırılan ya da yenidoğan döneminde uzamış sarılık nedeniyle değerlendirilen bebeklerden ilk değerlendirmede sT4 (ya da TT4) düşük, TSH düzeyi normal ya da hafif yüksek (6-20 mIU/L) olanlarda santral hipotiroidi olasılığı akla gelmelidir (bkz. olgu örneği 2). Santral hipotiroidi olgularda hipotiroidi izole olabileceği gibi sıklıkla başka hormon eksiklikleriyle (büyüme hormonu, ACTH, gonadotropinler) birlikte bulunabilir. Özellikle ACTH eksikliği ve buna bağlı adrenal yetmezlik önemlidir. Bu tür olgularda adrenal yetmezlik düzeltilmeden tiroid hormonu verilmesi kortizol metabolizması ve klerensini hızlandırarak adrenal yetmezliği semptomatik hale getirebilir Adrenal yetmezliğin eşlik ettiği santral hipotiroidi olgularda tiroid hormon tedavisiyle eş zamanlı glukokortikoid tedavisi de (8-12 mcg/kg/g HC ya da eşdeğeri) başlanmalı ayrıca hasta ailesine stres durumlarında glukokortikoid dozunu artırması gerektiği anlatılmalıdır.

Etiyolojiye yönelik incelemeler olanaklı ise çocuk endokrinologları ile birlikte değerlendirilmelidir.

#### **Konjenital hipotiroidi tedavisi**

Konjenital hipotiroidi tedavisinde yalnız L-tiroksin (L-T4) kullanılmalıdır (1/⊕⊕⊕, 12). Tedaviye mümkün olan en kısa sürede, yaşamın ilk 2 haftasını geçmeden ya da izleme alınan bebekler için doğrulayıcı testten hemen sonra başlanmalıdır. Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzunda başlangıç dozu olarak 10-15 mcg/kg/g



Şekil 1. Graves' li anne bebeklerinde postnatal izlem algoritması

önerilmekle birlikte hipotiroidisi ağır bebeklerde yüksek doz, hafif olgularda daha düşük dozların kullanılabilceği belirtilmiştir (1/⊕⊕⊕, 12). Ülkemizde hafif hatta yalnız uzun süreli TSH yüksekliği ile tedavi başlanan olguların sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastalık şiddeti sT4 düzeyine göre biyokimyasal olarak değerlendirilip başlangıç dozu hafif hastalıkta 5-8, orta derecede 8-10, ağır hastalıkta 10-15 mcg/kg/gün olarak kullanılabilir (2, 25). Başlangıç dozu yüksek uygulanan olgularda bir hafta içinde sT4 (ya da TT4)/TSH düzeyi ölçülerek yeniden doz düzenlenmesi yapılmalıdır.

Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzuna göre L-T4 sabah ya da akşam, beslenmeden önce ya da beslenme sırasında uygulanabilir ancak her gün aynı şekilde uygulanmalı doz sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilerek düzenlenmelidir. D vitamini desteğinin alan bebeklerde hiperkalsemi gelişebileceğinin akılda tutulması gerekir. Soya, demir, kalsiyumla birlikte uygulanmamalıdır (1/⊕⊕⊕,12). Tablet formunun kullanılması önerilmektedir. Sıvı formda kullanılacaksa farmasötik olarak üretilen ve lisans alan solüsyonlar seçilmelidir (1/⊕⊕⊕, 12). Özellikle sütçocukluğu döneminde referans ilaçların jenerik ilaçlara tercih edilmesi önerilmektedir (2/⊕⊕⊕, 12).

İzlem ilk dozdan 1-2 hafta sonra, TSH düzeyleri normale gelinceye dek 2 haftada bir, bundan sonra yaşamın ilk yılında 1-3 ayda bir, 3 yaşına dek 2-4 ayda bir önerilmektedir. İzlemede hormon düzeylerinde anormallik saptanırsa daha sık, ilaç dozunda değişiklik yapıldığında 4-6 hafta sonra sT4 (ya da TT4)/TSH düzeyi ölçülmelidir (1/⊕⊕⊕,12). Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu kılavuzuna göre tiroid hormon ölçümü için kan örneği son L-T4 dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır (1/⊕⊕⊕, 12). Tiroid stimulan hormon düzeyinin yaşa göre normal sınırlar içinde (0,05 mIU/L'nin altına inmeden), serum sT4 ya da TT4 düzeyinin yaşa göre normal referans aralığının üst yarısında tutulması önerilmektedir (1/⊕⊕⊕, 12). Çocukluk çağı boyunca yeterli tedavi son derece önemlidir ancak fazla dozdan kaçınılmalıdır (1/⊕⊕⊕, 12). Aşırı tedavinin gelişimsel bozukluklara yol açabildiği ortaya konmuştur (26).

Erken sütçocukluğu döneminde etiyojoloji aydınlatmaya yönelik inceleme yapılamamış, prematürite/hastalık zemininde tedavi başlanmış, görüntüleme tiroid bezi yerinde saptanan bebeklerde 3 yaştan sonra etiyojoloji aydınlatmak amacıyla yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir (1/⊕⊕⊕, 12). Kesin tanı için L-T4 tedavisi 4-6 hafta süreyle kesilerek tiroid hormon

düzeyleri tekrarlanabilir, hipotiroidi doğrulanırsa etiyojolojik incelemeler tamamlanabilir. Kesin tanı yerine kalıcı-geçici ayırımı yapılmaya çalışılıyorsa ilaç dozu 2-3 hafta süreyle %30 azaltılarak da değerlendirme yapılabilir (2/⊕⊕⊕, 12).

### **Prematüre hipotiroidizmi**

**Tanım:** Prematüre bebeklerde normal TSH düzeyine karşın sT4 düzeyinin referans değerlerin altında olmasıdır. Postnatal 2-4. haftalarda sT4 düzeyinin 0,8 ng/dL ve TSH düzeyinin <10 mU/L altında olması tanısal ölçüttür (27). Toplumda prematür doğumlar %12 civarındadır ve bebeklerin %35-50'inde hipotiroidizmi ortaya çıkmaktadır.

vanWassenaer ve ark. (28) gestasyon haftası 30 dan küçük 100 prematüre bebeğin tüm tiroid hormon fonksiyonlarını 8 hafta süreyle inceledikleri çalışmada prematürel hipotiroidizminin gebelik yaşı küçüldükçe belirginleştiğini, hastalığın istatistiksel anlamlı fark yaratmadığını ve sT4 düzeyinin yedinci günde en düşük düzeye ulaştığını bundan sonra yükselmeye başladığını saptamışlardır. Aynı çalışmada hasta pretermelerde rT3 düzeyinde değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Preterm hipotiroidizminin süt çocukluğu-erken çocukluk döneminde gelişimi etkileyip etkilemediğini inceleyen birkaç çalışmada hipotiroidizmiye bağlı olumsuzluklar bildirilse de sonuçlar çelişkilidir (29-32).

Uzun süreli sonuçlara ilişkin Hollanda'dan bir çalışmada gebelik haftası 32'den küçük, doğum ağırlığı 1 500 g altında doğan 398 bebek 19 yaşında incelendiğinde prematürel hipotiroidizminin zeka katsayısı ya da motor işlevlere olumsuz etkisi gözlenmemiştir (33).

Öte yandan prematürel hipotiroidizmine tiroid hormon tedavisinin olumlu etki gösterdiğine ilişkin yeterli delil yoktur (27, 34-36). VanWassenaer ve ark. (27) yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada tiroid hormon tedavisinin prognozu iyileştirdiğine ilişkin bulgu elde edilememiştir. Ancak çalışma kurgusunda yer almayan ikincil bir inceleme ile 27-28 haftalıktan küçük bebeklerin tedaviden yarar görebileceğine ilişkin bulgular saptanmıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada tedavi verilen, gebelik haftası 28 haftadan küçük bebeklerin 36 aylık incelemelerinde tedavinin olumlu etki yarattığına ilişkin bulgu saptanmamıştır (36). Sonuç olarak hali hazırda prematürel hipotiroidizmi olan çok küçük prematürelere tiroid hormon tedavisi önerilmesi olanaklı değildir. Bu konu hala araştırmaya açıktır (37).

Küçük prematürelde hipotiroksinemi düzeltme amaçlı tiroksin tedavisinin yan etkileri de olabileceği unutulmamalıdır. Çok küçük doğum ağırlıklı bir prematürede tiroksin tedavisinden bir gün sonra geç başlangıçlı dolaşım disfonksiyonu bildirilmiştir (38).

### Olgu örneği 1

Yedi günlükken tarama testinde kapiller TSH: 54,6 mIU/L.

Özgeçmişte: Doğum ağırlığı 4 000 g, C/S; Postnatal fizyolojik sarılık var. Soygeçmişte: 3. dereceden kuzen evliliği olan anne-babanın ilk çocuğu. Ailede tiroid hastalığı öyküsü yok.

Yirmi bir günlükken fizik incelemede boy: 55 cm, VA: 3 750 g, ÖF: 3x2 cm, diğer sistem bulguları normal sınırlarda. Laboratuvar incelemelerinde (21 günlük) sT4: 15.5 pmol/L (N: 9.14-23.8), TSH: 31.3 mIU/L (N: 0,49-4,67), tiroglobulin: 35 ng/mL (N: 0-55). Tiroglobulin düzeyinin çok düşük olması agenezi ve TG eksikliğini düşündürürken ektopi, dishormonogenez ya da iyot eksikliğinde TSH uyarısı altında döngüsü artan bezde genellikle yükselmesi beklenirken (39) normal sınırlarda saptanan olgu tedavi verilmekten izleniyor.

Altı gün sonra serumda sT4: 11,1 pmol/L, TSH: 2,062 mIU/L.

Bir ay sonra serumda sT4: 15,27 pmol/L, TSH: 1,563 mIU/L.

TANI: Geçici TSH yüksekliği

### Olgu örneği 2

Yirmi yedi günlük kız bebek, uzamış sarılık ve idiyopatik kolestaz nedeniyle izlenmekte. Özgeçmişte doğum ağırlığı 3 000 g, C/S; postnatal 1. günde sarılık, 10 gün fototerapiden sonra persistan kolestaz geliştiriyor, incelemelerden sonra idiyopatik kolestaz tanısı alıyor. Enfeksiyon sırasında iki kez hipoglisemi öyküsü var. Soygeçmişte anne-baba 1. dereceden kuzen,

2 spontan abortus ve 4 yaşlı erkek kardeşi var.

Fizik incelemede boy 55 cm, VA 3 100 g, soluk görünümde, derialtı yağ dokusu azalmış, KC kosta altında 1 cm ele geliyor.

Laboratuvar incelemelerinde ALT 159 U/L, AST 273 U/L, ALP 417 U/L, GGT 471 U/L, KŞ 78 mg/dL, T. bilirubin 3,92 mg/dL, D. bilirubin 1,75 mg/dL; sT4 7,6 pmol/L (9-19,04), TSH 7 mIU/L (0,49-4,67).

Neonatal kolestaz, strese hipoglisemi atakları ve hafif TSH yüksekliği ile birlikte sT4 düşüklüğü nedeniyle santral hipotiroidi olasılığı düşünülüyor. Diğer ön hipofiz hormonları incelendiğinde ACTH 6,39 pg/mL (N 9-46), kortizol 4,65 mcg/dL, PRL 85 ng/mL (1-25) saptanıyor. Bazal kortizol düzeyi 15 mcg/dL altında saptandığı için adenal yetmezliği dışlamak amacıyla düşük doz ACTH testi uygulanıyor, doruk kortizol düzeyi 12,2 mcg/dL saptanıyor (19,8 mcg/dL altında adenal yetmezlikle uyumlu bulunuyor).

TANI Santral hipotiroidi, santral adenal yetmezlik

Tedavide hidrokortizon ve L-T4 eşzamanlı başlanıyor.

sT4 düzeyi yaşa göre normalin altında iken TSH düzeyi hafif yüksek (5-20 mIU/L) olgularda primer hipotiroidi yanı sıra ayrıca tanıda santral hipotiroidi olasılığı düşünülmesi, santral adenal yetmezlik eşlik edebileceğinden çocuk endokrinoloji konsültasyonu ile adenal yetmezlik dışlandıktan sonra L-T4 tedavisi başlanmalıdır. Adrenal yetmezlik hipotiroidiye eşlik ediyorsa L-T4 tedavisi glukokortikoid replasmanı ile eşzamanlı verilmelidir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### Kaynaklar

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-89.
2. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, (yazar). Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.s.449-72.
3. Kurtoglu S, Canpolat M. Gebelik ve yenidoğan döneminde iyot eksikliği: değerlendirme, tedavi ve korunma yolları. İçinde: Kurtoğlu S, Bayram F, (yazarlar). Her yönüyle iyot. Kayseri: M Grup Matbaacılık; 2017.s.29-39.
4. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD011761.
5. Fernandez Rodriguez B, Perez Diaz AJ. Evaluation of a follow up protocol of infants born to mothers with antithyroid antibodies during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 14: 1-8.
6. Kurtoğlu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Türk Pediatri Ars* 2017; 52: 1-9.
7. Azizi F1, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 871-6.
8. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376: 815-25.
9. Sarıcı D, Akın MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 44.
10. McGowan S, Jones J, Brown A, Scottish Down Syndrome Thyroid Screening Group. Capillary TSH screening programme for Down's syndrome in Scotland, 1997-2009. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1113-7.
11. Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP. Long-term follow up of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2377-83.
12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, Congenital Hypothyroidism consensus conference group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screen-

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

- ing, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84.
13. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; S17: 1-22.
  14. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience. 42th. Annual meeting of ESPE, Ljubljana, 18-21 September 2003. *Horm Res* 2003; 60: 100.
  15. Yordam N, Alikasifoğlu A, Özön A, Kandemir N. Yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Kayseri, 27-29 Eylül 2001.
  16. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child* 1981; 56: 134-6.
  17. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 197-202.
  18. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *JCEM* 2002; 87: 557-62.
  19. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-7.
  20. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.
  21. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 141-9.
  22. Grosse SD, Vliet GV. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011; 96: 374-9.
  23. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-5.
  24. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 120-4.
  25. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 529-37.
  26. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4499-5506.
  27. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21-6.
  28. van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-9.
  29. Reuss ML, Paneth N, Lorenz JM, Susser M. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation. *Early Hum Dev* 1997; 20: 47: 233-43.
  30. Huang CB, Chen FS, Chung MY. Transient hypothyroxinemia of prematurity is associated with abnormal cranial ultrasound and illness severity. *Am J Perinatol* 2002; 19: 139-47.
  31. Kadivar M, Parsaei R, Setoudeh A. The relationship between thyroxine level and short term clinical outcome among sick newborn infants. *Acta Med Iran* 2011; 49: 93-7.
  32. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 172-80.
  33. Hollanders JJ, Israëls J, van der Pal SM, et al. No association between transient hypothyroxinemia of prematurity and neurodevelopmental outcome in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4648-53.
  34. Chowdry P, Scanion JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; 73: 301-5.
  35. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001070.
  36. Van Wassenaer-Leemhuis A, Ares S, Golombek S. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months. *Thyroid* 2014; 24: 1162-9.
  37. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005945.
  38. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohya K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 153-8.
  39. Perinatal Tiroid Çalışma Grubu. Gebelikte tiroid değerlendirme klavuzu. *Perinatoloji Dergisi* 2015; 23: 201-4.
  40. Akarsu S, Akbıyık F, Karaismailoğlu E, Dikmen ZG. Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1377-83.

41. Shabana W, Delange F, Freson M, Osteaux M, De Schep- per J. Prevalence of thyroid hemiagenesis: ultrasound screening in normal children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 456-8.
42. Suzuki S, Midorikawa S, Matsuzuka T, et al. Prevalence and characterization of thyroid hemiagenesis in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid* 2017; 27: 1011-6.
43. American Academy of Pediatrics, Rose RS; the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endo- crine Society. Update of newborn screening and thera- py for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-303.
44. Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993; 123: 899-905.
45. Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S, Rifai N. Pedi- atric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem* 1995; 28: 603-6.
46. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 973-9.
47. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, chil- dren and teenagers. *Clin Biochem* 2004; 37: 328-30.
48. Hubner U, Englisch C, Werkmann H, et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents estab- lished using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1040-7.