

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ ALAN ANNELERİN**  
**BEBEKLERİNDE TİROİD FONKSİYONLARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Aslı ERCİLİ ERDAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Orhun ÇAMURDAN**

**ANKARA**

**EYLÜL 2023**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ ALAN ANNELERİN**  
**BEBEKLERİNDE TİROİD FONKSİYONLARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aslı ERCİLİ ERDAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Orhun ÇAMURDAN**

**ANKARA**

**EYLÜL 2023**

## TEŞEKKÜR

Hayatımda her zaman onun sayesinde diyeceğim uzmanlık eğitimimin bu son basamağında bana kattığı değerler için, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım sevgili tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimi ile her zaman yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim hocam, her ihtiyaç duyduğumda yanına çekinmeden gidebildiğim, bana annem inceliğinde davranan Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Aysun Bideci'ye çok teşekkür ederim.

Bilgisi ve donanımı ile öğrencisi olarak bana kattıklarının yanında kadın bir lider oluşu ve zarifliğiyle her zaman rol modelim olacak olan ve bu çalışmamı yapmamda bana desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Esin Koç'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde her zaman desteğini hissettiğim, bilgisini benden hiç esirgemeyen, çalışmamı yapmamda bana en büyük desteği sağlayan, çalışkanlığı ve kibarlığını her zaman örnek alacağım Öğr. Üye. Uzm. Dr. Esra Döğer'e en içten teşekkür ederim.

Bu uzun ve meşakkatli yolda benim yetişmemi sağlayan, bir parçası olmaktan her zaman gurur duyacağım Gazi Pediatri ailesini oluşturan tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlığa başlamamla hayatıma giren, her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Dr. Aslıhan Çomruk, Dr. Işıl Seren Arısüt, Dr. Hitay Cemre Metindoğan ve Dr. Aydan Yılmaz Salar'a teşekkür ederim.

Bana her zaman inanan, her zaman yanımda olan, bizim geleceğimizi her şeyden üstün tutan canım annem Gönül Ercili'ye ve biricik babam Yener Ercili'ye, canım teyzem Yıldız Afyonlu'ya teşekkür ederim. Bu süreçte yanımda olamayan ama beni büyüten, bana her dediği her zaman kulaklarımda yankılanan meleğim Emine Obuz' a en kalbimden teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, o olduğunda her şeyin daha kolay olduğu, en büyük destekçim, dayanağım, canım, bir taneciğim, en sevdiğim Semih Erdal'a tüm güzelliklerle teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma girmesiyle beni tamamen değiştiren, mesleğime bir anne gözüyle de bakmamı sağlayan, tarifsiz sevgiyi yaşatan, canımın içi, prensesim Marin Erdal'a en büyük teşekkürlerimi sunarım.

Aslı ERCİLİ ERDAL

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar LİSTESİ .....	vi
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid Bezi ve Hormonları.....	3
2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	4
2.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkisi .....	6
2.4. Fetüste Tiroid Bezi Fizyolojisi .....	7
2.4.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi .....	7
2.4.2. Antenatal Tiroid Homon Düzenlenmesi .....	7
2.5. Gebelikte Tiroid Hormon Düzenlenmesi.....	10
2.5.1. Tiroid Hormon Salınımını Etkileyen Faktörler.....	11
2.5.2. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi.....	11
2.5.2. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Yönetimi.....	12
2.6. Kongenital Hipotiroidi.....	13
2.6.1. Etiyoloji.....	14
2.6.2. KH Tarama programı .....	15
2.6.3. Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi .....	16
2.6.4. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	18
2.6.5. KH Tanısında Yapılan Ek tetkikler.....	19
2.6.6. Kh Tedavisi .....	20
3. AMAÇ.....	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
4.1. Evren ve Örneklem .....	23
4.2. Verilerin Toplanması .....	23
4.3. Etik Kurul Onayı.....	24
4.4. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi.....	25

4.4.1.Referans Aralıkları.....	25
4.5.İstatiksel Yöntem.....	26
5. BULGULAR.....	27
5.1.Olguların demografik özellikleri .....	27
5.2.Olguların Topuk Kanı Değerlendirmesi .....	27
5.3.Olguların venöz TFT değerleri .....	30
5.4.Olguların topuk kanı ve venöz TFT değerleri karşılaştırması .....	31
5.5.Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Olgular.....	36
5.6.Olgulardan alınan venöz TFT sayıları .....	38
5.7.Olguların doğum şekline göre TFT değerleri .....	39
5.8.Olguların doğum haftası ve TFT değerleri .....	40
5.9.Annenin kullandığı ilaç düzeyleri ve olguların TSH değerleri.....	42
5.10.Annede 3. trimester TFT değerleri ve olguların TFT değerleri.....	43
5.11.Annede İyot Kullanımı ve olguların TFT Değerleri.....	45
5.12.Annede Tiroid Hastalıkları ve Olguların TFT Değerleri.....	46
5.13.Annede Tiroide Ek hastalık Öyküsü ve Olguların TFT Değerleri .....	47
6. TARTIŞMA .....	51
7. SONUÇLAR .....	61
8. REFERANSLAR .....	66
9. ÖZET .....	71
10. SUMMARY .....	73
11. EKLER .....	78
11.1.Etik Kurul Onayı.....	78
12. ÖZGEÇMİŞ.....	79

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>AH</b>	: Aşkar Hipotiroidi
<b>C/S</b>	: Sezaryen Doğum
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>DAG</b>	: 1,2-Diaçilgliserol
<b>DIO</b>	: Deiyodinaz
<b>DIO1</b>	: Tip 1 Deiyodinaz
<b>DIO2</b>	: Tip 2 Deiyodinaz
<b>DIO3</b>	: Tip 3 Deiyodinaz
<b>DIT</b>	: Diiyodotironin
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>I-</b>	: İyodid
<b>IP</b>	: İnositol 1,4,5 Trifosfat
<b>KH</b>	: Konjenital Hipotiroidi
<b>LAT</b>	: L-Aminoasit Taşıyıcı

<b>LGA</b>	: Doğum Haftasına Göre Yüksek Ağırlıklı
<b>L-T4</b>	: Levotiroksin
<b>MCT</b>	: Mono Karboksilat Taşıyıcı
<b>MIT</b>	: Monoiyodotironin
<b>Na/I Taşıyıcı</b>	: Sodyum/İyodür Taşıyıcı
<b>NSVY</b>	: Normal Spontan Vajinal Yol ile Doğum
<b>OAPT</b>	: Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptid
<b>PIP</b>	: Fosfatidil İnositol 4,5 Fosfat
<b>SGA</b>	: Doğum Haftasına Göre Düşük Ağırlıklı
<b>sT4</b>	: Serbest T4
<b>T2</b>	: 3,3 Diiyodotironin
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TPO</b>	: Tiroid Peroksidaz
<b>TR</b>	: Tiroid Hormon Reseptör
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Bebeklerin özellikleri .....	28
Tablo 2. Bebeklerin topuk kanı değerleri ve dağılımları .....	30

## GRAFİK LİSTESİ

Şekil tablosu ögesi bulunamadı.

## 1. GİRİŞ

Hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Konjenital hipotiroidi (KH) mental retardasyonun önlenebilen en sık nedenidir.(1)

Fetüsün tiroid bezi fonksiyonları gebeliğin 10-11. haftasında başlar. Fakat gebeliğin 18-20. haftalarına kadar tiroid hormon sentezi sınırlıdır. Dolayısı ile bu dönemde fetüs tiroid hormonu açısından, annenin tiroid fonksiyonları ve plasentaya bağlıdır. Tiroid bezinin fonksiyonel maturasyonu ise gebelik süresince devam eder.(2)

Kord kanı tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi (10 µIU/ml), anne kanından daha yüksek düzeyde bulunur. Doğumu takiben 30 dk içinde özellikle soğuk hava ile temas sonrasında 70 µIU/ml düzeyine ulaşır. Doğumdan sonra (1-6 saat) TSH düzeylerindeki bu artışı 100 U/L düzeylerine varır. TSH yüksekliği 3-5 gün devam eder. Bunu takiben triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyleri 2-6 kat artar.(3)

Konjenital hipotiroidi ülkemizde 2007 yılından beri topuk kanı tarama programındadır. Topuk kanında TSH düzeyleri değerlendirilir.(4)

Konjenital hipotiroidi kalıcı ve geçici olacak şekilde iki kısımda incelenebilir. Maternal hipotiroidi geçici konjenital hipotiroidi sebeplerinin %2,5 kısmını oluşturur.(5) Gebelikte 1. trimesterde annenin TSH değerlerinin <2.5mIU olması istenmektedir. Bu değer üstündeki değerlerde anneye levotiroksin (L-T4) tedavisi başlanmaktadır.(6)

Annede hipotiroidi varlığında bu durum gebelikte preeklampsi ve fetüste düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR ve konjenital hipotiroidi ile ilişkilendirilmiştir.(7)

Avrupa Çocuk Endokrinoloji Birliği preterm doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, trizomi 21, kalp anomalisi, çoğul gebelik olan hastaları doğumdan sonra 2. ve 4. haftalarda tiroid fonksiyon testleri açısından taramayı önermektedir. Fakat annesi gebelikte L-T4 tedavisi alan hastaların ne zaman taranacağı ile ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Bu hastaların tiroid fonksiyonları açısından takibini daha çok takip eden klinisyenin kararına bırakmaktadırlar.(3)

Çalışmamızın amacı gebelikte annesi L-T4 kullanan yenidoğanların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bu konuda literatüre katkı sağlamaktır. Ayrıca yenidoğan topuk kanı taramasının bu hastalarda yeterli olup olmadığı, en uygun TFT kontrolünün ne zaman yapılması gerektiği, kontrol aralıkları nasıl olması gerektiği gibi sorulara yanıt bulmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi ve Hormonları

Tiroid bezi boynun ön alt kısmında bulunan endokrin bir organdır. Tiroid hormon salgılanması ve vücutta iyot homeostazının düzenlenmesinden sorumludur.

Tiroid hormonları tirozin amino asidinden oluşur ve ön hipofizden salınan tiroid stimulan hormon (TSH) uyarısıyla tiroid bezinde üretilir. TSH salınımı hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) kontrolündedir.

Tiroid hormonları enerji metabolizması, büyüme ve bilişsel gelişimde önemli role sahiptir. Özellikle tiroid hormonları nöral diferansiyasyonda, sinaps gelişiminde prenatal ve yenidoğan döneminde oluşan miyelinizasyonda, santral sinir sisteminin düzenlenmesinde etkindirler. Bu düzenleme mekanizması hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı olarak adlandırılmaktadır.

İki adet aktif tiroid hormonu bulunmaktadır. Bunlar; tiroksin ve triiodotiroininidir. Her iki hormon da tiroid bezinden salgılanmasına rağmen dolaşımdaki T3'ün yüksek miktarı periferel dokularda T4'ün deiyodinizasyonu ile oluşur. T4 ve T3'ün deiyodinizasyonu iyodotiroinin deiyodinaz denilen enzimlerle sağlanır. T4 ve T3 hormonları TSH salınımını, direk olarak ve TRH salınımını engelleyerek indirek olarak inhibe eder. TSH salınımını inhibe eden diğer faktörler glukokortikoidler, somatostatin, ve dopamindir. Dolaşımdaki T4 ve T3 tiroid bağlayıcı globülin gibi serum proteinlerine sıkı bağlı şekilde bulunur. T4'ün % 0,02'si ve T3'ün %0,3 ü dolaşımda serbest olarak bulunur ve biyolojik olarak aktiftir.(8)

## 2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormonlarının düzenlenmesi hipotalamusta başlar. Hipotalamusta periventriküler çekirdeklerden salgılanan TRH hipotalamik-hipofizer portal sistem yoluyla hipofize gelir. TRH ön hipofiz bezindeki TRH reseptörlerine bağlanarak G-proteinine bağlı bir reseptörün aracılık ettiği bir sinyal zincirine neden olur. Bu, inositol 1,4,5-trifosfat (IP) ve 1,2-diaçilgliserol (DAG) oluşturmak üzere fosfatidilinositol 4,5-P(PIP) hidrolizini uyaran fosfoinositide özgü fosfolipaz C'nin aktivasyonuna yol açar. Bu ikinci haberciler, hücre içi kalsiyumdaki artışları ve protein kinaz C'nin aktivasyonunu uyurarak, pozitif gen aktivasyonuna ve TSH'nin transkripsiyonuna yol açar .(9)

TSH hipofizden kana salınır ve tiroid bezine ulaşarak doğrudan tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral yüzündeki tiroid salgılatıcı hormon reseptörüne (TSH-R) bağlanır. TSH-R, G proteinine bağlı bir reseptördür ve aktivasyonu, adenilil siklazın aktivasyonuna ve hücre içi artmış siklik adenosin monofosfat cAMP seviyelerine yol açar. cAMP'deki artış, tiroid peroksidaz (TPO) enziminin aktivasyonu, tiroglobulin sentezi ve kan dolaşımından iyodür alımı dahil olmak üzere tiroid bezinin folliküler hücrelerini aktive eder.(10)

TSH'nin bağlanması ayrıca sodyum/iyodür taşıyıcı (Na/I-taşıyıcı) yoluyla iyodür alımını uyarır, iyodinin folliküler hücreye konsantrasyon gradiyentine karşı gitmesine izin verirken, aynı zamanda pozitif yüklü bir sodyum iyonu alımı ile elektronötraliteyi korur. İçeri girdikten sonra, iyodür molekülü, pendrin adı verilen bir iyodür-klorür taşıyıcı aracılığıyla folliküler hücrenin apikal tarafına, apikal membranla kaynaşmış veziküllere taşınır. Veziküller içinde, iyodür oksitlenir ve tiroid peroksidaz enzimi aracılığıyla tirozin kalıntılarına kovalent olarak bağlanır. Bu kovalent bağların oluşumu, T3 ve T4'ün yapı taşları olan monoiyodotirozin (MIT) kalıntılarını oluşturur .(10) Tiroglobulin, tiroid hormonu üretimi için gerekli olan tirozin amino asit kalıntılarını içeren folliküler hücrelerin lümeninde bulunan bir proteindir. TPO, önce iyodu iyodide (I-) oksitleyerek ve bunları tirozin kalıntılarına kovalent olarak bağlayarak MIT ve diiyodotirozin (DIT) molekülleri oluşturarak iyot kalıntılarını tirozin molekülleri ile birleştirmeye yardımcı olur. TPO daha sonra tiroglobulin molekülü içinde T4 ve T3 oluşturmak için MIT ve DIT kalıntılarını birleştirir. T3, bir MIT ve bir DIT molekülünün birleştirilmesiyle yapılırken, T4 iki DIT molekülünün birleştirilmesiyle yapılır. TSH reseptörünü uyardığında, işlenen tiroglobulin molekülü folliküler hücre içinde endositozlanır ve ayrıca lizozomlar tarafından etki edilerek T4 ve T3 moleküllerini dolaşıma bırakır. Tiroid hormonları T3 ve T4, yukarı akış düzenleyicileriyle uygun bir negatif geri besleme döngüsü sağlamak için uyum içinde çalışır. (10)

### **2.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkisi**

Tiroid hormonları genel olarak vücuttaki tüm çekirdekli hücreleri etkilemektedir.

Kardiyak debi, atım hacmi, ve kalp hızı pozitif kronotropik ve inotropik etki ile artar. Aktif tiroid hormonları kalbe kalsiyum alımını arttırarak kontraksiyon kuvvetinin ve hızının artmasını sağlar. Renin anjiyotensin sistemini etkileyerek kan hacmini arttırır ve periferik damar rezistansını düşürür.

Bazal metabolizma hızı, ısı üretimi ve oksijen tüketimi artar. Hücrelere glukoz ve yağ asidi alımı ve oksidasyonu artar ve bu durum termogenezin artmasına sebep olur. Termogenezdeki artışı kompanse edebilmek için yine tiroid hormonları tarafından kan akışının artması, terleme ve ventilasyonun artmasıyla sağlanır.

Oksidasyondaki artışa karşın arteriyel oksijen konsantrasyonunu dengelemek için T3 uyarısıyla solunum hızı ve dakika ventilasyon hızı artar. Ek olarak T3, eritropoetini arttırarak hemoglobin üretimini uyarır ve gastrointestinal sistemden folat ve kobalamin emilimini arttırır.

T3 fetüsün gelişiminde ve doğumdan sonra lineer kemik büyümesi, endokondral ossifikasyon, epifizdeki maturasyon merkezlerinin gelişiminde görev alır.

T3 santral sinir sistemini uyararak uyanıklığı arttırır. Periferik sinir sistemini uyararak periferik refleksleri, gastrointestinal tonusu ve motiliteyi arttırır.

Tiroid hormonları üreme sağlığı ve diğer endokrin organların fonsiyonlarını da etkilemektedir. Kadınlarda ovulasyon döngüsünü, erkeklerde spermatogenezi etkileyerek üreme sağlığının düzenlenmesini sağlar.

Hipofiz fonsiyonlarını düzenleyerek büyüme hormonu üretimini etkilerler. Ek olarak vasküler kan akımını etkileyerek renal klirenste etkilidirler. (11, 12)

## **2.4. Fetüste Tiroid Bezi Fizyolojisi**

### **2.4.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi**

Tiroid divertikülü ilk olarak antenatal 4. haftanın sonunda solid ve proliferen olan bir doku şeklinde daha sonra dili oluşturacak olan foramen çekumun endoderm tabakasından oluşur. Bu doku tiroglossal kanal üzerinden boyundan aşağı doğru göç ederek krikoid kıkırdağın hemen altına mevcut konumuna yerleşir. Gelişim süresinde 5. haftanın sonunda tiroglossal kanal ortadan kalkar ve tiroid bezinin embriyonel kalıntısı olarak dil kökünde foramen çekum kalır. Tiroid bezi gelişiminde istmus ile birbirine bağlı şekilde 2 loba ayrılır ve aşağı doğru göçüne devam ederek 7. haftada son konumuna ulaşır. Ultimobrakial yapılar gelişen tiroid dokusuna invaze olarak kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerini oluştururlar. Tiroid bezinin bağ dokusunu da nöral krest hücreleri oluşturur.(13)

### **2.4.2. Antenatal Tiroid Homon Düzenlenmesi**

Fetal tiroid maturasyonun 11-12. haftalarda tamamlar ve 1. trimestrin sonuna doğru yaklaşık 16. haftada tiroid hormonu salgılamaya başlar. Bu süreye

kadar normal beyin gelişimi için gerekli olan tiroid hormonları maternal salgılanan tiroid hormonlarının transplental geçişi ile sağlanır.(14)

Gebeliğin 2. ayında erken dönemde maternal tiroid hormonları ekzokolomik boşluktan ultrafiltrasyon yolu ile fetüse geçer.(15) 1.trimestrin sonunda hemokoryal plasenta oluşur. Maternofetal tiroid hormon transferi trofoblast hücre duvarı taşıyıcıları ile kontrol edilir. Plasenta fetal T4 ve T3'ü metabolize eden tip 2 deiyodinaz (DİO2) ve tip 3 deiyodinaz (DİO3) şeklinde 2 iyodotironin deiyodinaz salgılar ve tiroid hormon geçişi tiroid hormon bağlayıcı proteinler, tiroid hormon taşıyıcıları ve tiroid hormon reseptörleri ile düzenlenir.(16) Maternal tiroid hormon sekresyonu plasental human koryonik gonadotropin (HCG) salgılanması ile artar. Maternal tiroid hormonları plasentadan 6 farklı tiroid hormon taşıyıcısı ile taşınır, bunlar; monokarbosilat taşıyıcı 8 ve 10, L- tip aminosit taşıyıcı 1 ve 2, organik anyon taşıyıcı protein 1a2 ve 4a1'dir. Ayrıca plasentada albümin, alfa1-antitirpsin, a1-acittretin, transtretin olarak 4 farklı tiroid hormon bağlayıcı protein bulunur.(17)

#### **2.4.2.1.Deiyoidinizasyon**

D3 enzimi T4'ü biyolojik olarak inaktif T3'e çevirir. Dokularda T4 düzeylerine kıyasla T3 konsantrasyonları dokulara göre farklılık gösterir. Örneğin fetal karaciğer ve plazmada düşükken, beyin ve kahverengi yağ dokusunda yüksektir.(14) Bu farklılık T3'ün beyin gelişimi ve maturasyonunda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. DİO3 ek olarak plasentada da aktif olarak bulur ve anneden fetüse fazladan T4 geçişini engeller.(18)

#### **2.4.2.2.Tiroid Bağlayıcı Proteinler**

Tiroid bağlayıcı proteinlerden transtretin plasenta dışında karaciğer, koroid pleksus, pankreas ve retina tarafından salgılanır. T4 ve T3'e yüksek duyarlılıkta bağlanır ve retinol bağlayıcı protein gibi görev görür. Plasenta hem maternal hem de fetal dolaşıma transtretin salgılar.(19) Bunun tiroid hormonların trofoblastlardan geçişi sırasında metabolize olmalarını engellediği düşünülmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda T4'ün tiroid hormon bağlayıcı proteinlere bağlanması engellendiğinde, T4'ün DİO3 tarafından reverse T3'e deiyodinizasyonun arttığı görülmüştür. (20)

#### **2.4.2.3.Tiroid Homon Taşıyıcıları**

Tiroid hormonlarının hücre içine ve dışına taşınmasında monokarboksilat taşıyıcı (MCT), sistem L amino asit taşıyıcı (LAT) ve organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OAPT) gibi farklı transmembran taşıyıcı aileleri sorumludur. Bunlardan sadece MCT8, MCT10 ve OATP1c1 yüksek oranda tiroid hormonlarına spesifiktir.(21) 6 adet tiroid hormon taşıyıcı insan plasentasında bulunmuştur, bunlar: MCT8 (SLC16A2 gene), MCT10 (SLC16A10 gene), LAT1 (SLC7A5 gene), LAT2 (SLC7A8 gene), OATP1A2 (SLCO1A2 gene) ve OATP4A1 (SLCO4A1 gene)'dir. (22)

#### **2.4.2.4.Tiroid Hormon Metabolizması**

3 tip iyodotiroin deiyodinaz enzimi bulunur. DİO1 hem aktive edici dış hem de inaktive edici iç halkada bulunur. T4'ü deiyonize ederek hem T3 hem de rT3'e çevirir. T3 ve sT3'ü de 3,3-diiyodotironine (T2)'ye çevirir. DİO2 dış halkada

bulunur ve aktive edici enzim gibi işlev görür, T4'ün T3'e dönüşümünden sorumludur. DİO3 T4'ü rT3'e, T3'ü T2'ye çevirerek tiroid hormonunu inaktive eder.(23) DİO2 ve DİO3 enzimleri plasentada bulunur. DİO3 konsantrasyonu DİO2'nin yaklaşık 200 kat fazlasıdır. İki enzim de fetüse yeterli miktarda tiroid hormon geçişini düzenler.(24) DİO2 genellikle plasental villöz sitotrofoblast katmanında ve koryonik villüsün fetal tarafında bulunur. Bu yüzden gebeliğin erken döneminde fetüse T3 kaynağı sağlanmasında görevli olduğu düşünülmektedir.(21)

#### **2.4.2.5. Tiroid Hormon Reseptörleri**

Plasentada tiroid hormon reseptör (TR) subtiplerinden TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1 ve TR $\beta$ 2 mRNA'da bulunduğu gösterilmiştir.(25)

#### **2.5. Gebelikte Tiroid Hormon Düzenlenmesi**

Gebelik, annede endokrin adaptasyonun gerektiği bir durumdur.  $\alpha$  ve  $\beta$  alt zinciri olan peptid hormonlardan HCG ve TSH'nin  $\alpha$  alt zincirileri yapısal benzerlik göstermektedir. Bu yüzden 1. trimester sonlarına doğru  $\alpha$ -HCG gebelikte tiroid bezinin direk uyarılmasını sağlar ve annede geçici bir T4 artışı ve TSH azalmasına sebep olur. Gebelikte östrojen tiroglobulin bağlayıcı globülin (TBG)'i artırır ve bu nedenle daha çok T4 deposuna ihtiyaç duyulur. Ayrıca gebelikte idrarda iyot atılımı artmaktadır. Tiroid bezinin bu değişimlere adapte olması gerekmektedir. İyot değeri yeterli olan gebeler tiroid bezinde az miktarda iyot depolanmasını sağlamaktadırlar. Ancak iyot yetersizliği olan kadınlar gebelikte değişen durumlara uyum sağlayamaz ve bu durum doğacak çocukta tiroid bozukluklarının olmasına neden olmaktadır. Çoğu hipotiroidi ile takip edilen

hastalarda gebeliğin ilk trimesterda daha yüksek dozlarda levotiroksin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır.(26) Gebeliğin ortalarına kadar fetüsün tamamen annenin tiroid hormon kaynağına bağımlı olması nedeniyle ilk trimesterda annede artan serbest T4 (sT4) düzeylerinin embriyo gelişimi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.(27) Gebeliğin ikinci yarısında maternal dolaşan TSH düzeyleri gebelik öncesi seviyelere döner ve bundan sonrasında altta yatan tiroid yetmezliği yoksa stabil kalır.(26)

Kord kanı TSH düzeyi (10 µIU/ml), anne kanından daha yüksek düzeyde bulunur. Doğumu takiben 30 dk içinde özellikle soğuk hava ile temas sonrasında 70 µIU/ml düzeyine ulaşır. Doğumdan sonra (1-6 saat) TSH düzeylerindeki bu artışı 100 U/L düzeylerine varır. TSH yüksekliği 3-5 gün devam eder. Bunu takiben T3ve T4 düzeyleri 2-6 kat artar.(3)

### **2.5.1.Tiroid Hormon Salınımını Etkileyen Faktörler**

Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, ve HELLP sendromu gibi gebeliğin hipertansif hastalıkları kronik uteroplental hipoksi ile karakterizedir. Preeklampsi durumunda çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz-1 gibi çeşitli anjiyojenik faktörlerin salınımı artar. Yapılan bazı çalışmalarda anjiyojenik faktörlerin salınımının artması annede tiroid fonksiyonlarının bozulmasına sebep olduğu görülmüştür.(28)

### **2.5.2. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi**

Gebelikte orta düzeyde iyot yetmezliği, otoimmünite, tiroid otoantikörleri gibi hastaya bağılı ve çevresel faktörlere bağılı tiroid bozukluklarının görülme sıklığı

yüksektir.(29) Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %2- 3'dür. Bunun %2-2,5'un subklinik hipotiroidizm, %0,3-0,5 aşikar hipotiroidizm (AH) olduğu saptanmıştır.(5, 30) Tiroid yetmezliği olan kadınlar olmayanlarla kıyaslandığında spontan düşükler, preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum, doğum indüksiyonu, C/S ihtiyacı ve bebekte düşük IQ ve düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına daha yatkındırlar.(31)

Subklinik hipotiroidi serum TSH düzeyinin gebelikte beklenen referans değerlerinin üzerinde olması ve serum T4 düzeylerinin normal olması durumudur. İzole hipotiroidinemi, tiroksin düzeyinin gebelik referans aralığının 2,5 persentil altında olması ve serum TSH düzeyinin normal olmasıdır. Subklinik hipotiroidi vakalarının çoğu otoimmün sebeplere bağlı olurken bir kısmı da iyot eksikliğine bağlı oluşur. Subklinik hipotiroidi asemptomatik seyrederken, anne ve bebekte çeşitli gebelik ilişkili komplikasyonlara sebep olabilmektedir.(32) Subklinik hipotiroidi ve izole hipotiroidinemi gebelik komplikasyonları ve bebekte nörolojik ve bilişsel gelişim bozuklukları ile ilişkilidir.(33) Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin gestasyonel diyabet, preeklampsi riskini ve bebekte düşük doğum ağırlığı riskini arttırdığı görülmüştür.(34)

### **2.5.2. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Yönetimi**

İlk trimesterde TSH referans aralıkları 0,1 ve 2,5 mU/L, ikinci trimesterde 0,2-3,0 mU/L, 3. trimesterde 0,3-3,5 mU/l kabul edilmektedir ama ülkeler arası farklılıklar bulunabilmektedir.(6) Gebelikte HCG ve TSH benzerliği, renal iyot klirensinin artması ve artan T4 bağlayıcı globülin ve plasentada T3 ve T4'ün

deiyodinizasyonu T4 konsantrasyonlarını etkilemektedir. T4 düzeyleri ilk trimesterde artarken 2. ve 3. trimesterlerde göreceli olarak azalmaktadır.(35) Gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidi sıklığı daha çok ciddi iyot eksikliğine bağlı görülürken, gelişmiş ülkelerde kronik otoimmün tiroidite bağlı görülmektedir.(36) Gebelikte tiroid düzeylerinin gebeliğin başlangıcında ölçülmesi önerilmektedir.(33) Gebelikte iyot ihtiyacı %50 artmaktadır ve diyetle 250 µg/gün alım sağlanmalıdır ve 500 µg geçmemelidir.(26)

Gebelikte hipotiroidiye bağlı komplikasyonları önlemek için subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalığı olan gebelere başlangıçta 25-50 µg dozunda olacak şekilde levotiroksin tedavisi önerilmektedir.(37)

## **2.6. Konjenital Hipotiroidi**

Konjenital hipotiroidi (KH) doğumda tiroid hormon yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. KH doğumda anneden geçen hormonların etkisiyle klinik olarak bulgu vermemektedir ancak erken dönemde tanı almadığında geri dönüşümsüz bilişsel bozukluklara sebep olmaktadır. (3) KH semptomları genellikle postnatal 6. hafta civarında başlamaktadır. Çok ağır KH hastaları erken haftalarda klinik bulgu verebilmektedir. Ciddi KH erken bulguları letarji, hipotoni, geniş ön ve arka fontanel, beslenme sorunları, uzamış sarılık, zayıf ağlama, kabızlık ve hipotermidir. Klasik geç bulguları ise kaba yüz, çökük burun kökü, göz kapaklarında ödemli görünüm, büyük dil, cansız saçlar, kuru ve soğuk cilt, karında distansiyon, umbilikal herni, hiporefleksi, bradikardi, hipotermidir. Solunum yollarında oluşan miksödeme bağlı hırıltılı soluma, burun tıkanıklığı ve aralıklı peroral solukluk gibi

solunum sıkıntısı görülebilmektedir. (38)Erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle KH yenidoğan tarama programı dahilinde olan hastalıklardandır. Tarama programı öncesinde KH bilişsel bozuklukların önlenebilir en sık sebeplerinden biriydi. Yenidoğan tarama programı sayesinde KH'nin erken tanı alması ve tedavinin başlanmasıyla nörogelişimsel bozuklukların görülmesi önlenmektedir. (39) 1974 yılından beri Avrupa ve dünyanın birçok ülkesinde yapılan KH taramalarına göre KH sıklığı ortalama 1/3500 - 4000 olarak saptanmıştır.(3)

### **2.6.1.Etiyoloji**

KH primer ve sekonder olmak üzere 2 şekilde görülür. Primer KH tiroid bezi gelişimi ya da tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklara bağlı görülür. Büyük çoğunluğu %80 civarında tiroid disgenezisine bağlı oluşur. İyot eksikliğinin endemik olarak görüldüğü bölgelerde konjenital hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir.(40) Tiroid disgenezisi tiroid agenezisi, ektopik ve hipoplastik tiroid bezini kapsamaktadır. Tiroid disgenezisi genellikle sporadik olarak oluşmaktadır. Bu bozukluklar kalıcı KH sebep olmaktadır.

Anneden geçen anti tiroid ilaçlar, annedeki TSH reseptör bloke edici antikolar, endemik iyot eksikliği, prenatal ve postnatal iyot maruziyeti, DUOX2 gen mutasyonu, izole hipertirotropinemi, dopamin ve steroid gibi ilaçlar, karaciğer hemanjiomları geçici KH tablosuna sebep olmaktadır.(41) (42)

## 2.6.2.KH Tarama programı

KH yenidoğan tarama programında topuktan alınan kan örneğinin filtre kağıdına (Guthrie kağıdı) damlatılarak test edilmesi ile değerlendirilmektedir. İdeal olarak postnatal 2. ve 4. günler arası alınan örnekler değerlendirme için uygundur.

Ülkemizde Ocak 2007 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan TSH tarama programı başlatılmıştır. KH tarama programları arasında en sık kullanılan TSH ile olan taramadır. Bu yöntem ile saptanan yüksek TSH; tiroid hormonlarının yetersizliğini göstermektedir. TSH ölçümü ile belirgin ve kompanse hipotiroidizm olgularının tamamına yakını saptanmaktadır. Ancak konjenital tiroksin bağlayıcı globulin eksikliği ve santral hipotiroidizm tanısı TSH taraması ile konulamamaktadır. Primer KH için hassas TSH tarama metodunun sensitivitesinin %97,5 ve spesifitesinin %99 olduğu bildirilmektedir. Diğer tarama yöntemi spot T4 ölçümüdür. Bu yöntem düşük veya düşük-normal T4 ile yükselmiş TSH konsantrasyonları olan primer hipotiroidizmi hastaları saptamada kullanılır. Primer hipotiroidizmi saptamaya ek olarak bu metot tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) eksikliği olan olguları ve santral hipotiroidizm olgularını kapsar. Ancak başlangıçta normal T4 ve gecikmiş TSH artışı olan olgular bu tarama ile yakalanamayabilir. Bu metot ile taramanın sensitivitesi %98 ve spesifitesi %99'un üzerinde bulunmuştur.

(4) Özellikle KH olgularının saptanmasındaki olumlu etkilerinden dolayı TSH taraması tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de KH sıklığı 1/2525-1/3002 arası değişen oranlarda saptanmış olup dünya ortalamasından yüksektir.

(43) Bu sonuçta KH'nin ülkemizin genelini ilgilendiren öncelikli ve önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. Tarama programından geri çağırılma

oranını TSH ölçüm yöntemi, belirlenen eşik değeri ve bölgenin iyot durumu etkilemektedir.(44) İyot eksikliği bölgelerinde geri çağırılma oranının iyot eksikliği bulunmayan bölgelere göre 13 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(44) Ülkemizde yapılan pilot çalışmalarda geri çağırılma oranları bölgelere göre %1,6 ve %2,8 arası değişen oranlarda saptanmıştır.(43)

### **2.6.3.Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi**

Programlar arası farklı eşik değerleri vardır, bu değer genellikle 20-25 mIU/L arasında değişir. Ülkemizde topuk kanı tarama programında eşik değer 5,5 mIU/L'dir. Bu değer altındaki değerler normal olarak değerlendirilir. 5,5-20,0 mIU/L arası gelen örneklerden tekrar kontrol topuk kanı alınması önerilmektedir. 20 mIU/L üzeri gelen örneklerden ise kontrol venöz TFT değerleri görülmesi ve gerektiğinde levotiroksin tedavisi başlanması önerilmektedir. Bu tarama yönteminde, belirlenen eşik değerinin üzerindeki bebeklerde tarama testi test tekrarlanır, diğer bebekler normal olarak nitelendirilir. İkinci kez eşik değerinin üzerinde TSH tespit edilirse ilgili merkezlere yönlendirilir ve serum tiroid hormon düzeyleri incelenir. Tarama sonucunda, TSH 50 mIU/L'nin üstündeki değere sahip bebekler ise test tekrarı yapılmadan en kısa zamanda, ilgili merkezlere çağırılır, serum tiroid hormon ölçümü yapılır.(45) Ülkemizde topuk kanı tarama programında eşik değer 5,5 mIU/L'dir. Bu değer altındaki değerler normal olarak değerlendirilir. 5,5-20,0 mIU/L arası gelen örneklerden tekrar kontrol topuk kanı alınması önerilmektedir. 20 mIU/L üzeri gelen örneklerden ise kontrol venöz TFT

değerleri görülmesi ve gerektiğinde levotiroksin tedavisi başlanması önerilmektedir.

Primer KH hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının immatürasyonuna bağlı olarak TSH'nin düşük olması sebebiyle tarama testinde saptanmayabilir. TSH değerinin ilk taramada alınan kanda düşük, ikinci taramada alınan kanda ise yüksek olması geç TSH yükselişi olarak değerlendirilir. Geç TSH yükselişi 37 hafta altı doğan preterm infantların yaklaşık  $\frac{1}{2}$ 'sinde görülebilmektedir.(46) İkinci tarama düşük doğum ağırlığı olan, preterm doğan ve hastalık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olan yenidoğanlarda geç TSH yükselişi olan hastaları saptayabilmek adına Avrupa ve Amerika Pediatri Toplulukları tarafından önerilmektedir.(47) Ek olarak ilk topuk kanı taraması ilk 24 saatte alınan bebeklere, çoğul gebeliklere ve aynı cinsiyette olan ikizlere postnatal 2. haftada ya da hastaneden taburcu olurken tekrar tiroid fonksiyon testi (TFT) değerleri görülmesi önerilmektedir. İyot maruziyeti olan infantların maruziyetten 1 ay sonra iyot ilişkili hipotiroidi açısından tekrar taranması önerilmektedir. Tarama testinde anormal saptanan örneklerin venöz alınan tiroid fonksiyon testleri ile tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. (41)

Avrupa Çocuk Endokrinoloji Birliği preterm doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, trizomi 21, kalp anomalisi, çoğul gebelik olan hastaları doğumdan sonra 1. haftada 3-5. günlerde, 2. ve 4. haftalarda tiroid fonksiyon testleri açısından taramayı önermektedir. Fakat annesi gebelikte L-T4 tedavisi alan hastaların ne zaman taranacağı ile ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Bu hastaların tiroid fonksiyonları açısından takibini daha çok takip eden klinisyenin kararına bırakmaktadırlar.(3)

## **2.6.4.Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi**

**2.6.4.1.Düşük sT4 ve yüksek TSH:** Primer hipotiroidi tanısı koydurur.

**2.6.4.2.Normal sT4 ya da total T4 ve yüksek TSH:** Kompanse ya da subklinik hipotiroidi tanısı koydurur. TSH >20 mIU/L ise levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. TSH değeri 6-20 mIU/L olan hastalar klinisyenin hastayı klinik semptom açısından takip ederek 1. haftada tekrar test edilmesi önerilmektedir. Genellikle bu hastaların TSH değerleri tekrarlayan testlerde normale dönmektedir. TSH değerinin 10 mIU/L üzerinde 4 haftadan uzun süre seyretmesi durumunda bu hastalara levotiroksin tedavisi başlanmalıdır.(45)

**2.6.4.3.Düşük sT4 ve düşük ya da normal TSH:** Yüksek olasılıkla santral hipotiroidi tanısı koydurmaktadır. Bu tanıya genellikle büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi diğer hipofiz hormonlarının eksiklikleri eşlik etmektedir. Hastada büyüme hormonu eksikliği ve adrenal yetmezlikte olan neonatal hipogliseminin yanında nistagmus, mikropenis, yarı damak, dudak gibi orta hat defektlerinin bulunması durumunda santral hipotiroididen şüphelenilmelidir. Bu hastalara kısa sürede L-T4 tedavisi başlanmalıdır.

Bu grup tiroid fonksiyon değerleri geç TSH yüksekliği ile seyreden primer hipotiroidi, tiroid dışı hastalıklar ve prematürenin geçici hipotiroksineminde görülebilmektedir. Hasta yenidoğanlarda dopamin yüksekliğine ve yüksek doz glukokortikoid kullanımına bağlı düşük T4 değerleri görülebilmektedir. Tiroid bağlayıcı globülin eksikliğinde de düşük T4 ve normal TSH değerleri görülmektedir ve bu hastaların L-T4 tedavisine ihtiyacı yoktur.(41)

## **2.6.5.KH Tanısında Yapılan Ek tetkikler**

**2.6.5.1.Tiroid görüntülemesi:** Görüntüleme tetkikleri rutin olarak önerilmemektedir ve L-T4 tedavisi başlanmasını geciktirmemesi gerekmektedir. Bozuk TFT ile tedavi başlanma kararı verilmelidir. Görüntüleme tetkikleri altta yatan patolojiyi bulmaya yönelik ve kalıcı hipotiroidide medikal tedaviye yanıt vermeyen KH olgularında faydalı olmaktadır. Guatrı olan ve TSH değeri ara değerde yüksek olan olgularda dishormonogenesis şüphesi varda yapılması önerilmektedir.

**2.6.5.2. Tiroid USG:** Tedavi başlanması sonrası yapılabilir. Tiroid bezi varlığı, yokluğu, boyutu, ekojenitesi, yapısı saptanabilmektedir. Lingual ve sublingual gibi ektopik tiroid dokusunu saptayamamaktadır.

**2.6.5.3.Tiroid Radyonükleer İncelemesi:** İyot-124 tutulumu ve sodyum perteknetat 99m görüntülemesi tiroid bezinin boyutlarını, yerini saptamaktadır. Bu tetkikler aplastik ya da ektopik tiroid tanılarının koyulmasına yardımcıdır. Hastada tiroid bloke edici antikorlar varlığında ve beze iyot alımı bozukluklarında tiroid tutulumu görüntülenememektedir.

**2.6.5.4.Tiroid Otoantikörları:** TSH reseptör otoantikörları anneden geçen antikörlara bağılı oluşan geçici KH tanısında yardımcıdır.

**2.6.5.5.Serum Tiroglobulin:** Düşük ya da saptanamayan tiroglobulin düzeyleri tiroid yapı bozukluğunu göstermektedir ve tiroid agenezisi tanısında yardımcıdır. Tiroglobulin değerinin yüksek saptanması ise kanser hastaları ve metastatik hastalık saptama ve tedavi yanıtı değerlendirmede değerlidir.

**2.6.5.6.İdrar İyot Konsantrasyonu:** İyot fazlalığı ya da eksikliğine bağlı oluşan KH tanısında yardımcıdır.

**2.6.5.7.Diz Grafisi:** Alt femoral epifizlerin yokluğu ciddi KH tanısında yardımcıdır ve ileri dönemde düşük zeka ve bilişsel skorlarla ilişkilidir.(48)

### **2.6.6.Kh Tedavisi**

KH tanısı koyulduktan sonra en kısa dönemde L-T4 tedavisi başlanmalıdır. Yenidoğan tarama programları ve postnatal ilk 2 haftada başlanan L-T4 tedavisi bilişsel bozuklukları önlemekte ve normal nörogelişimi sağlanmaktadır. İlk 2 haftada başlanan L-T4 tedavisi ile KH'de nörogelişimsel süreç çok iyidir. Bazı olgularda konuşma becerilerinde, dikkat toplamada, hafızada ve motor beceride gerilikler görülebilmektedir.(49) Tek tedavi L-T4'tür. Başlangıç dozu KH'nin ciddiyetine bağlı olarak değişebilmektedir. Ciddi KH'de özellikle düşük T4 seviyeleri olan term yenidoğanlarda başlangıçta 10-15 mcg/kg/gün (50 mcg/gün) gibi yüksek L-T4 dozları önerilmektedir. Yüksek doz L-T4 tedavisi 3 gün içinde serum T4 değerlerinin, 2 hafta içinde de serum TSH değerlerinin normale dönmesini sağlamaktadır. 50 mcg/gün dozunda L-T4 tedavisi başlanan yenidoğanlarda fazla tedavinin önlenmesi için TSH normale döndükten sonra dozun 37,5 mcg/gün'e azaltılması önerilmektedir.(50)

L-T4 tabletleri ezilerek 1-2 ml su ya da anne sütü ile karıştırılarak oral olarak kaşıkla ya da enjektörle bebeğe verilmelidir. L-T4 tedavisi her gün aynı saatte verilmeli ve kalsiyum, demir ve soya gibi L-T4 emilimini bozan ilaçlarla birlikte verilmemelidir.(45)

TFT düzeyleri tedavi başladıktan sonra 1-2 hafta içinde değerlendirilmelidir. TSH değeri normale dönene kadar 2 haftada 1 kez olacak şekilde TFT değerleri tekrar görülmelidir. 1 yaşına kadar TFT değerlerinin 1-3 ay aralıklarla görülmesi önerilmektedir. 1-3 yaş arasında 2-4 ay aralıklarla TFT değerleri görülmelidir. TFT değerlerinin bozuk saptanması durumunda daha sık aralıklarla değerlerin görülmesi önerilmektedir. Her doz ya da preparata değişimi sonrası 4-6 hafta aralıklarla TFT değerleri kontrol edilmelidir. Tedavide hedef total T4 değerinin yaşa göre referans aralığın üst yarısında ve TSH değerinin yaşa göre referans aralıklarda olmasıdır.(47)

Son kılavuzlarda L-T4 tedavisinin en az 36 ay devam etmesi önerilmektedir. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğan infantlarda geçici KH görülme sıklığı yüksektir. Üçüncü yılda 2,8 mcg/kg/gün'den az L-T4 tedavisi ihtiyacı geçici KH tanısı açısından anlamlıdır. Bu dönemde tedavi kesilerek izlemde geçici KH tanısı koyulur. Tedavi kesildikten 2 hafta sonra tekrar TFT düzeyleri görülmelidir. TFT düzeylerinin bozulması halinde tekrar L-T4 tedavisi başlanmalıdır. Normal olması durumunda 1-2 ay içinde tekrar TFT düzeyleri görülür ve bozukluk yoksa hasta geçici KH tanısı alır.(51)

### 3. AMAÇ

Konjenital hipotiroidi tanısının erken dönemde koyulması ve erken dönemde tedavi başlanması önemlidir. Bu vakaların erken dönemde saptanması için bu hastalık topuk kanı ile taranmaktadır. Bunun yanında bu hastaları atlamamak adına risk grubu olan hastalar ek olarak sağlık merkezlerinde kılavuzlara göre taranmaktadır.

Annede gebelik öncesi hipotiroidi olması ya da gebelikte subklinik veya aşikar hipotiroidi tanısı konması bebekte konjenital hipotiroidi açısından risk faktörüdür. Ancak bu bebeklerin taranmasıyla ilgili kılavuzlarda net açıklama yoktur. Annesi gebelikte L-T4 kullanan bebeklerin taranma sıklığı klinisyen kararına bırakılmaktadır.

Hastanemizde annesi gebelikte L-T4 tedavisi kullanan her bebekten topuk kanına ek olarak 3. günde venöz TFT değerleri bakılmaktadır. TSH değeri 5-20 mIU/L arası gelen bebeklerden 2 hafta içinde tekrar kontrol görülmektedir. Daha yüksek gelen değerler ise konjenital hipotiroidi ön tanısı ve L-T4 tedavisi açısından çocuk endokrin bölümüne yönlendirilmektedir.

Çalışmamızın amacı annesi gebelikte L-T4 kullanan bebeklerin TFT değerlerinin nasıl bir grafik izlediğini saptamaktır. Bu bebeklerin konjenital hipotiroidi açısından topuk kanına ek nasıl tarama yapılması gerektiği ve bu taramanın en uygun ne zaman yapılması gerektiğinin sorularına cevap bulmaktır.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Evren ve Örneklem

Çalışmaya Ocak 2018 ve Aralık 2022 tarihleri arası Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde doğan ve annesi gebelikte Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde takipli L-T4 ilacı kullanmakta olan 848 olgu dahil edildi. Çalışmaya 34 hafta üstü doğum haftası olan olgular dahil edildi.

### 4.2. Verilerin Toplanması

Çalışma retrospektif bir modelde gerçekleştirildi. Dahil edilen olguların bilgileri geriye dönük olarak hastane arşiv sistemi ve hasta dosyalarından elde edildi.

Veri toplama sırasında hastanemizde tanı alıp takiplerine gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın rutin uygulaması olan topuk kanı tarama testi için 72. saatte doğan her bebekten ilk topuk kanı alınmaktadır. 2. topuk kanı genellikle 7.- 10. günlerde aile sağlığı merkezlerinden alınmaktadır. Bu tarihlerin tam zamanına ulaşamadığı için yazımızın devamında 2. topuk kanı değerleri 1. hafta topuk kanı şeklinde değerlendirildi.

Hastanemizde annesi gebelikte L-T4 tedavisi kullanan tüm bebeklerden postnatal 72. saatte topuk kanı değerlendirmesinden bağımsız venöz kanda TFT bakılmaktadır. Bu venöz kanda bakılan TFT ilk olarak postnatal 72. saatte alınmaktadır. Bunun amacı bebekler hastaneden taburcu olmadan konjenital

hipotiroidi açısından riskli bir grubu değerlendirip geç olmadan konjenital hipotiroidi tanısı koyarak uygun tedaviyi başlamak. 72. saatte bakılan TSH değeri 5,5-20,0 µIU/mL arası gelen bebeklerden postnatal 2. haftada venöz kanda kontrol TFT bakılmaktadır. >20 µIU/mL gelen değerler ise konjenital hipotiroidi tanısı ve L-T4 tedavisi başlanması açısından çocuk endokrin bölümüne yönlendirilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların doğum tarihi, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, cinsiyeti, APGAR skoru retrospektif olarak yenidoğan doğum dosyalarından kaydedildi. Olguların topuk kanı TSH tarama testi sonuçları, hastanede alınan venöz tiroid fonksiyon testi sonuçları, tekrarlayan ölçümleri ve tarihleri, konjenital hipotiroidi tanısı alıp almadığı, tiroid ilacı kullanmaya başlanıp başlanmadığı, başlandıysa ilaç dozu kaydedildi. Olguların annelerinin primer tiroid hastalığı, gebelikte tiroid fonksiyon testi tarama sonuçları, annenin kullandığı L-T4 ilaç dozu, iyot kullanıp kullanmadığı, doğuma yakın görülen en son TFT sonuçları, varsa gebelik komplikasyonu, ek hastalık öyküsü ve ek ilaç öyküsü kaydedildi.

#### **4.3. Etik Kurul Onayı**

Çalışmanın etik kurul onayı 03.03.2023 tarihinde Gazi Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

#### **4.4. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi**

Olgulardan alınan kan tetkikleri Gazi Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvarı referans aralıklarına göre değerlendirilmiş olup, dışındaki değerlere L-T4 ilacı başlandı ve bebeklerde tekrarlayan kontrol tiroid fonksiyon testi değerlendirilmesi yapıldı.

##### **4.4.1.Referans Aralıkları**

###### **4.4.1.1.Annede 1. Trimestir TSH düzeyi**

Üst sınır 2,5 µIU/mL

###### **4.4.1.2.Annede 3. Trimestir TSH düzeyi**

Üst sınır 3,0 µIU/mL

###### **4.4.1.3.BEBEKTE TSH düzeyi**

0-8 gün 0,5-20,0 µIU/mL

8 gün-2 ay 0,5-9,0 µIU/mL

2 ay-2 yaş 0,5-6,5 µIU/mL

2 yaş-6 yaş 0,6-6,3 µIU/mL

###### **4.4.1.4.Bebekte sT4 düzeyi**

0-8 gün 0,8-2,3 ng/dL

8 gün-13 ay 0,9-2,3 ng/dL

13 ay-6 yaş 0,9-2,1 ng/dL

#### 4.5.İstatiksel Yöntem

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Hastaların topuk kanı değerleri ile venöz kan değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon test kullanıldı.

Hastaların topuk kanı normal/bozuk oranları ile venöz kan normal/bozuk değerlerinin karşılaştırılmasında Mac Nemar test kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Topuk kanı ve venöz kan değerlerinin iki grupta karşılaştırılmasında doğum haftasına göre bağımsız değişkenleri karşılaştırıldığı için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p<0,05$  kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızın daha anlaşılır olması için akışımızı bebeklerin natal özelliklerini belirterek başladık. Bebeklerin topuk kanı ve venöz TFT değerlerini öncelikle birbirinden bağımsız olarak konjenital hipotiroidi tanısı açısından inceledik. Sonrasında bu verilerin birbirleri ile uyumunu ve karşılaştırmasını değerlendirdik. Devamında bebeklerin TFT değerlerini etkileyecek özellikleri tek ele alarak bulgularımızı açıkladık.

### 5.1.Bebeklerin Natal Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin natal özellikleri Tablo 1’de verildi.

Bebeklerin minimum doğum haftası 34 hafta maksimum 41 hafta 3 gündü.

Bebeklerin doğum kilosu minimum 1310 gram maksimum 4525 gramdı.

Bebeklerin 25’i (2,8) SGA, 17’si (2,0) LGA idi.

Bebeklerin 828’inin 1. dakika APGAR skoru 7’nin üzerinde ve 5. dakika APGAR skoru 9’un üzerindeydi. Bu bebeklere doğum salonunda canlandırma uygulanmamıştı. Bebeklerin 20’sinin (%2,2) doğumda APGAR skoru düşüktü ve bu bebeklere doğum salonunda canlandırma basamakları uygulanmıştı.

Bebeklerin 717’sinin (%84,6) doğum haftası  $\geq 37$  hafta idi

**Tablo 1.** Bebeklerin genel özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD Median(Min-Max)	
Doğum haftası (hafta)	38 hafta 1gün $\pm$ 2 gün 38 hafta 3gün (34 hafta - 41hafta 3 gün)	
Doğum kilosu (gram)	3143,96 $\pm$ 494,39 3180,00(1310,00-4525,00)	
	n	%
Doğum şekli		
NSVY	258	(%30,1)
C/S	590	(%69,9)
Doğum haftası		
34-36	131	(%15,40)
$\geq$ 37	717	(%84,60)
Doğumda Canlandırma		
Uygulanmayan	828	(%97,60)
Uygulanan	20	(%2,30)

NSVY: Normal spontan vajinal doğum

C/S: Sezaryen doğum

## 5.2.Olguların Topuk Kanı Değerlendirmesi

Topuk kanı verileri incelendiğinde bebeklerin konjenital hipotiroidi taramasının bazılarında sadece 1. topuk kanında, bazılarında alınan 2. topuk kanında bazılarında ise her iki topuk kanında da değerlendirildiği saptandı.

Bebeklerin topuk kanı verileri Tablo 2’de ve Tablo 3’te verildi.

Çalışmaya alınan bebeklerin topuk kanı verileri incelendiğinde 339 (%39,0) bebekten konjenital hipotiroidi açısından sadece ilk topuk kanı, 63 (7,3) bebekten

hem ilk hem de 2. topuk kanı, 440 (%50,9) bebekten ise sadece 2. topuk kanı değerlendirildiği saptandı. 21 bebeğin topuk kanı değerlerine ulaşamadı.

Sadece ilk topuk kanı bakılan 339 bebekten 12'sinin (3,6) 72. saat venöz TSH değeri yüksek saptandı. Bu 12 bebekten 1'i (0,3) tekrarlayan TFT ölçümlerinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. İlk topuk kanı düşük saptanıp konjenital hipotiroidi tanısı alan bebek yoktu.

Sadece 2. topuk kanı alınan 440 bebekten 13'ünün (%3,0) 72. saat venöz TSH değeri yüksek saptandı. Bu 13 bebekten 2'si (%15,3) takiplerinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. 2. topuk kanı normal sınırlarda olan 1 (%0,2) bebek takiplerinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı.

Her 2 topuk kanı da alınan 63 bebekten 54'ünde (%87) ilk topuk kanı yüksek ve 2. topuk kanı normal sınırlarda saptandı. Bu 2. topuk kanı normal sınırlarda saptanan 1 (%1,6) bebek takiplerinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Her 2 topuk kanı da alınan 63 bebekten 8'inin (%12,9) bakılan her 2 topuk kanı da yüksek saptandı. 8 bebekten 1'i (%12,5) takiplerinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı, 4'ünün (%50) takiplerinde TFT değerleri normale döndü ve 3'ü kontrollerine devam etmedi. Bebeklerin ilk topuk kanı düşük gelip 2. topuk kanı yüksek gelen yoktu.

Takiplerinde konjenital hipotiroidi tanısı alan 1 bebeğin topuk kanı verilerine ulaşamadı.

**Tablo 2.** Bebeklerin topuk kanı değerleri ve dağılımları

	Ortalama $\pm$ SS ( $\mu$ IU/mL)	Median (Min-Max)	Normal (n) <5.5 $\mu$ IU/mL	Yüksek (n) $\geq$ 5.5 $\mu$ IU/mL
1.Topuk kanı (n=401)	2,96 $\pm$ 4,76	1,87 (0-82,00)	333 (%83,1)	68 (%17,0)
2.Topuk kanı (n=503)	1,99 $\pm$ 2,20	1.48 (0-20,6)	480 (%95,4)	23 (%4,6)

**Tablo 3.** Bebeklerin topuk kanı verileri

	72.saat Venöz TSH $\geq$ 5,5 $\mu$ IU/mL		Konjenital hipotiroidi	
	(n)	%	(n)	%
Sadece 1. TK (n:339)	12	%3,6	1	%0,3
Sadece 2. TK (n:440)	13	%3,0	2	%0,4
Her 2 TK bakılan (n:63)				
1.TK yüksek 2.TK normal (n:55)	54	%87,0	1	%1,6
1.TK ve 2.TK yüksek takipli (n:5)	1	%1,6	1	%1,6
1.TK ve 2.TK yüksek takipsiz (n:3)	3	%4,8		?

TK: Topuk kanı

### 5.3.Olguların venöz TFT değerleri

Çalışmamızda bebeklerden 72. saatte ve 2. haftada alınan venöz TFT değerleri Tablo 4'te verildi.

Bebeklerin 715'inden 72. Saat venöz TFT alındı. Bu bebeklerin 364'ünün (%50,0) TSH değerleri yüksek, 1'inin (0,1) sT4 değeri yüksek saptandı. sT4 değeri yüksek gelen bebeğin TSH değeri de yüksekti. 72. saat TSH değeri yüksek gelen 364 bebekten 270'inden (%74,1) 2. hafta venöz TFT kontrolü alındı.

Bebeklerin 131'inin (%48) 2. hafta venöz kan TSH değerlerinin yüksek saptandı. Bu bebeklerin hepsinin sT4 düzeyi normaldi.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 bebekten 6'sının da 72. saat venöz TSH değeri normalin üzerindeydi. 6 bebekten 1'inin 2. hafta TSH değeri normal sınırlardaydı. Bu bebek ilk olarak hipokalsemi tanısı ile çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi ve takiplerinde 9. ayda TFT bozukluğu ile konjenital hipotiroidi tanısı aldı.

**Tablo 4.** Bebeklerin venöz kan TFT değerleri ve dağılımları

	Ortalama ± SS	Median (Min-Max)	Normal (n)		Bozuk (n)	
			n	%	n	%
VK TSH.1 (n=715)	7,97±7,11 (μIU/mL)	5,65 (0,17-51,40) (μIU/mL)	351	(%50,0) (<5,5 μIU/mL)	364	(%50,0) (≥5,5 μIU/mL)
VK sT4.1 (n=715)	1,61±0,70 (ng/dl)	1,57 (0,61-17,20) (ng/dL)	714	(%100) (0,6 – 6 ng/dL)	1	(%0)
VK TSH.2 (n=270)	5,96±5,49 (μIU/mL)	4,48 (0,44-46,71) (μIU/dL)	139	(%51,4) (<5,5 μIU/mL)	131	(%48) (≥5,5 μIU/mL)
VK st4.2 (n=270)	1,26±0,32 (ng/dl)	1,21 (0,73-3,57) (ng/dL)	270	(%100,0) (0,6 – 6 ng/dL)	0	(%0)

VK TSH.1: 72.saatte bakılan venöz TSH

VK sT4.1: 72.saatte bakılan venöz sT4

VK TSH.2: 2. haftada bakılan venöz TSH

VK sT4.2: 2. haftada bakılan venöz sT4

#### 5.4.Olguların topuk kanı ve venöz TFT değerleri karşılaştırması

Çalışmamızda bebeklerden alınan topuk kanı ile venöz TFT değerleri karşılaştırıldı ve konjenital hipotiroidi tanısı alan bebekler değerlendirildi. Bebeklerin topuk kanı ve venöz TSH değerleri karşılaştırması Tablo 5'te verildi.

Bebeklerin toplam 402'sinden (%46,5) 72. saat topuk kanı alındı. Bu bebeklerin 68'inin TSH değeri yüksekti. Bu bebeklerin 348'inden (%88,0) 72. saat venöz TSH alındı. Bu bebeklerin 142'sinin (%35,9) 72. saat topuk kanı normal olmasına rağmen 72. saat venöz TSH değeri yüksekti. Bu bebeklerin 55'inin (%15,0) 2. hafta venöz TSH değeri de yüksekti. 72. saat topuk kanı TSH değeri yüksek olan 68 bebekten 55'inden 72. saat venöz TSH alındı. Bu bebeklerin 48'inin (%76) 72. saat topuk kanı yüksekti. 48 bebekten 21'inin (%43,7) kontrol 2. hafta venöz TSH değeri yüksekti. İlk topuk kanı yüksek gelen 2 bebek takibinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Bu 2 bebekten 1'inin 2. topuk kanı normal sınırlardaydı.

Bebeklerin toplam 503'ünden (%57,9) 1. hafta topuk kanı bakıldı. Bu bebeklerin 22'sinin (%4) 1. hafta topuk kanı değeri yüksekti. Bu 503 bebekten 407'sine 72. saat venöz TSH bakıldı. Bu bebeklerin 203'ünün 1. hafta topuk kanı normal olmasına rağmen 72. saat venöz TSH değeri yüksekti. Bu bebeklerin 69'unun (%14) 2. hafta venöz TSH değeri yüksekti. 1. hafta topuk kanı yüksek olan 22 bebekten 20'sinden 72. saat venöz TSH alındı. Bu bebeklerin 17'sinin 72. saat venöz TSH değeri de yüksekti. Bu bebeklerin 10'unun (%58,8) 2. hafta venöz TSH değeri yüksekti. 1. hafta topuk kanı normal gelen 2 bebek takibinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Bu bebeklerin 1'inin 72. saat topuk kanı yüksekti, diğerinin 72. saat topuk kanı verisi değerlendirilmemişti. 1. hafta topuk kanı değeri yüksek gelen bebeklerin 3'ü takibinde konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Bu bebeklerin 1'inin 72. saat topuk kanı da yüksekti. Diğer 2'sinin 72. saat topuk kanı

değerlendirilmemişti. Konjenital hipotiroidi tanısı alan bebeklerin 1'inin her iki topuk kanına da ulaşamadı.

**Tablo 5:** Topuk ve Venöz TFT değerlerinin karşılaştırılması

	72. saat Venöz TSH ≥5,5 µIU/mL (n) %	2. hafta Venöz TSH ≥5,5 µIU/mL (n) %	Konjenital Hipotiroidi (n)	p
72. saat TK (n:402) <5,5 µIU/mL(n:334) ≥5,5 µIU/mL (n:68)	142 %42,6 48 %76,1	55 %16,5 21 %76,1	2	<0,001
7. gün TK (n:503) <5,5 µIU/mL(n:481) ≥5,5 µIU/mL(n:22)	203 %43,2 17 %77,2	69 %14,0 10 %45,4	1 1	<0,001

Hastalardan alınan topuk kanı ve venöz kanların istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 6 ve 7'de verildi. Burada 72. saatte ve 1. haftada her 2 topuk kanının da alındığı bebekler karşılaştırıldı.

Bebeklerin 72. saat topuk kanı değerleri ile 72. saat venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ). Bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri 72. saat topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

Bebeklerin 72. saat topuk kanı değerleri ile 2. hafta venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ). Bebeklerin 2. hafta venöz TSH değerleri 72. saat topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

**Tablo 6.** 72. saat topuk kanı ve venöz TSH değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon test)

	n	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p
72. saat Topuk Kanı	348	2,95±4,98	1,85 (0-82,00)	<0,001
VK TSH.1		7,24±6,75	6.21 (0.25-42,66)	
72. saat Topuk Kanı	190	3,64±6,41	2,22 (0-82,00)	<0,001
VK TSH.2		6,23±5,68	4,80 (0,91-46,04)	

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH  
VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

Bebeklerin 1.hafta topuk kanı değerleri ile 72. saat venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri 1.hafta topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

Bebeklerin 1. hafta topuk kanı değerleri ile 2. hafta venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Bebeklerin 2. hafta venöz TSH değerleri 1. hafta topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

**Tablo 7.** 1. hafta topuk kanı ve venöz TSH değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon test)

	n	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p
1.hafta topuk kanı	407	2,06±2,33	1,50 (0-20,68)	<0,001
VK TSH.1		8,58±7,86	5,86 (0,17-51,40)	
1.hafta topuk kanı	203	2,38±2,87	1,63 (0-20,68)	<0,001
VK TSH.2		6,28±6,18	4,46 (0,44-46,71)	

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH  
VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

Bebeklerin 1.hafta topuk kanı değerleri ile 72. saat venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri 1.hafta topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

Bebeklerin 1. hafta topuk kanı değerleri ile 2. hafta venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Bebeklerin 2. hafta venöz TSH değerleri 1. hafta topuk kanı değerlerine göre daha yüksek bulundu.

72. saat venöz TSH ve 2. hafta venöz TSH değerleri Tablo 8’de verildi. Bebeklerin toplam 715’inden (%84,3) 72. saat venöz TSH bakıldı. Bu bebeklerin 364’ünde TSH değeri yüksek saptandı. 72. saat venöz TSH yüksek saptanan bebeklerin 279’unden (%75) 2. hafta TSH görüldü. Bu bebeklerin 131’inde 2. hafta venöz TSH yüksek saptandı. Bu bebeklerin 22’si (%16,7) takiplerinde TFT yüksekliğinin devam etmesi üzerine çocuk endokrin polikliğine takibe girdi. Bu bebeklerden 6’sı (%27,2) takipte konjenital hipotiroidi tanısı aldı.

**Tablo 8.** 72. saat venöz TSH ve 2. hafta venöz TSH değerleri

	72. saat venöz TSH $\geq 5,5$ $\mu\text{IU/mL}$ (n:364)	
	n	%
2. hafta venöz TSH (n:279)		
<5,5 $\mu\text{IU/mL}$	148	%53,4
$\geq 5,5$ $\mu\text{IU/mL}$	131	%46,9

### **5.5.Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Olgular**

Çalışmaya alınan bebeklerin 22'si (%2,5) çocuk endokrin polikliniğine konjenital hipotiroidi öntanısıyla takibe girdi. Bu bebeklerin 3'ü(%13) NSVY ile doğmuştu.3'ü (%13) 34-36 hafta doğmuştu. 22 bebekten 1'i (%4,5) SGA idi. 1'inin (%4,5) annesinde gestasyonel hipotiroidiye ek gestasyonel DM olup diyet ile regüleydi, 1'inde ek epilepsi vardı.

Çocuk endokrin takibine giren 22 hastadan 4'ünün (%18) topuk kanı tarama sonuçları normal olup, bu hastalar annede L-T4 kullanımı olması nedeniyle 72. saatte bakılan venöz TSH değerinin yüksek saptanmasıyla çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Çocuk endokrin polikliniğine takibe giren bebeklerden 6'sı (%27) konjenital hipotiroidi tanısı alıp bu hastalara L-T4 tedavisi başlandı. Takipteki diğer bebeklerin tekrarlayan TFT ölçümlerinde TFT değerleri normale dönmüş olup ilaçsız takibe devam edilmektedir.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 bebeğin hepsi >37 hafta doğmuştu. Bebeklerin 1'i (%16) NSVY ile doğmuştu. 1'i (%16) SGA idi. Bu bebeklerin annesinde gestasyonel hipotiroidi dışında ek hastalık yoktu.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 bebekten 1'inde (%16,0) her 2 topuk kanı değeri de görüldü ve yüksek saptandı. 3'ünde (%50,0) sadece 2. topuk kanı görüldü ve 2'sinin TSH değeri yüksek saptandı ancak 1'inin TSH değeri

normal sınırlardaydı. 6 bebekten 1'inde (%16,0) sadece 1. topuk kanı değeri görülüp sınırın üzerinde saptandı. 1'inde (%16,0) 1. topuk kanı değeri yüksek gelip 2. topuk kanı değeri normal sınırlarda görüldü. 1'inin ise topuk kanı değerlerine ulaşamadı ve 72.saatte bakılan venöz TSH değeri yüksek saptanıp tanı aldı.

Bu bebeklerin 6'sına da (%100,0) L-T4 başlandı. Hastalara en erken postnatal 8. günde en geç 9. ayda L-T4 tedavisi başlandı. Ortalama L-T4 başlama yaşı 31,8 gündü. 9. ayda L-T4 tedavisi başlanan bebekten bakılan her iki topuk kanı ve 72. Saat venöz TSH değeri, 2. hafta TSH değeri normaldi. Bu hasta ilk olarak hipokalsemi nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Hastanın endokrin polikliniğinde tekrarlayan kontrollerinde bakılan kan tetkiklerinde TFT bozukluğu gelişmesi sonucu 9. ayda konjenital hipotiroidi tanısıyla L-T4 tedavisi başlanmasına karar verildi.

İlaç kullanan bebeklerin dağılımı tablo 9'da verildi. Diğer bebeklerin ilaçsız takibe devam etmektedir. L-T4 başlanan bebeklerin 2 tanesinin annesi gebelikte L-T4 kullanmaktaydı, diğerleri ilaçsız gestasyonel hipotiroidi ile takip edilmekteydi. Bu bebeklerin annelerinde başka ek hastalık ve ek ilaç kullanımı yoktu. L-T4 başlanan bebeklerin 1'inin (%16,0) doğum haftası 34 hafta, 2'sinin (%33,3) 36 hafta olup kalanları term doğum idi. 36 hafta doğan bebekler ikiz idi. Bu bebeklerin hepsi halen çocuk endokrin polikliniğinde takipli olup hastalar L-T4 tedavisi kullanmaya devam etmektedir. Bebeklerin hiçbiri geçici konjenital hipotiroidi açısından L-T4 tedavisi kesilip geçici hipotiroidi öntanısıyla ilaçsız izleme alınmadı.

**Tablo 9.** Bebeklerde ilaç kullanımını dağılımları

	n	%
Bebeklerde tiroid ilaç kullanımı		
Yok	854	98
Var	12	0,01

### 5.6.Olgulardan alınan venöz TFT sayıları

Bebeklerden bakılan TFT sayıları tablo 10'da verildi. Bebeklerin 357'sinde (%49,1) 1 kez TFT bakıldı. 4 ve üzeri sayıda TFT bakılan bebeklerin 22'si (%29,0) konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe girmiş olup bu hastaların 6'sına (27,0) L-T4 tedavisi başlandı.

Bebeklerin 24'ünden (%35,3) postnatal 2. haftada prematürite nedeniyle tekrarlayan TFT değerleri görüldü. Prematüre bebeklerin sadece 1'inde (%4,1) 2. haftada alınan TSH değerleri 72. saatte alınandan yüksek geldi ve 28. günde alınan kontrolde TFT değerlerinin normale döndüğü görüldü.

72. saatte bakılan TFT değerleri normal olan 351 bebeğin 96'sından (%27,3) 1. ayda sağlam çocuk poliklinik kontrolünde uzamış sarılık nedeniyle tekrar TSH ve sT4 düzeyleri görüldü ve bu bebeklerde 1. ayda TFT bozukluğu saptanmadı.

**Tablo 10.** Bebeklerde bakılan TFT sayıları

Ortalama TFT sayısı	2 (1-8)	
Bakılan TFT sayıları (n=727)	n	%
1 kez	357	%49.1
2	236	%32.5
3	63	%7.3
4	27	%3.1
5	16	%2.2
6	16	%2.2
7	7	%1.0
8	8	%0.7

### **5.7.Olguların doğum şekline göre TFT değerleri**

Çalışmamızda bebeklerin doğum şekline göre TFT değerlerini inceledik. Doğum şekli NSVY olan bebeklerle C/S olan bebeklerin TFT dağılımlarının karşılaştırılması tablo 11’de verildi.

Doğum şekli NSVY olan bebeklerle C/S olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.01$ ). NSVY ile doğan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri C/S ile doğan bebeklere göre daha yüksekti. NSVY ile doğan bebeklerin her 2 topuk kanı TSH değerleri ve 2. hafta venöz TSH değerleri C/S ile doğan bebeklerle benzerdi.

**Tablo 11.** Doğum şekli NSVY olan bebeklerle C/S olan bebeklerin TFT değerlerinin karşılaştırılması

		NSVY		C/S		p
		n	%	n	%	
72. saat TK	403					
Normal <5,5 µIU/mL		97	85,1	238	82,4	0,436
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		17	14,9	51	17,6	
1.hafta TK	496					
Normal <5,5 µIU/mL		150	98,0	323	94,2	0,058
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		3	2,0	20	5,8	
VK TSH.1	727					
Normal <5,5 µIU/mL		89	40,1	261	51,7	<b>0,004</b>
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		133	59,9	244	48,3	
VK TSH.2	258					
Normal <5,5 µIU/mL		77	64,2	159	61,6	0,635
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		43	35,8	99	38,4	

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH  
VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

### 5.8.Olguların doğum haftası ve TFT değerleri

Çalışmamızda doğum haftasına göre bebeklerin TFT dağılımlarını inceledik. Doğum haftası 34-36 ve ≥37 hafta olan bebeklerin TFT dağılımlarının karşılaştırılması tablo 12’de verildi.

Doğum haftası 34-36 ve ≥37 hafta olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri arasında sınırda anlamlı fark saptandı (p=0.05). ≥37 hafta doğan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerleri 34-36 hafta doğan bebeklere göre yüksekti. Bu bebekler arasında her 2 topuk kanı TSH ve 2. hafta venöz TSH değerleri açısından fark saptanmadı.

**Tablo 12.** Doğum haftası 34-36 ve  $\geq 36$  hafta olan bebeklerin TFT dağılımlarının karşılaştırılması( Ki-kare test/Fisher's Exact test)

	DOĞUM HAFTASI				p
	34-36		$\geq 37$		
	n	%	n	%	
72. saat TK					
Normal $<5.5 \mu\text{IU/mL}$	57	82.6	270	82.8	0.966
Yüksek $\geq 5.5 \mu\text{IU/mL}$	12	17.4	56	17.2	
1.hafta TK					
Normal $<5.5 \mu\text{IU/mL}$	62	95.4	407	95.5	0.956
Yüksek $\geq 5.5 \mu\text{IU/mL}$	3	4.6	19	4.5	
VK TSH.1					
Normal $<5.5 \mu\text{IU/mL}$	66	55.9	275	46.1	<b>0.050</b>
Yüksek $\geq 5.5 \mu\text{IU/mL}$	52	44.1	322	53.9	
VK st4.1					
Normal 0.6 – 6 ng/dL	10	8.5	27	4.5	0.077
Bozuk	108	91.5	569	95.5	
VK TSH.2					
Normal $<5.5 \mu\text{IU/mL}$	43	66.2	187	62.1	0.542
Yüksek $\geq 5.5 \mu\text{IU/mL}$	22	33.8	114	37.9	
VK st4.2					
Normal 0.6 – 6 ng/dL	13	20.0	55	18.5	0.773
Bozuk	52	80.0	243	81.5	

TK: Topuk kanı

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK sT4.1: 72. saat venöz sT4

VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

VK sT4.2: 2. hafta venöz sT4

### 5.9. Annenin kullandığı ilaç düzeyleri ve olguların TSH değerleri

Çalışmamıza dahil edilen annelerin kullandıkları L-T4 dozları, TFT dağılımları, tiroid hastalıkları ve ek hastalıkları tablo 13'te verildi.

Annelerin 22'si (%2,5) 12,5 mcg dozunda, 35'i (%4,1) 25 mcg dozunda, 6'sı (0,7) 37,5 mcg, 175'i (%20,6) 50 mcg, 1'i (%0,1) 62,5 mcg, 80'i (%9,4) 75 mcg, 1'i (%0,1) 87,5 mcg, 63'ü (%7,4) 100 mcg, 27'si (%3,1) 125 mcg, 232'ü (%27) 150 mcg, 8'i (%0,9) 175 mcg, 5'i (0,5) 100 mcg, 4'ü (%0,4) 225 mcg 1'i (%0,1) 300 mcg L-T4 kullanmaktaydı.

Annelerin 225'inin (%26,0) 3. trimesterde bakılan TSH değerinin 3 µIU/mL ve üzerinde olduğu saptandı.

Annelerin 130'unda (%15,3) ek hastalık mevcuttu ve 59'unda (%6,9) gestasyonel diyabetes mellitus (DM), 23'ünde (%2,7) preeklampsi olduğu saptandı. Annelerin 814'ünde (%95,1) hipotiroidi, 31'inde (%3,6) Hashimoto tiroiditi ve 16'sında (%1,8) Graves hastalığı mevcuttu. Annelerin 847'si (%99,0) L-T4 kullanmakta, 60'ı (%7,0) iyot kullanmaktaydı.

**Tablo 13.** Annelerin ilaç dozu ve TFT değerleri

	Ort ± SS	
	Median (Min-Max)	
Anne ilaç dozu (mcg)	62,80±203,75 50 (5-325)	
Anne tsh (µIU/mL)	2,45±1,22 2,34 (0.001-11.87)	
Anne t3 (ng/dl)	3,06±0,48 3,00 (0,53-6,70)	
Anne t4 (ng/dl)	0,72±0,16 0,70 (0,42-3,10)	
Anne iyot (mcg)	100 100	
	n	%
Anne TSH (n=834)		
<3 µIU/mL	460	(%54,7)
≥3 µIU/mL	374	(%44,4)
Anne ek hastalık (n=834)		
Yok	721	(%84,9)
Var	127	(%15,1)
Annede Gestasyonel DM (n=834)		
Yok	790	(%93,1)
Var	58	(%6,9)
Annede Preeklampsi (n=834)		
Yok	827	(%97,3)
Var	21	(%2,7)
Annede ilaç kullanımı (n=834)		
Yok	61	(%8,8)
Var	771	(%91,2)
Annede tiroid hastalıkları (n=834)		
Hipotiroidi	781	(%96,1)
Hashimato	30	(%3,6)
Graves	1	(%0,2)
Annede iyot kullanımı (n=834)		
Yok	788	(%93,0)
Var	60	(%7,0)

### 5.10. Annede 3. trimester TFT değerleri ve olguların TFT değerleri

Çalışmamızda annedeki 3. trimesterdaki TFT değerleri ile bebeklerin TFT değerlerini inceledik. Annenin 3. trimesterde bakılan TFT değerine göre bebeklerin TFT değerlerinin karşılaştırılması tablo 14'te verildi.

Anne TSH değeri <3 µIU/mL olanlar ile ≥3 µIU/mL olan bebeklerinin TFT değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin takibine giren 22 hastanın 4'ünün (%18,1) 3. trimesterde bakılan anne TSH değeri ≥3 µIU/mL geldi. Bu bebeklerin anne TSH değerleri 1'inin (%4,5) 7,8 µIU/mL, 1'inin (%4,5) 5,0 µIU/mL 2'sinin (%9,0) 3,6 µIU/mL olarak görüldü.

**Tablo 14.** Anne TSH değeri <3 µIU/mL olan annelerle ≥3 µIU/mL olan annelerin bebeklerinin TFT değerlerinin ve dağılımlarının karşılaştırılması (Mann Whitney U test, Ki-kare test/Fisher's Exact test)

	n Gr1/gr2	Anne TSH <3 µIU/mL		Anne TSH ≥3 µIU/mL		P
		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
72.Saat TK	279/111	3,09±5,46 1,89 (0-82)	2,60±2,54 1,66 (0-16,18)			0,563
1.Hafta TK	347/139	2,04±2,10 1,52 (0-20,68)	1,80±2,30 1,39 (0-19,67)			0,055
VK TSH.1	504/198	7,83±6,82 5,57 (0,17-42,66)	8,39±7,81 6,03 (0,25-51,40)			0,459
VK st4.1	503/198	1,62±0,80 1,55 (0,69-17,20)	1,61±0,39 1,62 (0,61-3,29)			0,180
VK TSH.2	254/100	5,88±5,41 4,34 (0,44-46,7)	5,72±4,37 4,75 (1,39-35,25)			0,553
VK st4.2	257/100	1,27±1,34 1,21 (0,73-3,57)	1,27±0,27 1,23 (0,82-2,06)			0,463
		n	%	n	%	
72.Saat TK (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		228	%81,7	95	%85,6	0,361
Bozuk ≥5,5 µIU/mL		51	%18,3	16	%14,4	
1.Hafta TK (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		332	%95,7	133	%95,7	0,998
Bozuk ≥5,5 µIU/mL		15	%4,3	6	%4,3	
VK TSH.1 (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		245	%48,6	90	%45,5	0,451
Bozuk ≥5,5 µIU/mL		259	%51,4	108	%54,5	
VK TSH.2 (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		164	%63,8	61	%61,0	0,621
Bozuk ≥5,5 µIU/mL		93	%36,2	39	%39,0	

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK sT4.1: 72. saat venöz sT4

VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

VK sT4.2: 2. hafta venöz sT4

Gr1:3. trimester TSH <3 µIU/mL annelerin sayısal değerleri

Gr2: 3. trimester TSH ≥3 µIU/mL annelerin sayısal değerleri

### 5.11. Annede İyot Kullanımı ve olguların TFT Değerleri

Çalışmamızda annedeki iyot kullanımı ile bebeklerin TFT değerlerini inceledik. İyot kullanımı olmayan annelerle olan annelerin bebeklerinin TFT değerlerinin ve dağılımlarının karşılaştırılması tablo 15’te verildi.

Anneleri iyot kullanımı olmayan ve olan bebeklerin TFT değerlerinde fark saptanmadı.

**Tablo 15.** İyot kullanımı olmayan annelerle olan annelerin TFT değerlerinin ve dağılımlarının karşılaştırılması (Mann Whitney U test,Ki-kare test/Fisher’s Exact test)

	Anne iyot kullanımı YOK		Anne iyot kullanımı VAR		P
	N Gr1/gr2	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
72. saat TK	373/30	2,96±4,91 1,85 (0-82,0)	2,92±2,41 2,00 (0-8,53)		0,390
1.Hafta TK	463/34	1,96±2,06 1,49 (0-19,67)	2,36±3,63 1,20 (0-20,08)		0,694
VK TSH.1	678/50	7,97±7,09 5,78 (0,17-51,41)	7,94±7,47 5,08 (0,25-31,34)		0,517
VK TSH.2	353/25	5,91±5,37 4,49 (0,44-46,71)	6,62±7,03 3,86 (1,21-35,25)		0,889
		n %	n %		
72.saat TK (n: 403)					
Normal		311 (%83,4)	24 (%80,0)		0,635
<5,5 µIU/mL					
Yüksek		62 (%16,6)	6 (%20,0)		
≥5,5 µIU/mL					
1.hafta TK (n: 497)					
Normal		442 (%88)	32 (%6,4)		0,666
<5,5 µIU/mL					
Yüksek		21 (%5,2)	2 (%0,4)		
≥5,5 µIU/mL					
VK TSH.1(n: 728)					
Normal		322 (%44)	28 (%3,8)		0,245
<5,5 µIU/mL					
Yüksek		356 (%48)	22 (%3,0)		
≥5,5 µIU/mL					
VK TSH.2 (n: 378)					
Normal		221 (%58)	15 (%3,9)		0,795
<5,5 µIU/mL					
Yüksek		132 (%34)	10 (%2,6)		
≥5,5 µIU/mL					

TK: Topuk kanı

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

Gr1:İyot kullanımı olmayan annelerin sayısal değerleri

Gr2:İyot kullanımı olan annelerin sayısal değerleri

## 5.12. Annede Tiroid Hastalıkları ve Olguların TFT Değerleri

Çalışmamızda annedeki tiroid hastalıkları ve bebeklerin TFT değerlerini inceledik. Annede tiroid hastalığına göre bebeklerde TFT bozukluğu oranları tablo 16'da verildi. Annede tiroid hastalığına göre bebeklerden bakılan TFT sayıları tablo 17'de verildi.

Çalışmamıza alınan bebeklerin annelerinin 817'sinde (%96,3) gestasyonel hipotiroidi, 29'unda (3,4) hashimato tiroiditi ve 2'sinde (%0,2) Graves hastalığı, bulunmaktaydı.

**Tablo 16.** Annede tiroid hastalığına göre bebeklerde TFT bozukluğu oranları

	Hipotroidi n (%)	Hashimato n (%)	Graves n (%)
VKTSH.1			
Normal <5,5 µIU/mL	318 (38)	14 (48)	2 (100)
Bozuk ≥5,5 µIU/mL	348 (42)	12 (41)	0

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK sT4.1: 72. saat venöz sT4

**Tablo 17.** Annede tiroid hastalığına göre bebeklerde bakılan TFT sayıları

	<b>Hipotroidi</b>	<b>Haşimato</b>	<b>Graves</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Tekrar edilen TFT			
1 kez	323 (39)	14 (2)	2 (100)
2	215 (26)	1 (3)	-
3	58 (7)	1 (3)	-
4	27 (3)	-	-
5	16 (2)	-	-
6	15 (2)	-	-
7	7 (1)	-	-
8	4 (1)	-	-

### **5.13. Annede Tiroide Ek hastalık Öyküsü ve Olguların TFT Değerleri**

Çalışmamızda annedeki ek hastalıkları ve bebeklerdeki TFT değerlerini inceledik. Annede ek hastalık olmayanlarla olanların bebeklerinin TFT değerlerinin ve dağılımlarının karşılaştırılması tablo 18’de verildi.

Ek hastalığı olmayan annelerle olan annelerin bebeklerinde TFT değerleri açısından fark saptanmadı.

**Tablo 18.** Annede ek hastalık olmayanlarla olanların bebeklerinin TFT değerlerinin ve dağılımlarının karşılaştırılması

	n	Ek hastalık YOK		Ek hastalık VAR		p
		Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
72. saat TK	343/60	2,74±2,70	1,87 (0-16,81)	4,21±10,52	1,88 (0-82,0)	0,365
1.Hafta TK	419/78	2,03±2,31	1,48 (0-20,68)	1,77±1,42	1,46 (0-6,88)	0,816
VK TSH.1	617/111	8,14±7,30	5,77 (0,17-51,40)	7,03±5,90	5,35 (0,44-34,40)	0,271
VK TSH.2	316/62	6,01±5,72	4,49 (0,44-46,71)	5,71±4,16	4,35 (1,18-22,85)	0,902
72. saat TK (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		286	(%83,4)	49	(%81,7)	0,743
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		57	(%16,6)	11	(%18,3)	
1.hafta TK (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		398	(%95,0)	76	(%97,4)	0,556
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		21	(%5,0)	2	(%2,6)	
VK TSH.1 (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		292	(%47,3)	58	(%52,3)	0,339
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		325	(%52,7)	53	(%47,7)	
VK TSH.2 (n)						
Normal <5,5 µIU/mL		198	(%62,7)	38	(%61,3)	0,839
Yüksek ≥5,5 µIU/mL		118	(%37,3)	24	(%38,7)	

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

Gr1:Ek hastalık olmayan annelerin sayısal değerleri

Gr2:Ek hastalık olan annelerin sayısal değerleri

Bebeklerin 25'i (2,9) SGA, 17'si (2,0) LGA idi. SGA doğanların annelerinin 3'ü (%12) preeklampsi nedeniyle antihipertansif, 2'si (%8) diyabetes mellitus nedeniyle insülin kullanmaktaydı. LGA doğanların annelerinin 1'i (%5,8) diyabetes mellitus nedeniyle insülin kullanmaktaydı, 1'i (%5,8) gestasyonel diyabeti olup hastalık diyet ile regüleydi.

Annesi gebelikte hipotiroidiye ek gestasyonel diyabeti olan bebeklerin TFT dağılımları tablo 19'da verildi. Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin 8'inin (% 28,6) 72. saat topuk kanı değerinin yüksek olduğu, 1'inde (%2,7) 1. hafta topuk kanı değerinin yüksek olduğu saptandı.

Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin 32'sinin (% 62,7) 72. saat venöz TSH değerinin yüksek olduğu, 16'sının (%50) 2. hafta venöz TSH değerinin yüksek olduğu saptandı. Konjenital hipotiroidi ön tanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe giren 22 hastanın 2'sinin (%9) annesinde diyabet mellitus bulunmaktaydı ve bunların 1'i (%50) insülin kullanmaktaydı.

**Tablo 19.** Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin TFT dağılımları

Ek gestasyonel diyabet	n	%
72. saat TK (n=28)		
Normal <5,5 µIU/mL	20	71,4
Yüksek ≥5,5 µIU/mL	8	28,6
1.Hafta TK (n=37)		
Normal <5,5 µIU/mL	36	97,3
Yüksek ≥5,5 µIU/mL	1	2,7
VK TSH.1 (n=51)		
Normal <5,5 µIU/mL	19	37,3
Yüksek ≥5,5 µIU/mL	32	62,7
VK TSH.2 (n=32)		
Normal <5,5 µIU/mL	16	50,0
Yüksek ≥5,5 µIU/mL	16	50

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH  
VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

Annesinde preeklampsi olan bebeklerin TFT dağılımları tablo 20'de verildi. Ek preeklampsi hastalığı olan annelerin bebeklerinin 2'sinde (% 18,2) 72. saat topuk kanı değerlerinde bozukluk saptandı.

Ek preeklampsisi hastalığı olan annelerin bebeklerinin 4'ünün (% 19) 72. saat venöz TSH değerinin yüksek olduğu saptandı. Bu bebeklerin 2. hafta venöz TSH değerlerinde yükseklik saptanmadı.

Konjenital hipotiroidi öntanısıyla endokrin polikliniğine takibe giren bebeklerin annelerinde preeklampsisi olan yoktu. Preeklampsisi olan annelerin bebeklerinden en fazla 2 kere venöz TFT görüldü.

**Tablo 20.** Ek preeklampsisi hastalığı olan annelerin bebeklerinin TFT dağılımları

Ek Preeklampsisi	n	%
72.saat TK (n=11)	9	81,8
Normal <5,5 µIU/mL	2	18,2
Bozuk ≥5,5 µIU/mL		
1.Hafta TK (n=13)		
Normal <5,5 µIU/mL	13	100
Bozuk ≥5,5 µIU/mL	0	0
VK TSH.1 (n=21)		
Normal <5,5 µIU/mL	17	81,0
Bozuk ≥5,5 µIU/mL	4	19,0
VK TSH.2 (n=8)		
Normal <5,5 µIU/mL	8	100
Bozuk ≥5,5 µIU/mL	0	0

VK TSH.1: 72. saat venöz TSH

VK TSH.2: 2. hafta venöz TSH

## 6. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıktır ve önlenemez zeka geriliğinin en önemli sebebidir. Hastalığın erken tanı ve tedavisinin sağlanabilmesi için dünya çapında birçok ülkede konjenital hipotiroidi yenidoğan taraması uygulanmaktadır. Ülkemizde de 2006 yılında konjenital hipotiroidi taraması uygulanmaya başlanmıştır. Annesi gebelikte L-T4 tedavisi alan bebeklerde konjenital hipotiroidi taramasının nasıl olması gerektiği, postnatal kaçınıcı günlerde venöz taramanın yapılmasının uygun olacağını saptamayı amaçladık. Ek olarak annede bulunan tiroid hastalıklarının ve gebelikte L-T4 tedavisinin bebeklerin TFT değerleri ve konjenital hipotiroidi tanısı ve bebeklerin doğum ağırlığı, doğum haftası üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda bebeklerin doğum haftası ortalaması 38 hafta 1 gün±2 gün olup minimum doğum haftası 34 hafta maksimum 41 hafta 3 gündü.

Bebeklerin doğum kilosu ortalaması 3106,61±557,05 gram olup minimum ağırlık 1310 gram maksimum 4525 gram idi. Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alıp L-T4 tedavisi başlanan hastaların ortalama ağırlığı 2860 ± 719 (220-3975) gramdı. Kuşdal ve arkadaşlarının 39 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada ortalama doğum ağırlığı çalışmamıza yaklaşık olarak 3115 ± 496 (1370 - 4200) gramdı.(52) Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama doğum ağırlığı 3284,77 ± 477,3 gr bulundu.(53) Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 bebekten 1'i SGA (%16) idi ve

3'ü (%50) 37 hafta altı doğum öyküsüne sahipti. Çalışmamızda bebeklerin ortalama ağırlığının SGA ve preterm olan vakalar nedeniyle biraz daha düşük seviyelerde saptandığı düşünülmektedir.

Bebeklerin 25'i (%2,8) SGA, 17'si (%2,0) LGA idi. SGA doğanların annelerinin 3'ü (%12,0) preeklampsi nedeniyle antihipertansif kullanıyordu, 2'si (%8,0) diyabetes mellitus açısından insülin kullanmaktaydı. LGA doğanların annelerinin 1'i (5,8) diyabetes mellitus nedeniyle insülin kullanmaktaydı, 1'i (5,8) gestasyonel diyabeti olup diyet ile regüleydi. Derakhshan ve arkadaşlarının 2020'de yayınlanan geniş meta-analiz çalışmasında subklinik hipotiroidi SGA doğum açısından risk faktörü bulunmuştur. Maternal subklinik hipotiroidi, ötiroid durumla karşılaştırıldığında %10 ve 11,8 gibi bir oranda SGA riskinde artış saptanmıştır.(54) Ewing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Birleşik Devletlerde 2011 yılında SGA doğum oranı %1,5 saptanmıştır.(55) Çalışmamızın SGA oranları bu oranın üzerinde olup annede subklinik hipotiroidi varlığının SGA riskini arttırdığını desteklemektedir.

Bebeklerin 590'ı (%69,9) C/S ve 258'i (%30,1) NSVY ile doğmuştu. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid olgularla subklinik hipotiroidisi olan olgular karşılaştırıldığında C/S oranları ötiroid grupta %35,9, subklinik hipotiroidisi olan grupta %33,15 saptanmış ve benzer oranlarda bulunmuştur. (56) Doğum şeklinin gelişmişlik düzeyi, anne yaşı, etnik ve kültürel özelliklere göre normal populasyonda da oldukça farklılık göstermesi nedeniyle bu konuda görüş bildirmek güç olmakla birlikte, çalışmamızda C/S oranı NSVY doğuma göre daha yüksek oranda saptandı.

Bebeklerin %84,6'sının doğum haftası  $\geq 37$  hafta idi. Casey ve arkadaşlarının 2005'te yayınlanan çalışmasında subklinik hipotiroidinin preterm doğum riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır.(57) Koç ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan çalışmasında Türkiye'de preterm doğum oranı %15 saptanmıştır. (58) Bizim çalışmamızda ise annede subklinik hipotiroidi olan bebeklerin preterm doğum oranı %15,4 olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmaya 34 hafta altı bebekler dahil edilmemekle birlikte bu oran az da olsa yüksek saptanmıştır. Bu oran subklinik hipotiroidinin preterm doğum riskini arttırdığını desteklemektedir.

Bebeklerin 828'inin 1. dakika APGAR skoru 7'nin üzerinde ve 5. dakika APGAR skoru 9'un üzerindeydi. Bu bebeklere doğum salonunda canlandırma uygulanmadı. Bebeklerin 20'sinin (%2,2) doğumda APGAR skoru düşüktü ve bu bebeklere doğum salonunda canlandırma basamakları uygulandı. Saki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal subklinik hipotiroidisi olan yenidoğanların ötiroid hastalara göre düşük APGAR skoru riskinin 2,15 kat daha fazla olduğu saptandı. (59) Amerika Kalp Birliği'nin 2005'te yayınlanan raporuna göre yenidoğanların %10'u doğumda oksijen desteğine ve %1'inden azı daha ileri canlandırma basamaklarına ihtiyaç duymaktadır.(60) Bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlar bu oranlardan çok daha düşüktür. Çalışmamızda ele aldığımız grubunun genelde term bebeklerden oluşması canlandırma gereken hasta oranının düşmesini sağladığı düşünülmektedir.

Bebeklerin %16,9'unun 72. saat topuk kanı değerlerinin yüksek, %4,6'sının 1. hafta topuk kanı değerlerinin yüksek olduğu saptandı. Korkut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerin taramada geri

çağırılma oranları %7,1 iken ötiroid grupta %5,4 bulunmuştur.(61) Celep ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi taraması geri çağırılma oranı %2,6 bulunmuştur.(62) Bizim çalışmamızın topuk kanı taraması oranı daha yüksek olup maternal subklinik hipotiroidisi olan olguların geri çağırılma oranlarının yüksek olmasını desteklemektedir.

Kara ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arası yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi sıklığı ülkemizde 1:650 sıklığında saptandı.(63) Yaptığımız çalışmada annede subklinik hipotiroidisi olan hastaların 6'sına (%1,2) konjenital hipotiroidi ön tanısıyla levotiroksin ilacı başlandı. Çalışmamızın oranı Türkiye ortalamasından yüksek olup maternal subklinik hipotiroidisi olan olgularda konjenital hipotiroidi görülme sıklığının arttığını desteklemektedir. Bu hastaların çocuk endokrin polikliniğinde takibine devam edilmekte olup hepsi L-T4 tedavisine devam etmektedir. Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidisi olan olgular 3 yaşında tekrar değerlendirildiğinde bu hastaların %70'inde L-T4 tedavisi kesildi ve hastalar geçici konjenital hipotiroidi tanısı aldı.(63) Çalışmamızdaki olguların hiçbiri L-T4 tedavisi kesilip geçici konjenital hipotiroidi tanısı açısından değerlendirilmediği için çalışmamızda geçici konjenital hipotiroidi oranı değerlendirilemedi.

Çalışmamızda çocuk endokrin polikliniğine takibe giren bebeklerin ortalama tanı yaşı 27 gündü. Çalışmamızda ilk 1 ayda tanı alma oranı %63'tü. Kor ve arkadaşlarının konjenital hipotiroidili 266 hastada yaptığı çalışmada ilk 1 ayda tanı alma oranı %84'tü.(64) Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan

bebeklerin sayısı bu çalışmaya göre belirgin az olması nedeniyle tanı alma yaşı oranlarını karşılaştırmanın güvenilir olmayacağı düşünüldü.

Bebeklerden 72. saatte alınan venöz TFT tetkiklerinin bozuk gelmesi nedeniyle hastalardan 2 hafta aralıklarla TFT değerleri görüldü. Bebeklerin 357'sinde (%49,1) 1 kez TFT bakıldı. 4 ve üzeri TFT bakılan bebeklerin 22'si konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe girmiş olup bu hastaların 6'sı (%27,0) levotiroksin tedavisi almaktadır. Sheikbahaie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanlardan alınan TFT değerleri postnatal 5-7. günlerde pik yapmakta ve bu bazı vakalarda 2 haftaya kadar uzadıktan sonra bu sürenin sonunda erişkin normal sınırlarına gelmektedir. (65) Oprea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi taramasında dünya genelinde geri çağırılma oranları %0,01 ile %13,00 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerden baktığımız rutin 72. Saat venöz TFT oranı bu değerlerin çok üzerindedir. Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 bebekten 2'si topuk kanında saptanmamış olup bu değer tarama testinin öngörülen yanlış negatif oranından yüksektir. Bu bebeklerin atlanmaması adına maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerden topuk kanı taramasına ek venöz TFT değerlendirilmesi doğru bir uygulamadır. 72. saatte alınan venöz TFT değerleri yüksek olup 2. haftada kontrol TFT'leri normal gelen bebekleri dışlamak bu bebeklerin kontrol sayılarını azaltmak adına maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerden 5-7. Günlerde kontrol venöz TFT bakılarak 2 kez venöz kan bakılma oranlarının düşürülebileceği düşünülmektedir.

Haim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2. haftada alınan TFT değerlerinin annede gestasyonel subklinik hipotiroidisi olan hastalarda normale göre benzer oranlar saptanmış olup 1. haftada alına topuk kanında bozukluk saptanmaması durumunda bu olgularda venöz topuk kanı verilmesine gerek olmadığı savunuldu.(66) 72. saat bakılan TFT değerleri normal olan 351 bebeğin 96'sından 1. ayda sağlam çocuk poliklinik kontrolünde uzamış sarılık nedeniyle tekrar TSH ve sT4 düzeyleri görüldü ve bu bebeklerde 1. ayda TFT bozukluğu saptanmadı. Bebeklerin 351'inde annede levotiroksin kullanımı nedeniyle postnatal 72. saat venöz TSH ve sT4 değerleri normal olmasına rağmen 2. haftada tekrar TFT değerleri görüldü. Bu bebeklerin 24'ünden 2. haftada prematürite nedeniyle tekrarlayan TFT görüldü. Prematüre bebeklerin 1'inde 2. haftada alınan venöz TSH değerleri 72. saatte alınandan yüksek gelmiş olup 28. günde alınan TFT değerleri normal görüldü. Megreli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi tarama programında yanlış negatif saptanan konjenital hipotiroidi vakaları açısından TFT sınırları değerlendirildi.(67) Bu yüzden uzamış sarılık ile tarafımıza başvuran olgularda tarama programında saptanamayabilecek olguları atlamamak adına tekrar venöz TFT değerlendirmesi doğru olacaktır.

Annede doğumun başlamasıyla TSH düzeyinde hızla yükselme olur. Bu bebekteki tiroid hormonlarını da etkilemektedir. Doğumun başlamasıyla yükselen TSH değerleri genellikle 3 gün içinde normal sınırlarına gelmektedir. C/S olan doğumlarda ise NSVY ile olan doğumlar gibi değildir. C/S ile doğumlarda bu TSH piki her zaman olmamaktadır. Çalışmamızda doğum şekli NSVY olan bebeklerle C/S olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerlerinin normal/yüksek olma oranları

arasında fark saptandı ( $p<0.01$ ). Doğum şekli NSVY olan bebeklerde 72. saat venöz TSH değerlerinin bozuk olma oranının daha fazla olduğu bulundu. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi tanısı alan hastaların %58'i NSVY ile %42'si C/S ile doğmuştu ve birbirine yakın oranlardaydı.(68) Çalışmamızda NSVY ile doğan hastalarda 72. Saat TSH değerinin C/S ile doğanlara kıyasla yüksek olması normal doğumda TSH pikinin olması ile açıklanabilmektedir. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre bizim çalışmamızın C/S oranlarının daha yüksek olması da bulduğumuz sonucu etkilediği düşünülmektedir.

Tiroid aksının olgunlaşması doğuma yakın zamanda tamamlanmaktadır. Bu yüzden prematüre doğum öyküsü olan bebeklerde bu aks tamamen olgunlaşmamıştır. Bu bebeklerde normalde doğum ile oluşan tiroid piki daha geç olmaktadır. Çalışmamızda doğum haftası 34-36 ve  $\geq 37$  olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerlerinin normal/yüksek olma oranları arasında sınırda anlamlı fark saptandı ( $p=0.05$ ). Doğum haftası  $\geq 37$  hafta olan bebeklerde 72. saat venöz TSH değerlerinin bozuk olma oranı doğum haftası 34-36 hafta olanlara göre daha fazla bulundu. Briet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prematüre doğum öyküsü olan bebeklerden ilk 2 haftada alınan TFT değerleri, term doğan bebeklere kıyasla preterm bebeklerde olan geç TSH yükselişi nedeniyle yüksek bulundu. Bu durum yaklaşık 6-10. haftalarda normale dönmektedir.(69) Bizim çalışmamızın sonuçları bu sonuçlarla benzer çıkmıştır. Preterm bebeklerde geç TSH piki olması nedeniyle term bebeklerde 72. saatte bakılan venöz TSH değerleri daha yüksek saptandı.

Antenatal dönemde bebeğin tiroid hormonları anne tarafından karşılanmaktadır. Annenin TFT düzeyleri bebeğin TFT düzeylerini etkileyebilmektedir. Çalışmamızda annelerin %25'inin 3. trimesterde bakılan TSH değerinin 3  $\mu$ IU/ml ve üzerinde olduğu saptandı. Dash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidisi olan olguların 17. gestasyon haftasında %77'sinde 21. haftada ise hepsinde TFT değerleri normal sınırlardaydı.(70) Bizim çalışmamızda bu oran daha düşük bulundu. Olguların %25'i 3. trimesterde TFT açısından normal sınırlarda değildi. Bu farklılığın toplumsal ve etnik kökene bağlı farklılıklardan ve ülkemizde hipotiroidinin diğer ülkelere göre daha sık görülmesiyle açıklanabileceği düşünüldü.

Annelerin %15,1'inde ek hastalık mevcuttu ve %6,9'unda gestasyonel DM, %2,7'sinde preeklampsi olduğu saptandı. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastaların %2,1'inde gestasyonel diyabetes mellitus ve %3,5'inde gestasyonel hipertansiyon saptandı.(56) Bizim çalışmamızın oranları bu çalışmadan farklı olup etnik köken ve toplumsal farklılıkların buna sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir.

İyot kullanımı olmayan annelerle olan annelerin bebeklerinin 72. saat venöz sT4 değerleri arasında fark saptandı ( $p < 0.05$ ). İyot kullanımı olan annelerin 72. saat venöz sT4 değerleri daha düşük bulundu. Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annede gebelikte iyot alımının iyot eksikliğini engellediği ve bu bebeklerin TFT değerlerinin iyot eksikliği olan vakalara göre daha normal sınırlarda geldiği görüldü.(71) Bizim de çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı desteklemektedir.

Çalışmamıza alınan bebeklerin annelerinin 817'sinde gestasyonel hipotiroidi, 29'unda Hashimoto tiroiditi ve 2'sinde Graves hastalığı bulunmaktaydı. Ben-Zeev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelikte hipotiroidi %91,4 oranında en sık saptanan maternal tanıdır ve bunların %48,7'sinde Hashimoto saptandı.(72) Bizim çalışmamızda da çoğunluğu subklinik hipotiroidisi olanlar oluşturmaktadır.

Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin 54'ünün (%62,7) 72. saat venöz TSH değerinin yüksek olduğu, 814'ünün (%94) 72. saat venöz sT4 değerinin bozuk olduğu, 422'ünün (%50) 2. hafta venöz TSH değerinin yüksek olduğu, 670'inin (%77,4) 2. hafta venöz sT4 değerinin bozuk olduğu saptandı. Konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe giren 22 bebekten 2'sinin annesinde diyabet mellitus bulunmaktaydı ve bunların 1'i insülin kullanmaktaydı. Toulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelikte subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda gestasyonel diyabet görülme sıklığı ötiroid olanlara göre artmıştır.(73) Jia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoantikör varlığında subklinik hipotiroidisi olan kadınların gestasyonel diyabet olma olasılığı artmışken otoantikör olmayan kadınlarda oran ötiroidi olanlarla benzer bulundu.(74) Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diyabet varlığında yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi görülme sıklığının arttığı saptandı ve bu duruma otoantikörlerin sebep olduğu savunulmaktadır.(68) Çalışmamız gestasyonel DM olan olgularda TFT bozukluğu olma olasılığının arttığını desteklerken, her olguda otoantikör bakılmadığı için bunun sebebinin otoantikör nedeniyle kaynaklandığı net değerlendirilemedi.

Annesinde ek preeklampsi hastalığı olan bebeklerin 2'sinde (%18,2) 72. saat topuk kanı değerlerinde yükseklik saptandı.

Annesinde ek preeklampsi hastalığı olan bebeklerin 2. hafta topuk kanı değerlerinde bozukluk saptanmadı.

Annesinde ek preeklampsi hastalığı olan bebeklerin 4'ünün (% 19) 72. saat venöz TSH değerinin yüksek olduğu, hepsinin 72. saat venöz sT4 değerinin bozuk olduğu, 7'sinin (%87,5) 2. hafta venöz sT4 değerinin bozuk olduğu saptandı.

Annesinde ek preeklampsi hastalığı olan bebeklerin 2. hafta venöz TSH değerlerinde bozukluk saptanmadı.

Konjenital hipotiroidi öntanısıyla endokrin polikliniğine takibe giren bebeklerin annelerinde preeklampsisi olan yoktu. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annede gestasyonel hipertansiyon varlığında bebekte konjenital hipotiroidi sıklığında artış saptandı.(68) Bizim çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda preeklampsi yoktu o yüzden preeklampsi ve konjenital hipotiroidi birlikteliği net değerlendirilememiş olup bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. SONUÇLAR

1. Bebeklerin doğum haftası ortalaması 38 hafta 1 gün±2 gün olup en düşük doğum haftası 34 hafta en yüksek 41 hafta 3 gün idi.
2. Bebeklerin doğum kilosu ortalaması 3106,61±557,05 gram olup en düşük ağırlık 1310 gram en yüksek 4525 gram idi. Bebeklerin 25'i (%2,8) SGA, 16'sı (%1,8) LGA idi.
3. Bebeklerin 590'ı (%69,9) C/S ve 258'i (%30,1) NSVY ile doğmuştu.
4. Bebeklerin %84,6'sının doğum haftası ≥37 hafta idi.
5. Konjenital hipotiroidi tanısı alan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı yapılan çalışmalara göre 1'inin SGA ve 3'ünün prematüre olması nedeniyle daha düşük saptandı.
6. Annesinde subklinik hipotiroidi olan bebeklerin preterm doğum oranı Türkiye ortalamasına göre daha yüksek bulundu.
7. Bebeklerin 828'inin 1. dakika APGAR skoru 7'nin üzerinde ve 5. dakika APGAR skoru 9'un üzerindeydi. Bu bebeklere doğum salonunda canlandırma uygulanmadı. Bebeklerin 20'sinin (%2,2) doğumda APGAR skoru düşüktü ve bu bebeklere doğum salonunda canlandırma basamakları uygulandı. Canlandırma uygulanan bebek oranı dünya ortalamasına göre daha düşüktü.
8. Doğum şekli NSVY olan bebeklerle C/S olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerlerinin normal/yüksek olma oranları arasında fark saptandı ( $p<0.01$ ). Bu durum NSVY ile doğumda oluşan TSH piki nedeniyle olduğu düşünüldü.

9. Bebeklerin %43,6'sının 72. saat venöz TSH değerlerinin yüksek, %94,4'ünün 72. saat venöz sT4 değerlerinin bozuk olduğu saptandı. Bebeklerin %37,6'sının venöz kanı 2. hafta TSH değerlerinin yüksek, %81,1'ünün 2. hafta venöz sT4 değerlerinin bozuk olduğu saptandı. Annesinde subklinik hipotiroidi olan bebeklerin tiroid topuk kanı geri çağırılma oranları normal Türkiye verilerine göre yüksek saptandı.
10. Bebeklerin 351'inde annede levotiroksin kullanımı nedeniyle postnatal 72. saat venöz TSH ve sT4 değerleri normal olmasına rağmen 2. TFT değerleri görüldü. Bu bebeklerin 24'ünden 2. haftada prematürite nedeniyle tekrarlayan TFT görüldü. Prematüre bebeklerin 1'inde 2. haftada alınan TSH değerleri 72. saatte alınandan yüksek gelmiş olup 28. günde alınan TFT değerleri normal görüldü. Prematüre bebeklerin doğum sonrası TSH yükselişi term bebeklere göre daha geç olmaktadır.
11. 72. saat bakılan venöz TFT değerleri normal olan 351 bebeğin 96'sından 1. ayda sağlam çocuk poliklinik kontrolünde uzamış sarılık nedeniyle tekrar TSH ve sT4 düzeyleri görüldü ve bu bebeklerde 1. ayda TFT bozukluğu saptanmadı. 72. Saatte bakılan topuk kanı değerleri güvenilirdir. Ancak az da olsa yanlış negatif vakaları atlamamak adına uzamış sarılığı olan bebeklerden 1. ayda topuk kanı değerlerinden bağımsız tekrar TFT kontrolü almak doğru bir yaklaşım olacaktır.
12. Bebeklerin 357'sinde (%49,1) 1 kez TFT bakılmıştır. 4 ve üzeri TFT bakılan bebeklerin 22'si konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe girmiş olup bu hastaların 6'sına L-T4 tedavisi başlandı.

13. Bebeklerin 64'ünün 72. saat topuk kanı değeri normalin üzerindeydi ve bu bebeklerin 12'sinin 72. saatte bakılan venöz TSH değeri normal sınırlarda geldi. 72. Saat topuk kanı değeri bozuk gelen bebeklerin 8'i konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin polikliniğine takibe girdi.
14. Çalışmamızda maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerden baktığımız rutin 72. saat venöz TSH değeri yüksek gelen bebeklerin oranı dünya geri çağırılma oranlarının çok üzerindedir. Çalışmamızda 72. saatte alınan venöz TFT değerleri yüksek olup 2. haftada kontrol TFT'leri normal gelen bebekleri dışlamak adına maternal subklinik hipotiroidisi olan bebeklerden 5-7. günlerde TFT bakılarak 2 kez venöz kan bakılma oranları düşürülebilir.
15. Konjenital hipotiroidi ile çocuk endokrin poliklinik takibine giren 22 hastanın 4 tanesinin topuk kanı tarama sonuçları normal gelmiş olup, bu hastalar 3. günde bakılan venöz TSH yüksekliği olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi.
16. Çalışmaya alınan bebeklerin 22'si çocuk endokrin polikliniğine konjenital hipotiroidi öntanısıyla takibe girdi. Bu bebeklerin 6'sına L-T4 başlandı.
17. Konjenital hipotiroidi tanısı alan bebeklere en erken postnatal 8. günde en geç 9. ayda L-T4 tedavisi başlandı. Ortalama L-T4 başlama yaşı 31,8 gündür.
18. Doğum haftası 34-36 ve  $\geq 36$  olan bebeklerin 72. saat ve 1. hafta topuk kanı değerlerinin normal/bozuk olma oranları arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
19. Doğum haftası 34-36 ve  $\geq 37$  olan bebeklerin 72. saat venöz TSH değerlerinin normal/yüksek olma oranları arasında sınırda anlamlı fark

saptandı ( $p=0.05$ ). Doğum haftası  $\geq 37$  hafta olan bebeklerde 72. saat venöz TSH değerlerinin bozuk olma oranı doğum haftası 34-36 hafta olanlara göre daha fazla bulundu. Bu durum prematüre bebeklerde TSH yükselişinin daha geç olması ile açıklanabilmektedir.

20. Anne TSH değeri  $< 3$   $\mu\text{IU/mL}$  olan annelerle  $\geq 3$   $\mu\text{IU/mL}$  olan annelerin bebeklerinde TFT değerleri arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
21. Konjenital hipotiroidi öntanısıyla çocuk endokrin takibine giren 22 hastanın 4'ünün 3. trimesterda bakılan anne TFT değeri bozuk geldi.
22. İyot kullanımı olmayan annelerle olan annelerin bebeklerinin 72. saat venöz sT4 değerleri arasında fark saptandı ( $p<0.05$ ). İyot kullanımı olan annelerin 72. saat venöz sT4 değerleri daha düşük bulundu.
23. Annelerin 225'inin (%25) 3. trimesterda bakılan TSH değerinin 3  $\mu\text{IU/mL}$  ve üzerinde olduğu saptandı.
24. Annelerin %15,1'inde ek hastalık mevcuttu ve %6,9 'unda gestasyonel diyabetes mellitus (DM), %2,7'sinde preeklampsi olduğu saptandı. Annelerin %96,1'inde hipotiroidi, %3,6'sında Hashimoto tiroiditi ve %0,02'sinde Graves hastalığı mevcuttu. Annelerin %91,2'si L-T4 kullanmakta, %7'sinde iyot kullanmaktaydı.
25. Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin 247'sinin (%28,6) 72. saat topuk kanı değerinin yüksek olduğu, 23'ünün (%2,7) 1. hafta topuk kanı değerinin yüksek olduğu saptandı.

26. Ek gestasyonel diyabet hastalığı olan annelerin bebeklerinin 8'inde (% 28,6) 72. saat topuk kanı değerinin yüksek olduğu, 1'inde (%2,7) 1. hafta topuk kanı değerinin bozuk olduğu saptandı.
27. Ek preeklampsi hastalığı olan annelerin bebeklerinin 2'sinin (% 18,2) 72. saat topuk kanı değerlerinde bozukluk saptandı.
28. Ek Preeklampsi hastalığı olan annelerin bebeklerinde 1. hafta topuk kanı değerlerinde bozukluk saptanmadı.
29. Ek Preeklampsi hastalığı olan annelerin bebeklerinin 2'sinin (% 19) 72. saat venöz TSH değerinin bozuk olduğu, hepsinin 72. saat venöz sT4 değerinin bozuk olduğu, 7'sinin (%87,5) 2. hafta venöz sT4 değerinin bozuk olduğu saptandı.

## 8. REFERANSLAR

1. Ali Ataş AÇ, Hikmet Karazeybek. Konjenital Hipotiroidizm. Güncel Pediatri. 2007;5.
2. Segni M. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.

Copyright © 2000-2023, MDTText.com, Inc.; 2000.

3. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. 2021;31(3):387-419.
4. Yordam N. ÖA. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. Katkı Pediatri Dergisi. 2000;21:315-29.
5. Delshad H, Amouzegar A, Mehran L, Azizi F. Comparison of two guidelines on management of thyroid nodules and thyroid cancer during pregnancy. Arch Iran Med. 2014;17(10):670-3.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081-125.
7. Pearce EN. Management of Hypothyroidism and Hypothyroxinemia During Pregnancy. Endocr Pract. 2022;28(7):711-8.
8. Wang F, Jing P, Zhan P, Zhang H. Thyroid Hormone in the Pathogenesis of Congenital Intestinal Dysganglionosis. Pediatr Dev Pathol. 2020;23(4):285-95.
9. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3965-73.
10. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(1):17-25.
11. Choi JH, Cho JH, Kim JH, Yoo EG, Kim GH, Yoo HW. Variable Clinical Characteristics and Molecular Spectrum of Patients with Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in the THRB and SLC16A2 Genes. Horm Res Paediatr. 2018;90(5):283-90.
12. Yasoda A. [Secondary osteoporosis. Hyperthyroidism.]. Clin Calcium. 2018;28(12):1619-25.
13. Coste AH, Lofgren DH, Shermetaro C. Branchial Cleft Cyst. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

14. Obregón MJ, Calvo RM, Del Rey FE, De Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. Thyroid gland development and function. 2007;10:86-98.
15. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(6):1719-22.

16. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(6):435-45.
17. Eerdekens A, Verhaeghe J, Darras V, Naulaers G, Van den berghe G, Langouche L, et al. The placenta in fetal thyroid hormone delivery: from normal physiology to adaptive mechanisms in complicated pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020;33(22):3857-66.
18. Galton V, Wood E, St Germain E, Withrow C, Aldrich G, St Germain G, et al. Thyroid hormone homeostasis and action in the type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development. *Endocrinology.* 2007;148:3080-8.
19. Mortimer RH, Landers KA, Balakrishnan B, Li H, Mitchell MD, Patel J, et al. Secretion and transfer of the thyroid hormone binding protein transthyretin by human placenta. *Placenta.* 2012;33(4):252-6.
20. McKinnon B, Li H, Richard K, Mortimer R. Synthesis of thyroid hormone binding proteins transthyretin and albumin by human trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6714-20.
21. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):45-54.
22. Loubière LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, Taylor PM, Stieger B, Verrey F, et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010;31(4):295-304.
23. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012;1(4):232-42.
24. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, Ris-Stalpers C, Kok JH, Vulsma T, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2154-8.
25. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2964-71.
26. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-33.
27. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1768-77.
28. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):5-13.
29. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):152-62.
30. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):927-43.
31. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1536-46.

32. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-19.
33. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*. 2014;3(2):76-94.
34. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4464-72.
35. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17-18):1348-53.
36. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7(3):127-30.
37. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, 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(3):315-89.
38. Alzahrani AS, Al Mourad M, Hafez K, Almaghamsy AM, Alamri FA, Al Juhani NR, et al. Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Gulf Cooperation Council (GCC) Countries. *Adv Ther*. 2020;37(7):3097-111.
39. Kollati Y, Akella RRD, Naushad SM, Thalla M, Reddy GB, Dirisala VR. The rs1991517 polymorphism is a genetic risk factor for congenital hypothyroidism. *3 Biotech*. 2020;10(6):285.
40. Simşek E, Karabay M, Safak A, Kocabay K. Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003;1 Suppl 2:155-61.
41. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

42. Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(7):701-3.
43. Yeşilkaya E, Acar DG, Bideci A, Çamurdan O, Ayvali E, Cinaz P, et al., editors. YENİDOĞAN KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM TARAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 2011.
44. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*. 1998;8(12):1185-92.
45. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.

46. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation. *J Pediatr*. 2019;205:77-82.
47. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):80-103.
48. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1987;110(5):700-4.
49. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):418-24.
50. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):529-37.
51. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):453.
52. Kuşdal Y, Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):590-5.
53. Baysal BT, Baysal B, Genel F, Erdur B, Ozbek E, Demir K, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr*. 2017;54(5):381-4.
54. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, Meems M, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):501-10.
55. Ewing AC, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Kourtis AP. Full-Term Small-for-Gestational-Age Newborns in the U.S.: Characteristics, Trends, and Morbidity. *Matern Child Health J*. 2017;21(4):786-96.
56. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(10):e109364.
57. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-45.
58. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
59. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Frouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(4):e19378.
60. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics*. 2006;117(5):e1029-38.

61. Korkut S, Çaylan N, Özgü-Erdinç AS, Akın M, Ceyhan M, Kara F, et al. Effect of Maternal Subclinical Hypothyroidism on Congenital Hypothyroidism Screening Results: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2022.
62. Celep G, Durmaz Z. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism and Its Other Benefits. *Journal of Contemporary Medicine*. 2020;10:102-7.
63. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(2):170-9.
64. Kor Y, Kor D. Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(6):619-24.
65. Sheikhabaei S, Mahdaviani B, Abdollahi A, Nayeri F. Serum thyroid stimulating hormone, total and free T4 during the neonatal period: Establishing regional reference intervals. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(1):39-43.
66. Haim A, Wainstock T, Almashanu S, Loewenthal N, Sheiner E, HersHKovitz E, et al. Thyroid function tests in newborns of mothers with hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):519-25.
67. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4283-90.
68. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, et al. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26):e20838.
69. Briët JM, van WassenAer AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics*. 2001;107(4):712-8.
70. Dash SC, Sahoo N, Rout U, Mishra SP, Swain J, Mazumder AG. Outcomes With Levothyroxine Treatment in Early Pregnancy With Subclinical Hypothyroidism. *Cureus*. 2022;14(5):e24984.
71. Mitchell EKL, Martin JC, D'Amore A, Francis I, Savige GS. Maternal iodine dietary supplements and neonatal thyroid stimulating hormone in Gippsland, Australia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(4):848-52.
72. Ben-Zeev ZS, Peniakov M, Felszer C, Weiner SA, Lahad A, Almashanu S, et al. Usefulness of thyroid function assessment in infants born to mothers with thyroid dysfunction during pregnancy. *Eur Thyroid J*. 2022;11(4).
73. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;20(7):703-14.
74. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):239-47.

## 9. ÖZET

Hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Konjenital hipotiroidi (KH) mental retardasyonun önlenebilen en sık nedenidir. Konjenital hipotiroidi ülkemizde 2007 yılından beri topuk kanı tarama programındadır. Topuk kanında TSH düzeyleri ile değerlendirilir. Avrupa Çocuk Endokrinoloji Birliği preterm doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, trizomi 21, kalp anomalisi, çoğul gebelik olan hastaları doğumdan sonra 2. ve 4. haftalarda tiroid fonksiyon testleri açısından topuk kanı taramasına ek olarak venöz kanda taramayı önermektedir. Fakat annesi gebelikte L-T4 tedavisi alan hastaların ne zaman taranacağı ile ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Bu hastaların tiroid fonksiyonları açısından takibi daha çok takip eden klinisyenin kararına bırakılmaktadır. Çalışmamızın amacı annesi gebelikte L-T4 kullanan bebeklerin TFT değerlerinin nasıl bir grafik izlediğini, bu bebeklerin konjenital hipotiroidi açısından topuk kanına ek nasıl tarama yapılması gerektiği, bu taramanın en uygun ne zaman yapılması gerektiği konusunda daha net bilgilere ulaşmak ve bu konuda literatüre katkı sağlamaktır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde doğan ve annesi gebelikte Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde takipli L-T4 ilacı kullanmakta olan 848 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, topuk kanı TSH tarama testi sonuçları, hastanede alınan venöz tiroid fonksiyon testi sonuçları, tekrarlayan ölçümleri ve tarihleri, konjenital hipotiroidi tanısı alıp almadığı, tiroid ilacı kullanmaya başlanıp başlanmadığı, başlandıysa ilaç dozu kaydedildi. Bebeklerin annelerinin primer tiroid hastalığı,

gebelikte tiroid fonksiyon testi tarama sonuçları, annenin kullandığı L-T4 ilaç dozu, iyot kullanıp kullanmadığı, doğuma yakın görülen en son TFT sonuçları, varsa gebelik komplikasyonu, ek hastalık öyküsü ve ek ilaç öyküsü kaydedildi. Annesi LT-4 kullanan bebeklerde hipotiroidi ve LT-4 tedavisi gereksinimi normal popülasyondan daha sık saptandı. Bu nedenle bu grubun topuk kanı taramasına ek olarak venöz kan tetkiki ile yakın takibi önemlidir. Bebeklerden bakılan topuk kanı ve venöz TFT değerleri incelendiğinde annesi LT-4 kullanan bebeklerden alınan 72. saat venöz TFT değerlerinin 72. saat topuk kanına göre daha yüksek olduğu saptandı. Venöz kan kontrolünün 72. saat sonrasında ancak bebeklerin takibinin kaçırılmayacağı bir aralıkta yapılması planlanarak konjenital hipotiroidi açısından 2. hafta kontrole çağırılma ve yanlış pozitiflik oranlarını azaltılacaktır.

## 10. SUMMARY

Hypothyroidism is the most common endocrinologic problem in the neonatal period. Congenital hypothyroidism (CH) is the most common preventable cause of mental retardation. Congenital hypothyroidism has been in the heel prick screening program in Turkey since 2007. It is evaluated by TSH levels obtained from heel-prick blood samples. The European Association of Pediatric Endocrinology recommends screening venous blood in addition to heel prick screening for thyroid function tests at 2 and 4 weeks after birth in patients with a history of preterm birth, low birth weight, trisomy 21, cardiac anomalies and multiple pregnancies. However, there is no definite consensus on when to screen patients whose mothers received L-T4 therapy during pregnancy. The follow-up of these patients is left to the decision of the clinician. The aim of our study was to obtain clearer information on how these babies should be screened for congenital hypothyroidism in addition to heel prick screening and when this screening should be performed optimally. The study included 848 patients who were born at Gazi University Hospital and whose mothers were on L-T4 medication during pregnancy and were followed up at Gazi University Hospital. Birth weight, birth week, way of delivery, Ministry of Health heel blood TSH screening test results, venous thyroid function test results obtained at the hospital, repeated measurements and dates, whether the infants were diagnosed with congenital hypothyroidism, whether thyroid medication was started, and if so, the dose of medication were recorded. The primary thyroid disease of the mothers of the babies, thyroid function test

screening results during pregnancy, the dose of L-T4 medication used by the mother, whether iodine was used or not, the most recent TFT results seen close to delivery, pregnancy complications if any, history of comorbidity and history of additional medication were recorded. When the heel blood and venous TFT values obtained from the infants were analyzed, it was found that the 72nd hour venous TFT values obtained from infants whose mothers used LT-4 were higher than the 72nd hour heel blood. According to the 72nd hour venous TFT elevation, the 2nd week control venous TFT values obtained from the infants were also found to be much higher than the rates of heel prick recall. To ensure detection of congenital hypothyroidism and reduce false positives, venous testing should ideally be conducted after 72 hours but within a timeframe that does not risk loss to follow-up.

**11.EKLER**  
**11.1.Etik Kurul Onayı**



## 12.ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Aslı

**Soyadı:** ERCİLİ ERDAL

**Doğum Tarihi/Yeri:**

**Eğitimi:**

1998-2006 Bandırma Kültür Eğitim Vakfı İlköğretim Okulu

2006-2011 Kadıköy Anadolu Lisesi

2011-2017 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Çalıştığı Kurumlar:**

2017-2017 Kulu Devlet Hastanesi

2017–2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi Doktor

**Katıldığı Eğitimler:**

2016 Obstetrics And Gynecology Observership Programe, Medical University of Graz, Avusturya

**Yabancı Dili:** İngilizce, Almanca