

Konjenital hipotiroidi için ulusal yenidoğan tarama testiyle yönlendirilen olguların klinik özelliklerinin incelenmesi

Yağmur Ünsal^{1*}, Hüseyin Galen İncel²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Doktor Öğretim Üyesi, ²Araştırma Görevlisi

*İletişim: yagmurunsal@yahoo.com

SUMMARY: Ünsal Y, İncel HG. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Analysis of clinical characteristics of cases referred by the national newborn screening program for congenital hypothyroidism. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2024; 67: 12-18.

Congenital hypothyroidism (CH), thyroid hormone deficiency caused by dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. It is one of the most common endocrine dysfunction of childhood. This study aims to evaluate clinical characteristics of newborns referred to Hacettepe University Pediatric Endocrinology Clinic via national newborn screening program from 01.01.2024 to 01.01.2025 due to an elevation in thyroid-stimulating hormone (TSH). Forty-nine newborns (M/F: 28/21) with elevated TSH were included. Median age at referral was 17 days (range 7–52 days), median TSH in screening was 17.4 mIU/mL (5–192.4). Confirmatory testing at the clinic revealed a median TSH 5.94 mIU/mL (1.3–192.4) and free T4 (fT4) 12.5 pmol/L (1.9–20.84). 19/49 had confirmatory results diagnostic for primary CH (median age 13 days, TSH 43.1 mIU/mL (10.1–192.4), fT4 10.6 pmol/L (1.9–17.3) and were started on Na-levothyroxine (median 12.5 mcg/kg) the same day. Central hypothyroidism was not detected. One infant had thyroid hypoplasia. 30/49's confirmatory tests did not indicate primary CH (median TSH 4.3 mIU/mL (1.3–9.3), fT4 13.5 pmol/L (9.1–20.8)). It was observed that newborns diagnosed with primary CH were referred earlier ($p=0.06$) and had significantly higher screening TSH ($p=0.001$). This study revealed through newborn screening program, early identification and treatment within the first two weeks of life was achieved. Higher TSH levels at screening and earlier referral may be indicators of primary CH. Confirmatory thyroid hormone test of these newborns should be interpreted with higher suspicion.

Key words: newborn screening, congenital hypothyroidism, Na-levothyroxine, TSH, fT4.

ÖZET: Konjenital hipotiroidi (KH), hipotalamo-hipofizer-tiroid ekseninin doğuştan farklı derecelerdeki fonksiyon bozukluğunun neden olduğu tiroid hormonu eksikliğidir, çocukluk çağının en sık karşılaşılan endokrin sorunlarından biridir. Bu çalışmada 01.01.2024-01.01.2025 tarihleri arasında KH için ulusal ölçekli yenidoğan tarama testinde tiroid uyarıcı hormon (TSH) yüksekliği saptanıp Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne yönlendirilen 49 yenidoğanın (K/E:28/21) başvuru bulguları incelenmesi amaçlanmıştır. Olguların ortanca başvuru yaşı 17 gün (7-52) yenidoğan tarama testi TSH ölçümü ortanca değeri 17.4 mIU/ml (5-192.4) di. Geri çağırılan olguların başvurudaki doğrulayıcı tiroid hormonlarından TSH düzeyi ortanca 5.94 mIU/ml (1.3-192.4), serbest T4 düzeyi (sT4) 12.5 pmol/L (1.9-20.8) ölçülmüştü. 19 olgunun doğrulayıcı tiroid hormon ölçümü primer KH için tanısaldı (TSH 43.1 mIU/mL (10.1-192.4), sT4 10.6 pmol/L (1.9-17.3)), aynı gün Na-levotiroksin (Na-LT4) tedavisi (ortanca 12.5 mcg/kg) başlandı. Santral hipotiroidi tanısı alan olgu yoktu. Bir olgunun tiroid bezi hipoplazikti, diğer olgularda patoloji saptanmadı. 30 olgunun doğrulayıcı tiroid hormon ölçümleri ile primer KH saptanmadı (TSH 4.3 mIU/mL (1.3-9.3), sT4 13.5 pmol/L (9.1-20.8)). Primer KH tanısı alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında primer KH saptanan olgular yenidoğan taramasından istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olarak daha erken yönlendirilmişti ($p=0.06$), taramada TSH düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Yenidoğan tarama testi ile

önlenebilir, geri dönüşsüz nörogelişimsel geriliğin en önemli nedenlerinden olan KH'li olgulara yaşamın ilk iki haftasında tanınıp tedavi başlandığı görüldü. TSH düzeyi daha yüksek ölçülerek, daha erken yönlendirilen olgularda doğrulayıcı tiroid hormon incelemeleri değerlendirirken daha yüksek şüphe düzeyinde olunması önerilir.

Anahtar kelimeler: *yenidoğan tarama testi, konjenital hipotiroidi, Na-levotiroksin, TSH, sT4.*

Merkezi sinir sistemi embriyonik gelişimin ilk haftalarından itibaren tiroid hormonlarına duyarlıdır. Prenatal dönemde başlayan bu etki, postnatal dönemde yaşamın ilk iki-üç yılında da devam eder. Konjenital hipotiroidi (KH), hipotalamo-hipofizer-tiroid ekseninin doğuştan farklı derecelerdeki fonksiyon bozukluğunun neden olduğu tiroid hormonu eksikliğidir. Tanınmamış veya tedavi edilmemiş KH, merkezi sinir sistemi nöronlarının çoğalma ve göçü, akson ve dendrit gelişiminin bozulması, miyelinizasyonun gecikmesi, korteks gelişiminin bozulmasına neden olur. Sonuçta, geri dönüşsüz zihinsel yetersizlik, motor fonksiyonların bozulması, işitme kaybı ve konuşma bozukluğu görülür.¹

Yenidoğan tarama testleri, yenidoğanlarda ciddi, tedavi edilebilir halk sağlığı sorunlarının presemptomatik dönemde belirlenerek tedavi edilmesini, böylece hastalık prognozunu iyileştirmeyi amaçlar. 2000-4000 canlı doğumdan birinde görülen, çocukluk çağıının en sık karşılaşılan endokrin sorunlarından olan KH, ilk kez 1973 yılında bölgesel pilot çalışma olarak yenidoğanlarda filtre kağıdında T4 ölçümü ile Kanada'da taranmaya başlamıştır^{2,3}. Ülkemizde KH'ye yönelik yerel taramalar 1990'larda başlamış, 2006'da ulusal ölçekli yürütülmeye başlanmıştır.⁴

Tüm dünyada KH'nin en sık nedeni prenatal ve postnatal iyot eksikliğidir.⁵ İyot yeterli toplumlarda ve iyot eksikliğinden sonra en sık neden tiroidin gelişim bozukluklarıdır (tiroid bezi disgenезisi; tiroid bezi agenezisi, ektopik tiroid bezi, hipoplastik tiroid bez).⁶ Diğer bir neden tiroid dishormonogenезisi ise tiroid hormon sentezinde görevli genlerin mutasyonlarında (tiroglobulin (TG), tiroid peroksidaz (TPO), dual oksidaz 2 (DUOX2) ve ilişkili proteini (DUOXA2), sodyum iyot *importeri* (SLC5A5), pendrin (SLC26A4), ve iyodotirozin deiyodinaz (IYD)) görülür.⁶ Annede Graves hastalığı, annenin kullandığı

ilaçlar, iyot eksikliği, iyot fazla alımı da geçici primer KH'ye neden olabilir.⁶

Tiroid disgenезisi ve dishormonogenезisi kalıcı KH ile sonuçlanırken tiroid bezi ötopik olgularda kalıcı veya geçici KH görülebilir.⁶ Bu nedenle 2-3 yaşında merkezi sinir sistemi miyelinizasyonu tamamlandıktan sonra tiroid bezi ötopik olan, Na-LT4 kullanırken doz artışı ihtiyacı olmayan olgular tedaviye ara verilerek geçici KH için değerlendirilir.¹

Bu çalışmada 2024 yılında Ulusal Ölçekli Yenidoğan Tarama testi sonucuyla KH şüphesi ile hastanemize yönlendirilen olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız üçüncü basamak merkezde yürütülen retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. 01.01.2024-01.01.2025 tarihleri arasında KH için ulusal ölçekli yenidoğan tarama testinde tiroid uyarıcı hormon (TSH) yüksekliği saptanıp Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne yönlendirilen yenidoğanlar bu çalışmaya dahil edildi. Olguların başvurudaki klinik özellikleri (anne yaşı, gravida, parite, doğum haftası, doğum ağırlığı, topuk kanı örneklerinin yaşamın kaçınıcı gününde alındığı ve TSH düzeyi, anne/baba ve kardeşlerde tiroid hastalığı öyküsü, başvuru günü), başvurudaki okzolojik ölçümleri (vücut ağırlığı, baş çevresi), fizik muayene bulguları (makroglossi, guatr, geniş fontanel, uzamış sarılık, umblikal herni) hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar geriye dönük incelenerek kaydedildi.

Antropometrik ölçümler

Vücut ağırlığı bu konuda deneyimli hemşire tarafından dijital tartı (SECA Model 794 SERIE 1/1, Hammer Steidamm, 22089, Hamburg Germany) kullanılarak, 0,1 gr hassasiyetle ölçüldü. Baş çevresi ölçümü deneyimli çocuk

endokrinoloğu tarafından yapıldı. Vücut ağırlığı, baş çevresi, cinsiyete özgü Centers for Disease Control (CDC) eğrileri kullanılarak kronolojik yaşa göre değerlendirilip standard sapma skoru (SDS) hesaplandı.

Tanısal incelemeler ve tedavi

Merkezimizde KH için ulusal ölçekli yenidoğan tarama testinde TSH yüksekliği saptanıp yönlendirilen olgular, aynı gün değerlendirilmekte ve doğrulayıcı serbest T4 (sT4) ve TSH ölçülmektedir. Klinik, laboratuvar bulgular *European Society of Pediatric Endocrinology ve European Society for Endocrinology Uzlaşma Raporu* doğrultusunda değerlendirilerek hipotiroidi tanısı konulmakta, tanısal radyolojik tetkikler beklenmeden Na-levotiroksin (Na-LT4) tedavisi başlanmaktadır.⁷

Bu çalışmada sT4, TSH, TG ölçümleri ve Na-LT4 tedavisi başlangıç dozu kaydedildi geriye dönük hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar incelenerek kaydedildi. Serum sT4, TSH düzeyleri IMMULITE 2000 System (Siemens, UK) kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü. *Intra* ve *inter-assay* varyasyon katsayısı TSH için sırasıyla %5.3 ve <%6.4, sT4 için sırasıyla <%7.1 ve <%7.8'di. Primer KH tanısı konulan olgulara tiroid ultrasonografi veya sintigrafisi yapıldı. Tiroid ultrasonografisi yaşamın ilk yılında deneyimli radyolog tarafından yapıldı. Sintigrafisi ise primer KH tanısı konulduktan sonra Na-LT4 tedavisi başlanmadan çekildi ve yorumlandı. US/sintigrafisi (bezin yerleşimi,

bezin volümü) geriye dönük hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar incelenerek kaydedildi. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından 49-05/2025 kayıt numarası ile 18.02.2025 tarihinde onaylandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS (v23.0) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%), sayısal veriler ortalama, standard deviasyon, minimum, maksimum ve ortanca belirtildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile ve grafiklerle (histogram, qq-plot, box-plot grafikler) değerlendirildi. %5 tip 1 hata istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 34-41 hafta arasında doğan 49 yenidoğan (K/E:28/21) dahil edildi. Olguların başvurudaki demografik özellikleri ve okzolojik verileri Tablo I'de sunuldu. Olguların ortanca başvuru yaşı 17 gün (7-52), yenidoğan taramasında TSH'nin ortanca değeri 17.4 mIU/ml (5-192.4)'di. Dördü (%8.2) geç prematüreydi. On sekizi yenidoğan döneminde yoğun bakım ünitesinde izlenmişti, dokuzunun (biliyer atrezi, yarık dudak, konjenital kalp hastalığı (n=2), omfalosel, böbrek hastalığı (n=2), Noonan sendromu ve Fallot tetralojisi, mukolipidoz) eşlik eden bulgu veya hastalığı vardı. Bir olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaba yüz,

Tablo I. Demografik özellikler.

KH için yenidoğan tarama testi sonucu ile yönlendirilen bebekler	(n=49)
Cinsiyet (K/E)	28/21
Doğum haftası, ortanca (IQR)	38.2 (34.3-41.1)
Doğum ağırlığı, ortanca (gr) (IQR)	3010 (1550-4070)
<i>Konjenital hipotiroidi için yenidoğan taraması</i>	
Kaçıncı gün yönlendirildiği, ortanca (IQR)	17 (7-52)
TSH ölçümü, ortanca (mIU/ml) (IQR)	17.4 (5-192.4)
<i>Başvuru</i>	
Vücut ağırlığı ortanca (gr) (IQR)	3610 (1940-5480)
Vücut ağırlığı SDS, ortanca (IQR)	-1.7 (-2/0.4)
Baş çevresi, ortanca (cm) (IQR)	36 (31.5-40)
Baş çevresi SDS, ortanca	0.1 (-1.1/0.8)

TSH: tiroid uyarıcı hormon.

Tablo II. Konjenital hipotiroidi için yenidoğan taraması ile yönlendirilip tanı alan ve almayan olguların başvuru bulgularının karşılaştırılması.

	Konjenital primer hipotiroidi saptanmayan olgular (n=30)	Konjenital primer hipotiroidi tanısı alan olgular (n=19)	p
Cinsiyet (K/E)	15/15	13/6	0.025
Doğum haftası, ortalanca	38.3 (34,3-41,1)	38.1 (35.1-40.2)	0.185
Doğum ağırlığı, gr (ortalanca (IQR))	3077.5 (1550-3900)	2980 (2390-4070)	0.445
<i>Konjenital hipotiroidi için yenidoğan taraması</i>			
Kaçıncı gün yönlendirildiği, ortalanca (IQR)	18 (7-52)	13 (7-35)	0.06
TSH ölçümü, mIU /ml (ortalanca (IQR))	12.2 (5-35.4)	32.1 (7.4-192.4)	0.001
<i>Başvuru</i>			
Vücut ağırlığı gr (ortalanca (IQR))	3740 (1940-5480)	3380 (2300-4590)	0.028
Vücut ağırlığı SDS	-1.3 (-3.2/1.6)	-1.2 (-2/0.3)	0.402
Baş çevresi, cm (ortalanca (IQR))	36 (31.5-40)	35 (32-39.8)	0.133
Baş çevresi SDS	-1.3 (-3.42/1.3)	-1.3 (-3,0/0,8)	0.414
TSH, mIU/mL (ortalanca (IQR))	4.3 (1.3-9.3)	43.1 (10.1-192.4)	0.001
sT4, pmol/L (ortalanca (IQR))	13.5 (9.1-20.8)	10.6 (1.9-17.3)	0.001
TBG, ng/mL (ortalanca (IQR))	103.5 (36.2-1444)	352 (92.4-1419)	0.035

TSH: tiroid uyarıcı hormon, sT4: serbest tiroksin, TBG: tiroglobulin, SDS: sapma.

ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü ve kısıklık şikayetleri ile izlenirken primer KH tanısıyla tedavi başlandı. İzlemde mukolipidoz tanısı aldı. Bir olgu da yine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde dismorfik yüz bulguları ve Fallot tetralojisi ile izlenirken tetkik edildi, primer KH tanısı ile tedavi başlandı. İzlemde Noonan sendromu tanısı aldı. Diğer olgularda KH'yi işaret eden fizik muayene bulgusu saptanmadı. KH için yenidoğan tarama testi sonuçlarıyla geri çağırılan olguların başvurudaki doğrulayıcı tiroid hormonlarından ortalanca TSH 5.94 mIU/ml (1.3-192.4), sT4 12.5 pmol/L (1.9-20.84), TGB 166 ng/mL (36.2-1444.0) ölçüldü.

Olguların 19/49'unun ortalanca 13 günlükken (7-62) ölçülen doğrulayıcı tiroid hormon ölçümü primer KH için tanısaldı. Aynı gün Na-LT4 tedavisi (ortalanca 12.5 mcg/kg) başlandı. Santral hipotiroidi tanısı alan olgu yoktu (Tablo II). Tedavi başlanan olgulardan biri 35 günlükken KH için yenidoğan taramasından yönlendirilmişti, TSH 9.41 mIU/mL, sT4 10.6 pmol/L (N: 9.6-19.2) ölçüldü, başvurudan sonra iki hafta arayla tekrarlayan biyokimyasal ölçümlerde TSH yüksek (<10 mIU/ml), sT4 normal aralıkta saptandı, klinik bulgusu yoktu.

65 günlükken TSH 15 mIU/ml, sT4 11.6 pmol/L (N: 9.6-19.2) saptandı, KH tanısıyla Na-LT4 başlandı. Olgu 18 aylık olup gelişim basamakları normal seyrindeydi, tedavi altında izlemi devam etmekte. Tiroid USG veya sintigrafi çekilen olgulardan birinde tiroid bezi hipoplazikti, diğer olgularda patoloji saptanmadı.

Olguların 30/49'unun doğrulayıcı tiroid hormon ölçümleri ile primer KH saptanmadı (TSH 4.3 mIU/mL (1.3-9.3), sT4 13.5 pmol/L (9.1-20.8)), olgular izlemde çıkarıldı (Tablo II). Primer KH tanısı alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında doğum haftası, doğum ağırlığı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme oranı arasında fark saptanmadı (Tablo II). Primer KH saptanan olgulardan üçü, KH saptanmayan olgulardan biri geç prematüreydi, doğum ağırlığı düşük olan yoktu. Primer KH saptanan olgular yenidoğan taramasından istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olarak daha erken yönlendirilmişti (p=0.06), taramada TSH düzeyi anlamlı yüksekti (p=0.001). İki grup karşılaştırıldığında başvurudaki okzolojik ölçümler benzerdi. Primer KH tanısı alan olguların doğrulayıcı tiroid hormon ölçümlerinden TSH düzeyi anlamlı olarak

yüksek ($p < 0.001$), sT4 anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). TBG yüksekti ($p = 0.035$) (Tablo II). Tedavi başlanan 19/49 olgu çocuk endokrin polikliniğinde izlenmektedir.

Tartışma

Bu çalışma ile 2024 yılında hastanemize KH için tarama testiyle yönlendirilen 49 yenidoğanın özellikleri belirlendi. %38.7'si ortanca 13 günlükken doğrulayıcı tiroid hormonu incelemelerinden sonra primer KH tanısı aldı, Na-LT4 tedavisi başlandı. Primer KH saptanan olgular, saptanmayanlara göre KH için ulusal yenidoğan tarama programından daha erken ve TSH düzeyi daha yüksekken yönlendirilmişti. Tiroid bezi görüntülemesinde tedavi başlanan olgulardan birinin tiroid bezi hipoplazikti, diğerlerinde patoloji saptanmadı.

Tanı konulmamış KH'nın yenidoğan dönemindeki bulguları silik, tanımlanması zor olabilir ve özgül değildir. Bu olguların yenidoğan döneminde ulusal ölçekte taranması ve KH tanısı konularak yenidoğan döneminde Na-LT4 başlanması, ağır, geri dönüşsüz gelişimsel geriliği engeller ve nörogelişimsel sonuçları iyileştirir.^{3,8} Erken, uygun dozda tedavi edilen KH'li yenidoğanların çoğunun nörogelişimsel sonuçları ve okul performansı sağlıklı kardeşi veya normal toplumla karşılaştırıldığında benzerdir.^{9,10} Bu amaçla uluslararası kılavuzlar, yaşamın ilk iki haftasında Na-LT4 tedavisinin başlanmasını önermektedir.¹⁰

Yenidoğan tarama programı ile KH tanı yaşı çalışmalarda ortalama 11-12 gün bildirilmiştir. Ülkemizde ise 2010 yılında yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 15.7 gündür.¹¹ Çalışmamızda ise ülkemiz ortalamasından iki gün erken KH tanısı konularak Na-LT4 başlanmıştır. 2022 yılı verilerinde göre ülkemizde prematüre doğum oranı %12.9'ken bu çalışmaya dahil edilen olguların %8.1'ü prematüreydi.¹² Prematüre bebeklerde gecikmiş TSH yüksekliği olabileceği bilinmektedir.¹³ Daha önce bildirilen ülkemiz ortalamasına göre KH tanı yaşının daha erken olması, çalışmamızın İç Anadolu Bölgesi'nin verilerini yansıtmaması ve hasta grubumuzda prematürite oranının daha düşük olması ile açıklanabilir. KH için yenidoğan taraması hedeflerinden daha geç yönlendirilen olgu (35 günlük), tekrarlayan biyokimyasal ölçümlerle sT4 normal, TSH yüksek izlendiği için iki aylıkken Na-LT4 tedavisi başlanmıştır. Olgunun

tiroid ultrasonunda patoloji saptanmamıştır, hafif primer KH/geçici KH düşünülen olgu gelişim basamakları yaşlarıyla uyumlu olup, üç yaşında geçici KH için değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Önceki çalışmalarda da KH için yenidoğan tarama programı kapsamında geri çağırılan yenidoğanların daha çok kız cinsiyette olduğu görülmüştür (K/E:2/1), daha önce ülkemizde yürütülen çalışmalarda ise bu çalışmada olduğu gibi cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır.^{11,14} Bu çalışmada yenidoğan taraması ile primer KH tanısı alan olgular daha çok kızdı (K/E:13/6). Önceki çalışmalarda bu durum kız bebeklerde ektoptik tiroid bezinin daha sık olmasıyla ilişkilendirilip cinsiyetler arası farkın bu nedenle olabileceği tartışılrsa da bu çalışmada ektoptik tiroid bezi saptanan olgu yoktu.¹⁵ Bu çalışmada yenidoğan taraması ile primer KH tanısı alan olguların daha çok kız cinsiyette olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Amerikan Pediatri Akademisi, KH için yenidoğan tarama örneğinin yaşamın ilk 48-72 saatinde alınmasını önermektedir.⁸ Ülkemizde ulusal ölçekli yenidoğan taraması yaşamın ilk 24-72 saati ve 5-7. gününde Guthrie kâğıdına emdirilen kan örneğinin incelenmesi ile yürütülür. KH taraması için farklı ülkelerde her bir yaklaşımın maliyetine, üstünlük ve kısıtlılıklarının sağlık politikalarının uygunluğuna göre tercih edilen 3 ana yaklaşım öne çıkar; (a) primer TSH taraması, (b) primer sT4 taraması (TSH destekli), (c) sT4 ve TSH'nın birlikte ölçümü.⁸

Ülkemizde KH için yenidoğan tarama programı topuk kanında primer TSH ölçümü ile yürütülür. TSH ölçülmekte, TSH düzeyi 5.5 mIU/L (serum eşdeğeri 12 mIU/mL) altında ölçülen sonuçlar normal kabul edilmekte, 5.5-20 mIU/L (serum eşdeğeri 12-40 mIU/mL) ölçülen olgulardan tekrar kan örneği alınmaktadır. İlk örnekte TSH düzeyi 20 mIU/L (serum eşdeğeri 40 mIU/mL) üzerinde ölçülen veya tekrar kan örneğinde de TSH düzeyi > 5.5 mIU/L ölçülen olgular serumda sT4 ve TSH ölçümü için çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı veya çocuk endokrinolojisi uzmanına yönlendirilmekte, böylece primer KH'li olguların tamamının tanınması amaçlanmaktadır.⁴ Bu yöntemin bazı kısıtlılıkları olduğu bilinmektedir; TSH düzeyi geç yükselen prematüre veya düşük doğum

13. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPÆ; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-384.
14. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63: 180-191.
15. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2502-2506.