

## Down Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Amine AKTAR KARAKAYA<sup>1,a</sup>, Edip ÜNAL<sup>1</sup>, Aslı BEŞTAŞ<sup>1</sup>, Yusuf Kenan HASPOLAT<sup>1</sup><sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Down sendromu en sık görülen kromozomal anomalidir. Bu bireylerde tiroid fonksiyon bozuklukları sık görülmektedir. Bu çalışmada, hastanemiz çocuk endokrinolojisi polikliniğine Down sendromu tanısı ile başvuran hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran Down sendromlu toplam 79 olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg) bakılıp bakılmadığı kaydedildi. TSH ve fT4 düzeyi normal olan hastalar ötiroidi, TSH yüksek ve fT4 düşük olan hastalar aşikar hipotiroidi, TSH yüksek ve fT4 normal olan hastalar ise subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. Hashimoto tiroiditi (HT) tanısı ise tiroid otoantikörlerinin (anti-TPO ve/veya anti-Tg) pozitifliği ile konuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya 42'si (%53,2) erkek, 37'si (%46,8) kız olmak üzere toplam 79 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 5,16 (1,58-9,41) yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 79 olgunun 16'sında (%20,2) aşikar hipotiroidi, 28'inde (%35,5) subklinik hipotiroidi, 35'inde (%44,3) ötiroidizm saptandı. 79 hastanın 52'sine anti-TPO ve/veya anti-Tg bakılmıştı. Bu hastaların 9'unda (%17,3) tiroid otoantikörleri pozitif idi.

**Sonuç:** Down sendromlu çocuklarda tiroid fonksiyon bozukluğu özellikle subklinik hipotiroidi sık görülmektedir. Bu nedenle bu hastalara belli aralıklarla tiroid fonksiyon testlerinin bakılması uygun olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Down Sendromu, Hipotiroidi, Tiroid.

### ABSTRACT

#### Evaluation of Thyroid Functions in Patients with Down Syndrome

**Objective:** Down syndrome is the most common chromosomal anomaly. Thyroid dysfunction occurs frequently in individuals with Down syndrome. In this study, it was aimed to evaluate the thyroid function tests of patients diagnosed with Down syndrome, who presented to the pediatric endocrinology polyclinic of our hospital.

**Material and Method:** The data of a total of 79 patients with Down syndrome who presented to the pediatric endocrinology outpatient department between December 2018 and February 2020 were evaluated retrospectively. From the medical records of the patients, it was recorded whether the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), and anti-thyroglobulin (anti-Tg) were previously measured. Patients with normal levels of TSH and fT4 were defined as euthyroid; patients with high levels of TSH and low levels of fT4 were diagnosed with overt hypothyroidism, and patients with high levels of TSH and normal levels of fT4 were diagnosed with subclinical hypothyroidism. The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis (HT) was made by the presence of the positivity of thyroid autoantibodies (anti-TPO and/or anti-Tg).

**Results:** A total of 79 patients, 42 (53.2%) male and 37 (46.8%) female, were included in the study. The median age of the patients was 5.16 (1.58-9.41) years. Overt hypothyroidism was found in 16 (20.2%) of the 79 cases included in the study, subclinical hypothyroidism was found in 28 (35.5%) and euthyroidism was found in 35 (44.3%). The presence of anti-TPO and/or anti-Tg was checked in 52 of the 79 patients. Thyroid autoantibodies were positive in 9 (17.3%) of these patients.

**Conclusion:** Thyroid dysfunction, especially subclinical hypothyroidism, is common in children with Down syndrome. Therefore, it would be appropriate to perform thyroid function tests at regular intervals in these patients.

**Keywords:** Down Syndrome, Hypothyroidism, Thyroid.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Aktar Karakaya A, Ünal E, Beştaş A, Haspolat YK. Down Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(1): 17-21.

**How to cite this article:** Aktar Karakaya A, Unal E, Bestas A, Haspolat YK. Evaluation of Thyroid Functions in Patients with Down Syndrome. Firat Med J 2023; 28(1): 17-21.

**ORCID IDs:** A.A.K. 0000-0001-7004-6803, E.U. 0000-0002-9809-0977, A.B. 0000-0003-3289-6887, Y.K.H. 0000-0003-1930-9721.

Down sendromu; genetik olarak zeka geriliğe yol açan ve en sık görülen kromozomal anomalidir. Görülme sıklığının 700-800 canlı doğumda bir olduğu gösterilmiştir (1). Down sendromlu bireylerde; zeka geriliği, endokrin hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, nörolojik ve hematolojik hastalıklar görülebilir. Bu hastalarda tiroid fonksiyon bozuk-

lukları, diyabet, obezite, kısa boy gibi endokrin bozukluklar normal popülasyondan çok daha yaygın görülmektedir (2, 3).

Yapılan çalışmalarda Down sendromlu bireylerde tiroid fonksiyon bozukluklarının %28-40 oranında değiştiği rapor edilmiştir (4). Bu hastalarda konjenital hipotiroidi genel popülasyona göre daha sık görülmektedir

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Amine AKTAR KARAKAYA, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel: 0532 778 4692

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2021

e-mail: aktarkarakaya@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 29.08.2022

(5). En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu ise subklinik hipotroididir (6).

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi bölümüne başvuran Down sendromlu hastaların tiroid fonksiyon testleri ve bunların sonuçları değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2018 ile Şubat 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvuran, genetik olarak Down sendromu tanısı almış 79 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtlarından tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (ft4), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) bakılıp bakılmadığı kaydedildi. Tiroid uyarıcı hormon normal aralığın üzerinde ve ft4 düzeyi normal olan hastalar subklinik hipotiroidi, TSH normal aralığın üzerinde ve ft4 düzeyi düşük olan hastalar aşikar hipotiroidi, TSH ve ft4 düzeyi normal olan hastalar ötiroidi olarak tanımlandı. Tiroid otoantikörlerinden anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği saptanan hastalar ise Hashimoto tiroiditi (HT) olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların vücut ağırlığı (VA), boy, beden kitle indeksi (BKİ), VA standart deviasyon skorları (SDS), boy SDS, BKİ SDS değerleri kaydedildi.

Serum TSH, ft4, Anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO Ab), ve anti-tiroglobulin antikoru (A-Tg) konsantrasyonlarının ölçülmesinde Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" yöntemi ile Roche Cobas E601 cihazı kullanılarak analiz edildi. TSH için normal aralık 0,35-5,5 µIU/ml, ft4 için 12,6-21 pmol/L olarak kabul edildi. Ayrıca anti-TPO ve anti-Tg için sırasıyla 60 ve 115 IU/ml'nin üzerindeki değerler pozitif olarak tanımlandı.

## İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®, Chicago, IL, USA) istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız iki grup verilerinin karşılaştırılmasında; grup dağılımı normal ise Bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edilirken, sayısal veriler medyan (25-75. persantil) veya ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında elde edilen p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16.07.2020 tarihli ve 265 numaralı onam alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 79 down sendromlu hastanın 42'si (%53,2) erkek ve 37'si (%46,8) kız hastaydı. Hastaların ortanca yaşı 5,16 (1,58-9,41) yıl idi. Hastaların başvuru anındaki demografik ve laboratuvar bulguları tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların başvuru anındaki demografik ve laboratuvar bulguları.

	Grup 1 (n =44)	Grup 2 (n =35)	p değeri
Yaş (yıl)	4,50 (1,52-7,56)	6,08(1,66-10,0)	0,364 <sup>a</sup>
Cinsiyet (Kız/erkek)	20/24	17/18	0,823 <sup>b</sup>
Vücut ağırlığı SDS	-0,35±1,06	-0,19±0,99	0,503 <sup>c</sup>
Boy SDS	-0,38±1,19	-0,24±1,06	0,599 <sup>c</sup>
BKİ SDS	0,00 (-0,40- 0,59)	-0,07 (-0,54- 0,02)	0,284 <sup>a</sup>
TSH (µIU/ml)	11,8 (6,1-35)	3,8 (2,51-4,7)	<0,001 <sup>a</sup>
ft4 (pmol/L)	14,3±4,73	16,3 ±2,43	0,020 <sup>c</sup>

Grup 1: Hipotiroidi (aşikar hipotiroidi+subklinik hipotiroidi), Grup 2: Ötiroid, SDS: Standart deviasyon skoru, BKİ: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ft4: Serbest tiroksin, Parametreler ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (25-75. persantil) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>Pearson Ki-kare testi, <sup>c</sup>Bağımsız örneklem t testi.

Çalışmaya alınan 79 hastanın 44'ünde (%55,7) tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanırken, 35'inin (%44,3) ötiroidik olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 16'sında(%20,2) aşikar hipotiroidi, 28'inde (%35,5) subklinik hipotiroidi saptandı. Aşikar hipotiroidi tespit edilen 16 hastanın sadece üçünde (%18,7) tiroid otoantikörleri pozitif idi. Hipotiroidi tespit edilen hastaların hiçbirinde tiroid dokusunda agenezi ya da hipoplazi saptanmadı. Yaş dağılımına göre hastalar değerlendirildiğinde, 0-2 yaşta; aşikar ve subklinik hipotirodiden oluşan Grup1'de 12 hasta (%57,1) varken, ötiroid grupta (Grup 2) 9 hasta (%42,9) mevcuttu. 2-10 yaş arasında Grup 1'de 25 (%62,5), Grup 2'de15 (%37,5) hasta vardı. 10yaş üzeri 7 hasta (%38,9) Grup 1'de, 11 hasta (%61,1) Grup 2'de yer aldı.

Çalışmaya katılan hastaların 52'inden anti-TPO ve anti-Tg çalışıldığı tespit edildi. Toplam dokuz hastada (%17,3) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği mevcuttu. Bu 9 hastanın 3'ünde (%33,3) aşikar hipotiroidi, 3'ünde (%33,3) subklinik hipotiroidi ve diğer 3'ünde ise ötiroidi saptandı. Dokuz hastanın 2'si (%22,2) 0-2 yaş aralığında, 3'ü (%33,3) 2-10 yaş aralığında, 4'ü (%44,5) de 10 yaş üzerindedir. Otoantikör pozitifliği olan hastalar arasında cinsiyet farkı görülmedi. Otoantikör pozitifliği olan hastaların ortanca yaşı 6,08 (3,13-13,91) yıl iken, negatif olguların ortanca yaşı 5,08 (2,58-7,50) yıl idi. Hasta dosyalarından çalışmadaki hastaların 32'sine (%40,5) levotiroksin tedavisi başlandığı fark edildi. Aşikar hipotiroidisi olan ve subklinik hipotiroidi olup TSH'ı> 10 µIU/ml olan hastaların tümüne levotiroksin tedavisi başlanmıştı.

## TARTIŞMA

Down sendromu; çeşitli fenotipik özellikler gösteren ve zeka geriliğine yol açan en sık görülen kromozomal bozukluktur. Ülkemizde sıklığının 1/6000 ile 1/8000 arasında değiştiği belirtilmektedir (7, 8). Hastalarda hipotoni, burun kökünde basıklık, küçük ağız, horizontal avuç içi (simian) çizgisi, kısa beşinci parmak, 1. ve 2. ayak parmakları arasında yarık görülür (3). Down sendromlu hastalarda; görme ve işitme problemleri, hematolojik ve kardiyak sorunlar, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar, diyabet ve tiroid bozuklukları da normal topluma göre daha sık görülmektedir (9). Bu çocuklarda tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı %28-40 arasındadır. Yaş ilerledikçe bu sıklığın arttığı belirtilmektedir (4, 10). Ülkemizde Tüysüz ve arkadaşlarının Down sendromlu çocuklar üzerine yaptıkları çalışmada bu prevalansın %28,1 (5), sadece Down sendromlu yenidoğanların alındığı başka bir çalışmada ise %53,8 olduğu tespit edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da yenidoğan çalışmasına benzer olarak tiroid fonksiyon testlerinde %55,7 oranında bozukluk saptanmıştır. Sarıcı ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmada, çalışmaya sadece yenidoğanların alındığı ve tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanma oranının (%53,8) beklenenden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmadaki yazarlar tiroid fonksiyon testlerinde hafif anormallik saptanan hastaların bir kısmının yenidoğanın geçici hipotiroksinemisine bağlı olabileceğini vurgulamışlardır (11). Bizim çalışmamız sadece yenidoğan bebeklerde yapılmamıştı ve saptanan oran literatürde bildirilen oranlardan daha yüksekti. Biz bu durumu daha çok dış merkezlerden veya diğer polikliniklerden tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan hastaların polikliniğimize yönlendirilmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Amerikan Pediatri Akademisi Down sendromlu hastalara; doğumda, 1 yaşına kadar 6 ayda bir, 1 yaşından sonra da yıllık tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi için tarama yapılmasını önermektedir (3). Down sendromlu çocuklarda tiroid fonksiyon testleri değişkenlik gösterebilir. Başlangıçta ötiroid olan hastalar daha sonra subklinik hipotroidiye dönüşebilir. Liu ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada ötiroidizm prevalansı %61 bulunmuş ve takipte bu hastaların bir kısmının subklinik hipotroidiye dönüştüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ötiroid prevalansı %44,3 olarak saptandı.

Subklinik hipotiroidi, serum TSH düzeyinin ölçülen laboratuvarın üst referans değerinin üzerinde iken, serum serbest T4 düzeyini normal aralıkta olması olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında prevalansının %1,7 olduğu belirtilmektedir (13). Down sendromlu çocuklarda TSH yüksekliği, hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninin olgunlaşma yetersizliği veya tiroid bezinin TSH duyarsızlığına bağlı olabilir. Bu hastalarda subklinik hipotiroidi oranı %30'luk bir prevalansla oldukça yaygın görülen bir durumdur (4, 6, 14). Subklinik hipotiroidili olgularda kimin tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili günümüzde net bir görüş birliği mevcut değil-

dir. Yaptığımız çalışmada subklinik hipotroidi prevalansı %35,5 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan ve 51 down sendromlu hastayı içeren bir çalışmada da bu oran bizim çalışmamıza benzer şekilde %39 (12), başka bir çalışmada ise bu prevalans %19,6 olarak tespit edilmiştir (2). Çalışmamızda subklinik hipotroidi saptanan hastaların %10,7'inde HT'yi mevcut idi. Bazı çalışmalarda subklinik hipotroidinin geçici bir durum olduğu ve tedaviye gerek duyulmadığı rapor edilmiştir (15, 16). Başka bir çalışmada özellikle 5 yaşın altındaki hastalarda subklinik hipotroidizmin düzelme olasılığının daha fazla olduğu, ancak antikor pozitifliği olan hastalarda düzelme olasılığının düşük olduğu vurgulanmıştır (17). Bir başka çalışmada ise tedavisiz subklinik veya ötiroidli down sendromlu hastalar arasında büyüme gelişme açısından fark bulunamamıştır (18). Yine bir başka çalışmada subklinik hipotroidinin kendi kendini sınırlayabileceği bu nedenle tedavi kararı için acele edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (4). Bunlara karşıt olarak bir çalışmada ise; tiroid fonksiyon testleri gruplandırılmadan, 24 ay boyunca tiroksin tedavisi verilen down sendromlu yenidoğan grubunun verilmeyen gruba göre zihinsel ve motor gelişiminin daha iyi olduğu tespit edilmiş, bu nedenle bu hastalara erken tiroksin tedavisi önerilmiştir (19). Subklinik hipotroidizmin takibi konusunda en uygun yöntemin ne olduğu hakkında fikir birliği yoktur (20). Zeka geriliği komponenti olan Down sendromunda hipotroidinin nörogelişimsel büyümeyi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülerek tedavi başlanabilir. Down sendromlularda tekrarlayan TSH ölçümlerinde >10 mIU/L ise tedavi önerilmektedir (6). Çalışmamızda 28 subklinik hipotroidi hastanın en az iki kere bakılan TSH değeri >10 olan hastalara tedavi başlandı (%57,1).

Down sendromunda otoimmün hastalıklar sık görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Down sendromu olan olgularda anti-tiroid antikor oranının %13-37 arasında değiştiği ve bu oranın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (12, 14, 21). Bizim çalışmamızda da tiroid otoantikor pozitiflik oranı %17,3 saptandı. Ancak HT'yi olan olgularımızın % 44,4'ünün adolesan yaş grubunda olduğu ve önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (22).

Down sendromlu çocuklarda HT'nin en yaygın biyokimyasal göstergesi subklinik ve aşikar hipotirodi iken, ötiroidizmin daha nadir olduğu belirtilmektedir (23, 24). Bizim çalışmamızda ise otoantikor pozitif olguların aşikar, subklinik ve ötiroidizm oranları eşit bulundu. Down sendromunda tiroid otoantikorları olan hastalarda hipo veya hipertroidi gelişebilir. Antikor varlığı ve yüksek TSH hipotroidizmin göstergesidir. King ve arkadaşlarının (20) yaptıkları çalışmada, antitiroid antikorları pozitif olan hastaların aşikar hipotroidiye dönüşme olasılığının daha yüksek olduğu vurgulanmış ve bu hastalarda belli aralıklarla test tekrarının yapılması uygun görülmüştür. Pierce ve arkadaşlarının (25) yaptıkları çalışmada, TSH değerlerinin 10> µIU/ml olan hastalarda daha yüksek oranda antikor pozitifliği olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 16 hastada aşikar hipotroidi (%20,2) mevcuttu. Aşikar hipotiroidisi olan

16 hastanın 13'üne tiroid otoantikörlerin bakıldığı ve 3 hastada (%23) pozitif saptandığı gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan Down sendromlu bireylerde kız erkek oranının eşit olduğu ve antikor pozitifliğinin erken yaşlarda da başlayabileceği belirtilmiştir (15, 24). Bizim çalışmamızda da tiroid otoantikör pozitifliği olan hastalarda cinsiyet farkı saptamadık. Ayrıca otoantikör pozitifliği olan en küçük hastanın 6 aylık olduğunu tespit ettik.

Hastaların takip sürelerinin kısalığı, kontrol grubunun olmaması, psikomotor gelişimin takip edilmemiş olması ve çalışmaya alınacak vaka sayısını belirlemek için güç analizinin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; Down sendromu birçok sistemi ilgilendiren hastalıklarla beraber seyreder. Çalışmamız Down sendromlu çocuklarda tiroid hastalık sıklığının yüksekliğini desteklemektedir. Hipotroidinin sık görüldüğü bu grupta zihinsel ve fiziksel gelişimlerinin daha da kötüleşmesini önlemek için özenli takip ve tedavi gerekmektedir. Özellikle subklinik hipotroidi sıklığı yüksek olan bu özel grupta takiplerin belli aralıklarla tekrar yapılması ve TSH değerine göre tedavi başlanmasını önermekteyiz.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kalyoncu IO, Giray FE, Tanboga I. Parent's attitudes and knowledge on oral health in a group of individual with Down syndrome in Turkey. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 1368-72.
2. Niegawa T, Takitani K, Takaya R et al. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 61: 146-52.
3. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011; 128: 393-406.
4. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 2005; 90: 574-8.
5. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1389-93.
6. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011; 96: 280-4.
7. Acar M, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Evaluation of demographic and clinical features of patients with down syndrome: Single center experience. *Turkish J Pediatr Disease* 2014; 8: 71-4.
8. Alp MN, Oral D, Budak T. Down sendromu ön tanılı 584 olguda sitogenetik çalışma. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34: 283-9.
9. Patiroglu T, Cansever M, Bektas F. Underlying factors of recurrent infections in patients with down syndrome. *North Clin Istanbul* 2018; 5: 163-8.
10. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 56-61.
11. Sarici D, Akin MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 44.
12. Liu MY, Lee CT, Lee NC et al. Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 345-9.
13. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6: 12.
14. Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 735-45.
15. Guaraldi F, Rossetto Giaccherino R, Lanfranco F et al. Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome. *Front Horm Res* 2017; 48: 133-46.
16. Campos C, Casado Á. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. *Indian J Med Res* 2015; 142: 113-9.
17. Claret C, Goday A, Benaiges D et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res* 2013; 73: 674-8.
18. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 396-401.

19. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3304-11.
20. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 1-6.
21. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Annerén G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1065-7.
22. Pepe G, Corica D, De Sanctis L et al. Thyroid Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in Down syndrome children. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 385-92.
23. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 39.
24. Aversa T, Salerno M, Radetti G et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones (Athens)* 2015; 14: 410-6.
25. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 170-8.