

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HİDROSEFALİK YENİDOĞANLARDA
VENTRİKÜLOPERİTONEAL ŞANTIN TİROİD
FONKSİYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Necati ÜÇLER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih Serhat EROL**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Fatih Serhat EROL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Fatih Serhat EROL

Doç. Dr. Metin KAPLAN

Yrd. Doç. Dr. Bekir AKGÜN

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım dönem boyunca, bilgisi, tecrübesi ve sabrı ile yetişmemde her türlü destek ve yardımı gösteren Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Serhat EROL'a,

Yine tüm asistanlığım süresince teorik ve pratik eğitimimde çok büyük katkıları olan Doç. Dr. Metin KAPLAN'a,

Tezimde yürütücü olarak görevlendirilmeyi kabul eden ve bu konuda ellerinden gelen her yardımı gösteren Selçuk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D öğretim üyesi Doç. Dr. Yaşar ŞEN'e,

Hem tez çalışmamda hem de klinikteki diğer işlerimizde benimle severek ve güzellikler içerisinde çalışan, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan tüm asistan, sekreter, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatının tüm zorluklarını benimle birlikte paylaşan ve desteklerini hiç esirgemeyen eşime, çocuklarıma, anneme ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

Hidrosefali ve konjenital hipotiroidi beyin parenkiminin diffüz hasarı ile seyreden ve çoğunlukla da diğer konjenital anomalilerle birlikte olması nedeni ile hem hasta açısından, hem de aile ve sosyal çevre açısından birçok problemlere neden olan hastalıklardır.

Hidrosefaliye bağlı olarak artmış kafa içi basıncın hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı olan etkileri ve sonrasında uygulanan ventriküloperitoneal şantın, yaşamın ilk 3 ayında tiroid fonksiyonlarını nasıl etkilediğinin incelenmesi bu çalışmanın amacıdır.

Çalışmamıza hidrosefali tanısı konup, doğumdan sonra 10 gün içerisinde ventriküloperitoneal şant takılan 25 hasta ile, konjenital hipotiroidi ön tanısı ile takip edilen ancak tiroid fonksiyonları sınırdaki ve bu yüzden medikal tedavi başlanmamış 20 kontrol hastası dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki hastalardan doğumdan sonraki 7., 30. ve 90. günlerde alınan kanlardan TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri değerlendirildi ve karşılaştırmaları yapıldı. Hasta grubundaki 7. gün değerleri ventriküloperitoneal şant takılmadan önce alınan değerlerdir.

Yedinci gündeki gruplar arasındaki TSH ve ST3 seviyesi, 30. gündeki ST3 düzeyi, 90. gündeki TSH düzeyi hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). 7. gündeki hasta ve kontrol gruplarında TSH ve ST3 arasındaki korelasyon önemli bulunmuştur ($r=0.334$ ve $p=0.031$). Hastalardaki 7.-30. ve 7.-90. gün TSH değerleri karşılaştırıldığında TSH değerinin normalleşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak, VP şantın hidrosefalide erken dönemde beyin ödemi, kafa içi basıncı, inflamasyonu azaltırken, serebral kan akımını artırdığını ve geç dönemde ise miyelinizasyonu artırarak hipotalamik-hipofizer aksın sirkadian ritimde çalışmasını ve kognitif fonksiyonların düzelmesini sağladığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hidrosefali, Ventriküloperitoneal şant, Konjenital hipotiroidi, Tiroid hormonu

ABSTRACT

THE EFFECTS OF VENTRICULOPERITONEAL SHUNT ON THYROID FUNCTION IN HYDROCEPHALIC NEWBORNS

Hydrocephalus and congenital hypothyroidism are the diseases leading to diffuse damage to brain parenchyma and often associated with other congenital anomalies cause many problems in terms of both the newborns and families and social environment.

The aim of the this study is to investigate that effects of increased intracranial pressure due to hydrocephalus on hypothalamic-pituitary-tiroid axis and effects of ventriculoperitoneal shunt on tiroid functions in the first 3 months of the life.

Twenty five hydrocephalic patients inserted ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus within the first 10 days of their life, and 20 control patients followed with congenital hypothyroidism but with borderline thyroid functions and given no medical therapy were included in this study. Blood samples were taken from both patients and control groups after 7th, 30th and 90th days of their life and evaluated and compared for levels of TSH, FT4, FT3. Hydrocephalic patients group's 7th day levels were evaluated before ventriculoperitoneal shunt operation.

In terms of the levels of TSH and FT3 at 7th day, there was statistical significance between groups ($p < 0.05$), at 30th day the difference between groups were found statistically significant for FT3 levels ($p < 0.05$), the difference between groups for TSH levels at 90th was found statistically significant ($p < 0.05$). When the correlation of TSH, FT4 and FT3 levels between groups was evaluated; the correlation between TSH and FT3 was found significant ($r = 0.334$ and $p = 0.031$). When patients' TSH levels were compared at 7th day according to and 30th, 90th days, statistically significancy were found in TSH levels normalisation ($p < 0.05$).

As a result, we think that the ventriculoperitoneal shunt restore cognitive functions and hypothalamic-pituitary axis dsfunction in circadian rhytym in the early period via decreasing brain edema, intracranial pressure and inflammation, in the late period via increasing myelination in hydrocephalus.

Keywords: Hydrocephalus, Ventriculoperitoneal shunt, Congenital hypothyroidism, Thyroid hormone

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Hidrosefali	1
1.1.1. Hidrosefalinin Tanımı	1
1.1.2. Hidrosefalinin Tarihçesi	1
1.1.3. Hidrosefalinin Epidemiyolojisi	2
1.1.4. Hidrosefalinin Patofizyolojisi	3
1.1.5. Hidrosefalinin Etyolojisi ve Sınıflaması	5
1.1.6. Hidrosefalinin Kliniği	7
1.1.7. Hidrosefalinin Tanısı	8
1.1.8. Hidrosefalinin Tedavisi ve Prognozu	10
1.2. Ventriküloperitoneal Şant	11
1.2.1. Ventriküloperitoneal Şantın Tanımı	11
1.2.2. Ventriküloperitoneal Şantın Tarihçesi	12
1.2.3. Ventriküloperitoneal Şantın Çeşitleri	13
1.2.4. Ventriküloperitoneal Şantın Endikasyon ve Kontra-endikasyonları	15
1.2.5. Ventriküloperitoneal Şantın Uygulanması	17
1.2.6. Ventriküloperitoneal Şanta Diğer Alternatif Yollar	18
1.2.7. Ventriküloperitoneal Şant Komplikasyonları	19
1.3. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları	20
1.3.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	20
1.3.2. Fetal Tiroid Fizyolojisi	21
1.3.3. Tiroid Hormon Sentez Basamakları	22

1.3.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri ve Taşınması	26
1.3.5. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	27
1.4. Konjenital Hipotiroidi	29
1.4.1. Konjenital Hipotiroidin Tanımı	29
1.4.2 Konjenital Hipotiroidinin Epidemiyolojisi	30
1.4.3. Konjenital Hipotiroidinin Kliniği	30
1.4.4. Konjenital Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları	31
1.4.5. Konjenital Hipotiroidide Konjenital Malformasyonlar	31
1.4.6. Konjenital Hipotiroidinin Etyolojisi	32
1.4.7. Konjenital Hipotiroidin Tanısı	34
1.4.8. Konjenital Hipotiroidinin Tedavisi	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Gruplar	39
2.2. Biyokimyasal Analiz	40
2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	57
6. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri.	7
Tablo 2.	Hidrosefalinin yaşlara göre bulgu ve belirtileri.	9
Tablo 3.	VP Şant endikasyon ve kontraendikasyonları.	15
Tablo 4.	VP Şant komplikasyon oranları.	20
Tablo 5.	Yaşa göre tiroid fonksiyon testlerinin normal labaratuvar değerleri.	29
Tablo 6.	25 VP Şant Takılan Hastanın 7., 30. ve 90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerleri.	41
Tablo 7.	20 Kontrol Hastasının 7., 30. ve 90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerleri.	42
Tablo 8.	Hasta ve Kontrol gruplarının t-Testine göre 7., 30. ve 90. günlerdeki karşılaştırılmaları.	43
Tablo 9.	7. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları.	45
Tablo 10.	30. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları	45
Tablo 11.	90. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları.	46
Tablo 12.	25 Hastanın 7.-30. ve 7.-90. günlerdeki TSH, ST4, ST3 değerlerinin karşılaştırılması.	46
Tablo 13.	20 Kontrol hastasının 7.-30. ve 7.-90. günlerdeki TSH, ST4, ST3 değerlerinin karşılaştırılması.	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. VP şant örneği.	12
Şekil 2. Fetal dönemde tiroid fonksiyonlarının gelişimi.	22
Şekil 3. Tiroid hormon sentez basamakları.	24
Şekil 4. Tiroid hormonlarında doğum sonrası günler içindeki değişim.	28
Şekil 5. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması.	36
Şekil 6. Zamana göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama TSH değerleri.	44
Şekil 7. Zaman göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama ST4 değerleri.	44
Şekil 8. Zaman göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama ST3 değerleri.	45

KISALTMALAR LİSTESİ

AVM	: Arteriovenöz malformasyon
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP	: Siklik adenozin monofosfatı
DGT	: Dış granüler tabaka
DIT	: Diiyodotirozin
ECLIA	: Elektrokemiluminesans immunoassay
ETV	: Endoskopik üçüncü ventrikülostomi
FH	: Lateral ventrikülün frontal bölümlerde en geniş olduğu mesafe
ID	: Aynı hizada internal tabulalar arası mesafe
IQ	: Intelligence quotient
İVK	: İntraventriküler kanama
İGT	: İç granüler hücre tabakası
KH	: Konjenital hipotiroidi
KİB	: Kafa içi basıncı
KİBAS	: Kafa içi basınç artış sendromu
MIT	: Monoiyodotirozin
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
SAA	: Subaraknoid aralık
SAK	: Subaraknoid kanama
SKA	: Serebral kan akımı
US	: Ultrasonografi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globülin
TH	: Tiroid hormonu
TPO	: Tiroid peroksidaz
TSH	: Tiroid sekrete edici hormon
TRH	: Thyroid-releasing hormone
VA	: Ventriküloatriyal
VP	: Ventriküloperitoneal

1. GİRİŞ

Hidrocefali yenidoğanda yüksek mortalite ve morbiditelere neden olan önemli bir hastalıktır. Tedavisinde yaygın şekilde ventriküloperitoneal (VP) şant kullanılmaktadır. Konjenital hipotiroidi ise beyin gelişimini sağlayan tiroid hormonlarının yenidoğan döneminden itibaren eksikliğidir.

Literatürde yenidoğan döneminde hidrocefali nedeni ile VP şant takılan hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında tiroid hormonlarını değerlendiren, kontrol grubu ile karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada hidrocefalik yenidoğanlarda VP şantın tiroid fonksiyonları üzerine olan etkileri incelenmiştir.

1.1. Hidrocefali

1.1.1. Hidrocefalinin Tanımı

Hidrocefali tek bir patolojik tablo yada iyi tanımlanmış bir hastalık süresi olmaktan çok, ortak özelliği Beyin Omurilik Sıvısının (BOS) salınım ve emilimindeki dengesizlik sonucu ventriküllerin genişlemesi ve kafa içi basıncın (KİB) artmasına bağlı klinik bulgular verebilen tabloya verilen isimdir (1, 2).

Pediyatrik nöroşirürjinin kurucusu sayılan Donald Matson hidrocefaliyi şöyle tanımlamıştır: “Hidrocefali bir hastalık değildir. BOS’un, hayatın herhangi bir döneminde basınç değişikliği sonucu ortaya çıkan patolojik bir durumdur (2). Bu açıdan değerlendirildiğinde hidrocefali tek başına patolojik bir durum olmayıp, BOS’nın ventriküler ve subaraknoid bölgede toplanmasına ve KİB artmasına bağlı olarak beyin yaygın, progresif hasarını gösteren klinik bulguların bir tablosudur.

1.1.2. Hidrocefalinin Tarihçesi

Hidrocefalinin bugünkü anlamda ilk tanımı Vesalius tarafından (1514-1564) yapılmıştır (1). Ancak Vesalius’dan önce de hidrocefali olguları düzenli bir şekilde Hipokrat, Galen, ilk ve orta çağdaki Arap hekimler tarafında tarif edilmiştir (3). Hidrocefali tedavisi için antik devirlerde ventriküler ponksiyon, kusturma, diüretikler ve başın elastik bandajlarla sarılması denenmiştir. 19. yüzyıldan itibaren ise cam, gümüş, lastik ve ven gibi materyallerle ventrikül içi sıvı cilt altı yada subdural mesafeye drene edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu yöntemlerle etkili bir tedavi elde edilememiştir.

Hidrocefalinin modern anlamda anlaşılmasında ve tedavisinde ilk önemli adımı 4. ventrikülü tanımlayarak Magendie (1825) atmış olmasına rağmen, Franciscus Sylvius (1614-1672) serebral aquaductı, granüler cisimciklerin Paccioni (1701), interventriküler forameni Monroe (1733-1819) tarafından tanımlanmasıyla 18.yüzyıl sonlarında hidrocefali patogenezi ile ilgili bilgiler önemli derecede artmıştır (3, 4).

Hidrocefalinin obstrüktif ve non-obstrüktif olarak tiplendirilmesi ise Dandy ve Blacfan'ın çalışmaları ile yapılmıştır. 1918'de Dandy'nin koroid pleksusu önce rezeke etmesi, ardından endoskopik olarak koterize etmesi hidrocefali tedavisindeki en anlamlı yöntemdir. Daha sonra Heile (1925) BOS'u sırasıyla üretere, subgaleal mesafeye, plevra ve peritoneal kaviteye yönlendirmeye denemiştir. Ancak tüm bunlara rağmen 1940'lı yıllara kadar çoğu hidrocefali vakası umutsuz kabul ediliyordu ve bu hastalar için nadiren tedavi denenmekte idi. 1945'de Matson'un kommunike hidrocefali tedavisinde polietilen bir tüp ile oluşturulan lumboperitoneal şantı kullanmaya başlaması ile hidrosafalide yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlandı. İlk modern şantı 1955'de John Holter adlı bir teknisyen hidrocefalik olan çocuğu için geliştirmiştir. 1960 yılında Pudenz ventriküloatrial (VA) şant tekniğini geliştirmiştir. 1970'lerden sonra silikon tüplerin kullanılması ile VP şant yaygın olarak kullanılmaya başlandı (3, 5). Endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV: endoscopic third ventriculostomy) ise hidrocefalide son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve günümüzde tedavideki yerini almıştır (6).

1.1.3. Hidrocefalinin Epidemiyolojisi

Nöroşirürjinin sık karşılaşılan hastalıklarından biri olan hidrocefalinin insidans, prevalans gibi istatistiksel verileri kısıtlıdır. Ancak tek ve izole bir tablo olarak konjenital hidrocefalinin görülme sıklığı her 1000 canlı doğumda 1-1.5 olarak kabul edilmektedir (7, 8). Bununla birlikte hidrocefali diğer konjenital nörolojik hastalıklara eşlik eder ve edinilmiş birçok intrakranial patolojiye bağlı olarak da gelişebilir. Tüm bu gruplar göz önüne alındığında insidans her 1000 canlı doğumda 3-4 oranına ulaşmaktadır (7, 8).

Konjenital hidrocefaliler, hidrocefali etyolojisinde %40'lık oranı oluşturmaktadır. 1981 yılında Stein ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada konjenital

hidrosefali insidansını her 1000 canlı doğumda 0,12-2,5 olarak bulmuşlardır. Konjenital hidrosefali birçok malformasyon ve nörolojik tablo ile birlikte dir.

Aqueduct stenozu konjenital hidrosefalilerin %10'unu oluşturmaktadır ve bunu meningomyelosele takip etmektedir. Diğer nedenler arasında perinatal kanama, travma, subaraknoid kanama, tümör, geçirilmiş enfeksiyonlar, Chiari malformasyonu, korpus kallosum agenizisi, serebellum hipoplazisi sayılabilir (10). Tüm bunlara rağmen konjenital hidrosefalide, hala pek çok etyolojik faktörün belirsiz olduğu görülmektedir.

Genetik geçişli konjenital hidrosefaliler arasında trisomi 13, trizomi 18, otozomal resesif geçebilen Dandy-Walker malformasyonu ve ender bir form olup, erkekleri etkileyen, tüm hidrosefalilerde %2 sıklıkla görülen "X kromozomu geçişli hidrosefali"dir. Genetik bozukluk sonucu oluşan hidrosefaliler sıklıkla diğer sistem anomalileri ile birlikte görülmektedir (11, 12).

1.1.4. Hidrosefalinin Patofizyolojisi

BOS %80'lere varan oranda koroid pleksuslardan üretilmektedir. BOS'un geriye kalan kısmı ise beyindeki serebral metabolizma yan ürünü olan ekstraselüler sıvının transependimal yolla ventrikül içine geçişi ile olur. İnsanda BOS yapım hızı 0.37 ml/dakika yada 20ml/saattir, bir diğer hesaplama erişkinlerde günlük BOS üretimi yaklaşık 450-500 ml olarak ifade edilebilir (13). BOS normalde renksiz, alkalin bir sıvı olup, plazmayla izotoniktir; ancak daha az protein ihtiva eder. Dansitesi 1003-1008, pH'ı 7,4-7,6 olup, %15-45 mg protein, %45-75 mg glikoz içerir. Sitolojik tetkikinde 0-6 mononükleer hücre bulunması normal kabul edilir (13, 14). BOS üretimi enerji bağımlı bir süreç olup karbonik anhidraz enzimi varlığına bağlıdır. BOS emilimi ise esas olarak sagittal sinüs boyunca uzanan araknoid vililer aracılığı ile olur ve enerji gerektirmeyen bir süreçtir.

Beyin omurilik sıvısı yapımı KİB'dan bağımsızken, BOS emilimi KİB'na bağımlıdır. Araknoid vililerdeki "valv" lerin açılması için gereken basınç farkı KİB ve sagittal sinüs basınçları arasındaki fark 70 mm H₂O'dur (5 mmHg) ve KİB ancak bu eşiği aştığında vililerden BOS geçişi ve emilimi mümkün olur (13). Bu düzeyin üzerinde olacak BOS emilimi doğrudan KİB artışı ile orantılıdır. Eğer KİB artarsa BOS emilimi de artar, KİB azalırsa BOS emilimi azalarak normal KİB'ı korumaya

çalışılır (14, 15). Normalde yatar pozisyonda ve istirahatte KİB erişkinlerde 120 ± 20 mmH₂O (tam olarak bilinmese de küçük çocuklarda 30-70 mmH₂O ve yenidoğanlarda da 20-40 mmH₂O olduğu kabul edilmektedir) düzeyinde, sagittal sinüs basıncı ise 3-8 mmHg düzeyinde iken, ayakta bu basınç -10 mmHg düzeyine kadar düşebilir (13). Tüm bunlar birlikte ele alındığında hidrosefalinin BOS üretiminde artma, BOS emiliminde azalma, BOS akımında blok ve venöz basıncında artma nedeni ile gelişebileceği kolaylıkla düşünülebilir.

Beyin omurilik sıvısı üretiminde artma hemen daima koroid pleksus hiperplazisi ve tümörlerinde görülür ve bu tablo hidrosefali vakalarının yalnızca % 0.5'ini oluşturur.

Maternal malnütrisyon, toksinler, enfeksiyonlar, intraventriküler kanama (İVK), travma gibi nedenlerle BOS emiliminde azalma gelişebilir.

Koroidal ve koroid dışı kaynaklarda üretilen BOS daha sonra transependimal yolla pasif olarak lateral ventrikül içine girer ve foramen Monro aracılığı ile 3. ventriküle geçer, burada yapılan BOS ile karışarak Aquaduktus Sylvii ile 4. ventriküle, 4.ventrikülden de iki foramen Luschka ve bir foramen Magendi aracılığı ile sisterna Magna'ya oradan da subaraknoid aralığa (SAA) ulaşır (13). Sisternleri dolaştıktan sonra villuslar yoluyla venöz boşluklara karışır. BOS'un bu akım yollarındaki tıkanmasında akuadakt stenozunda olduğu gibi tam yada subaraknoid kanama (SAK) da olduğu gibi kısmi olabilir. Konjenital malformasyonlar (akuadakt stenozu, chiari malformasyonu) kitle lezyonları (tümör, kist, hematoma) inflamatuvar süreçlerle leptomeninklerin fibrozisi ve araknoid vililerin obliterasyonu (enfeksiyon, kanama, mukopolisakkaridoz) bu gruptaki en önemli nedenlerdir.

Hidrosefalide oluşan patolojik değişikliklerin çoğu artmış intrakranial basınca bağlı gelişen mekanik distorsiyon, iskemi ve ekstraselüler ortamda olan metabolik değişikliklere bağlıdır.

Akut hidrosefalide artmış KİB serebral kan akımında azalma ve iskemik hasara neden olur. Bu dönemde periventriküler beyaz maddede ödem dikkat çekici bulgudur (14).

Subakut ve kronik hidrosefalide ise patolojik değişiklikler daha yavaş olmasına rağmen daha belirgindir. Fibrosiz, aksonal dejenerasyon ve fokal nöronal doku kaybı bu döneme has patolojik değişikliklerdir (14, 15).

Hidrocefali tedavi edilemeden bırakılırsa mikrodamarların sayısı ve çapında azalmaya ve periventriküler beyaz maddede kan akımının azalmasına ve tahribata, ependimal hücre kaybına, subependimal gliosis ve korpus kallozumda incelmeye neden olur. Miyelin, sinaps ve nöronlarda oluşan sekonder değişiklikler özellikle önemlidir. Patolojik değişiklikler ventriküler dilatasyonun derecesi, hızı, söz konusu alanın ventriküle yakınlığı, hastanın yaşı ve gelişimsel aşamasına bağlıdır. Hastaya cerrahi olarak şant takılması beyinde olan temel morfolojik değişiklikleri, kan akımını, ekstrasellüler akım ve fonksiyonu onarabilir, ama hidrocefali derecesi ve süresi artıka aksonal tahribatın, nöronal reaktif glial değişikliklerin geri dönmesi mümkün olmayabilir (14, 15). Bu yüzden şant sonrası ventrikül boyutunu küçülmesi her zaman için klinik düzelme anlamına gelmeyebilir.

1.1.5. Hidrocefalinin Etyolojisi ve Sınıflaması

Hidrocefali tek bir antite olmayıp, birçok patolojiyi kapsamaktadır. Bu nedenle çeşitli sınıflamalar mümkündür. Konjenital-akkiz hidrocefali, sendromik-nonsendromik hidrocefali, internal-eksternal hidrocefali, normal-düşük-yüksek basınçlı hidrocefali gibi birçok sınıflama yapılmış olmasına rağmen ideal bir sınıflamadan söz etmek oldukça güçtür. Esas olarak hemen tüm hidrocefali vakaları obstrükte tipdir. Obstrüksiyon ventriküler düzeyde olabileceği gibi, sisternal, araknoid vililer ya da major drenaj venleri ve sinüslerde de olabilir. Hidrocefali tüm kranyal bölümlerdeki sıvı birikimi olduğu için Raimondi tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (16).

1- İntraparenkimal hidrocefali

a-İntrasellüler,

b-Ekstrasellüler,

2- Ekstraparenkimal hidrocefali

a-Subaraknoid,

b-Sisternal,

c-İntraventriküler.

Yine tanısal yaklaşımları kolaylaştırması dolayısıyla hidrocefali sendromu dört ayrı sınıf şeklinde kabul edilmiştir:

1-Akut hidrocefali,

2-Kronik hidrocefali,

- 3-Normal basınçlı hidrosefali,
- 4-Arrest hidrosefali.

Bugün için hidrosefalinin altta yatan nedenlerini anlamamıza yardımcı olan ve diğer ventrikülomegali yapan nedenleri daha kolay elimine etmemizi sağlayan, kliniğe en uygun, pratik ve rutin olarak kullanılan Naidic tarafından önerilen hidrosefaliyi Komünike Hidrosefali (Non-Obstrüktif Tip) ve Non-komünike hidrosefali (Obstrüktif Tip) olarak sınıflayan sınıflandırmayı sıklıkla kullanmaktayız (17).

Komünike hidrosefalide (Non-Obstrüktif Tip) intrakranyal ve spinal BOS dolanım yollarında bir obstrüksiyon yoktur. BOS'un ya fazla salınımı (koroid pleksus papillomu) yada kortikal subaraknoid aralık, arakanoid villi düzeyinde bir patoloji nedeniyle emilim bozukluğu söz konusudur. Bu tabloda radyolojik olarak tüm ventriküllerde genişleme görülür ve intrakranyal BOS basıncının doğrudan yansması nedeniyle spinal subaraknoid mesafede de basınç yüksektir (18). Menenjit, subaraknoid kanama (spontan, travmatik, kimyasal, cerrahi) ve araknoidit en sık karşılaşılan nedenlerdir. Konjenital olarak da leptomeningeal enflamasyon ve araknoid villusların yetersizliği bu tabloya neden olur.

Non-komünike hidrosefalide (Obstrüktif Tip) ise BOS dolanım yollarında bir tıkanıklık nedeniyle ventriküller arasında ya da intrakranyal ve spinal subaraknoid mesafe arasında bağlantı kesilmiştir. Birçok patoloji bu gruba girer. Konjenital olanlar arasında aqueduct stenozu, foramen Monro atrezisi, Chiari ve Dandy-Walker malformasyonu, benign intrakranyal kistler ve kafa tabanı anomalileri sayılabilir. Edinilmiş grupta ise perinatal İVK, travma/SAK, tümör ve geçirilmiş enfeksiyonlar sayılabilir (19, 20).

Hidrosefali etyolojisinde yaşlara göre de değişen sıklıkta farklı patolojiler rastlanır. Prenatal dönemde ultrasonografi ile tespit edilen in-utero hidrosefali nedenleri arasında spina bifida, akuadakt stenozu, Dandy-Walker malformasyonu, ensefalosel, holoproensafali, İVK, poresafalik kist, Galen veni malformasyonu, konjenital tümörler ve enfeksiyon olarak sıralanabilir (14).

Ayrıca hidrosefalinin eşlik ettiği sendromlar ve patolojiler de vardır. Bunlar arasında trizomi 13 ve 18, akondroplazi, pulmoner ve renal hipoplazi, büyük damar transpozisyonu, endokardial yastık defektleri, hidronefroz, ösofagus atrezisi,

omfolosel ve intestinal malrotasyon sayılabilir (11). Prematür infantlarda ise en sık neden perinatal strese bağlı olarak gelişen germinal matriks kökenli İVK'dır. İnfantlarda intrauterin enfeksiyonlar ve yenidoğan menenjitleri diğer önemli hidrosefali nedenleridir. Tablo 1'de hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Hidrosefalinin sık görülen etyolojik nedenleri.

	Obstrüktif Hidrosefali	Non-obstrüktif Hidrosefali
Konjenital	<ul style="list-style-type: none"> • Aquaduct stenozu, • Dandy-Walker Sendromu, • Chiari Malformasyonu, • Galen veni anevrizması. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyon, • Subaraknoid kanama, menenjit gibi nedenlerle oluşan leptomeninks fibrozisi,
Kazanılmış	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyon, • Kanama, • İntraventricüler Kanama, • Ventriküler neoplazm, • Apse, granülom, • Araknoid kist. 	<ul style="list-style-type: none"> • BOS protein ve viskozitesinde artma • Tentorial herniasyon sendromu, • Spinal disrafizm.

1.1.6. Hidrosefalinin Kliniği

Başvuru yakınmaları ve muayene bulguları hastanın yaşı ve hidrosefalinin gelişim hızıyla yakından ilgilidir. Genişleyebilen bir kranyuma sahip olan bir infant ile sabit bir kranyum hacmine sahip olan büyük bir çocuk yada erişkinde klinik bulgular farklıdır. İnfantlarda ventrikülomegali artmış KİB bulguları vermeden uzun süre devam edebilir. Hidrosefalinin akut ya da kronik gelişimi de farklı bulgulara neden olabilir. Bununla birlikte hidrosefali hastalarında irritabilite, bulantı-kusma, baş ağrısı, letarji ve nöbet en sık görülen semptomlar iken, baş çevresinde artma, kabarık fontaneler, gelişme geriliği, yukarı bakış kısıtlılığı, papil ödemi ve 6. sinir paralizisi ise en sık görülen bulgulardır (7, 18). İnfantlar ve küçük çocuklarda kranyumun perküsyonunda 'çatlak testi sesi' olarak tanımlanan "Mc Ewen" belirtisi alınır.

Yenidoğan ve infantlar kafa çevresi büyümesi ile başvurabilirler. Muayenede fontanelerin gergin ya da kabarık olduğu dikkati çeker. Ancak fontanel bebek dik pozisyonda ya da 45 derecede eğimli pozisyonda iken muayene edilmelidir.

Sutürlerde ayrılma, skalp venlerinde dolgunluk, suprapineal reseslerde olan basınç artışına bağlı gelişen Parinaud fenomeni (yukarı bakış kısıtlılığı, batan güneş manzarası, konverjans nistagmusu ve uzak-yakın disosiyasyon) baş kontrolünde gecikme, emmede azalma, kusmalar, uykuda artma, letarji diğer belirti ve bulgulardır. Ek olarak frontal akson liflerinin ya da optik radyasyonun gerilmesine bağlı olarak gelişen görme bozuklukları, takip bozuklukları da görülebilir (21).

Hasta çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha akut bir başlangıçla gelebilir. Mental durum bozulabilir, apne atakları, başağrısı ve kusma, papilödem, abduzens sinir felci, ataksi, Parinaud sendromu, motor ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ve davranış değişiklikleri gelişebilir.

Baş çevresi büyüklüğü ile gelen infantlardan bir gurubu “benign ekstra-aksiyel” hidrosefali hastalarıdır ve bunlar diğer hidrosefali hastalarından ayırt edilmelidir. Bu hastalar 6-12 aylıkken artmış kafa çevresi ile başvururlar. Radyolojik tetkiklerde konveksitede aşırı genişlemiş subaraknoidal aralıklar ve geniş anterior interhemisferik aralık dikkati çeker. Ventrikül boyutlarında hafif bir artma dışında önemli bir genişleme yoktur. Bu tablo araknoid vililerin yeterince gelişmemiş olmasına bağlanmaktadır. Ailevi bir yanı vardır, iki yaşına kadar kendiliğinden bir süreç olup, genellikle tedavi gerektirmezler. Tablo-2’de hidrosefalinin prematür, term bebek/çocukluk ve erişkin çağına göre bulgu ve belirtileri gösterilmiştir.

1.1.7. Hidrosefalinin Tanısı

Yaşına göre büyük ya da klinik muayenede artmaya devam eden baş çevresi, gergin ve kabarık fontanel, ayrılmış sutürler ve hastada hidrosefalinin sıklıkla eşlik ettiği anomalilerin varlığı, hidrosefali tanısında uyarıcı işaretlerdir. Öykü, fizik ve nörolojik muayene bulguları yanında radyolojik muayene tanı koydurucudur. Yaşına göre ya da klinik muayenede artmaya devam eden baş çevresi, (yenidoğanda normal baş çevresi 33-35 cm.’dir, baş çevresi artışı ise; 0-3.ay 1.5 cm/ay, 3-6.ay 1cm/ay, 6-9.ay 0.5-0.75cm/ay) gergin ve kabarık fontanel, ayrılmış sütürler ve hastada hidrosefalini sıklıkla eşlik ettiği anomalilerin varlığı hidrosefali tanısında uyarıcı belirtiler olmakla beraber, baş çevresinin normal sınırlarda olması ventriküler genişleme ihtimalini ortadan kaldırmaz (21). Bu yüzden radyolojik inceleme

gereklidir. Radyolojik tanıda ise Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sıklıkla kullanılır.

Tablo 2. Hidrosefalinin yaşlara göre bulgu ve belirtileri.

Prematür	Yenidoğan-bebek	Çocuk	Erişkin
• Apne	• Makrosefali	• Baş ağrısı	• Baş ağrısı
• Bradikardi	• Hızlı baş büyümesi	• Bulantı kusma	• Bulantı-kusma
• Hipotoni	• Gergin fontanel	• Huzursuzluk	• Uyuklama
• Nöbetler	• Kusma	• Uyuklama	• Papil ödemi
• Hızlı baş büyümesi	• Uyuklama	• Gelişim gecikmesi	• Parinaud belirtisi
• Gergin fontanel	• Geniş saçlı deri venleri	• Okulda başarısızlık	• Yürüme bozukluğu
• Ayrık kranial suturler	• Baş kontrolü zayıf	• Papil ödemi	• İdrar kaçırma
• Kusma	• Parinaud belirtisi	• Parinaud belirtisi	• Demans
• Batan güneş gözler	• Batan güneş gözler		
• Batan güneş gözler	• İştahta azalma		

Ultrasonografi özellikle prenatal dönemde ve prematür infantlarda tercih edilir. Yatak başı tetkik olarak yapılabilmesi, radyasyona neden olmaması, sedasyon gerektirmemesi gibi avantajları vardır. İstenilen sıklıkta aralıklarda ve yatak başında uygulanabilmesi en büyük avantajdır.

Bilgisayarlı beyin tomografisi hızlı olması, nadiren sedasyon gerektirmesi ve görüntü kalitesi gibi avantajları nedeni ile en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. Ancak yenidoğan ve infantlarda BBT radyasyona bağlı uzun dönem kaygılar nedeni ile günümüzde kaçınılan bir tetkik haline gelmiştir.

Magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarının ise hidrosefaliye eşlik eden patoloji ve anatomik detayları yüksek bir görüntü kalitesi ile ve değişik planlarda gösterebilmesi gibi avantajları vardır. Pahalı olması, sıklıkla sedasyon gerektirmesi ve uzun dönem sürmesi ise en önemli dezavantajlarıdır.

Tüm bu radyolojik tetkikler sayesinde hidrosefali tipi kolayca tespit edilebilir. Yukarıda bahsedildiği gibi komünike hidrosefalide tüm ventriküller genişlemiştir ve tetra-ventriküler bir hidrosefali görünümü vardır. Non-komünike hidrosefalide ise tikanmanın proksimalinde kalan ventriküller genişlemiştir. Üçüncü ventrikülde olan

bir kitle her iki lateral ventrikülde; 4. ventrikülde yer alan bir kitle ise lateral ve üçüncü ventrikülde genişlemeye neden olur.

Hidrocefali vakalarının radyolojik incelemelerinde sıklıkla karşılaşılan periventriküler ödem transependimal BOS geçişine bağlıdır ve hidrocefalinin karakteristik özelliklerinden biridir.

Hidrocefali tanısında direkt kafa grafileri günümüzde rutin olarak kullanılmamakla birlikte, şant uygulanmış hidrocefali hastalarında şantın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya devam etmektedir.

Hidrocefalinin değerlendirilmesinde transillüminasyon yöntemi tanısal bir test olup tamamen karanlık bir odada kuvvetli bir ışık kaynağıyla yapılmaktadır (21). Bu yöntemde günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Basıncılı hidrocefalinin belirgin radyolojik bulguları şöyle özetlenebilir (17, 18):

- Her iki ventrikülün temporal bölümlerinin genişliği 2 mm fazla olması,
- Sylvian, inter-hemisferik fissürler ve serebral sulkusların silikliği,
- Lateral ventrikülün frontal bölümlerde en geniş olduğu mesafenin (FH), aynı hizada internal tabulalar arası mesafeye (ID) oranı (FH/ID) <%40 ise normal, <%40-50 ise sınırda, >%50 ise hidrocefalidir.
- Lateral ventrikülün frontal horn'ları ve 3.ventrikülün balone olması (Mikimouse görünümü),
- MRG- T2W1'da yüksek, BBT'de düşük periventriküler dansite,
- FH/maksimal bipariyatal mesafe (Evans oranı) >%30 olması,
- MRG'de sagittal kesitte korpus kallosumun yukarı yaylanması.

1.1.8. Hidrocefalinin Tedavisi ve Prognuzu

Hidrocefalinin tedavisi esas olarak cerrahidir. Ventrikülomegali ile gelen hastanın cerrahi tedavisi yada izlenmesi konusunda karar oldukça zordur. Hidrocefali tedavisinde amaç, KİB'nı normal değerlere indirerek kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) krizlerini önlemek, beyin dokusu hacmini artırarak serebral parenkim kalınlığını en az 3.5 cm'ye ulaştırmak ve tedavi komplikasyonlarını en aza indirmektir (7, 14).

İmmün sistemlerinin olgunlaşması ve abdominal absorpsiyon kapasitesinin yeterli hale gelmesi için prematür yada düşük ağırlıklı bebeklerde eğer mümkünse

şant takılmadan önce bir süre beklenilmelidir. Net bir ağırlık olmasada 1750 grama ulaşmış bebeklerin abdominal BOS emiliminin yeterli olduğu kabul edilsede enfeksiyon açısından 2000 gramdan ağır bebeklere şant takılması önerilmektedir. Bekleme süresince eksternal drenaj, rezervuar takılması, günlük tap'ler ve daha uygun olarak da geçici ventrikülo-subgaleal şant takılması gibi tekniklerden yararlanılabılır (4, 14).

Hidrocefaliyi kesin olarak tedavi eden bir ilaç olmamasına rağmen, şant malfonksiyonunda ameliyata kadar geçen sürede zaman kazanmak için bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozolamid (100 mg/kg/gün) ve furasemid (1mg/kg/gün) kullanılabılır.

Hidrocefali tedavisinde kullanılan fizyolojik işlemler arasında transkallosal fistül, subdural boşluklara şant, koroid pleksus çıkarılması, üçüncü ventrikülostomi sayılabilir (18).

Çok farklı etyolojilere bağlı olabileceği için tüm hidrocefali hastalarında ortak bir prognozdan bahsetmek zordur. Prognozu etkileyen en önemli faktörler arasında etyoloji, yaş, hidrocefali derecesi, süresi ve tipi, şant revizyon sayısı, şant enfeksiyonun varlığı sayılabilir. Fetal hidrocefali özellikle kötü seyreden bir gruptur. Yine yenidoğanın İVK'sına bağlı hidrocefalilerde, multilokule ve komplike hidrocefalilerde prognoz kötüdür. Bu gruplarda uzun dönemde mental retardasyon oranı ve epilepsi oranı %50'lere varan oranlara çıkmaktadır. Diğer yandan konjenital akuadakt stenozunda ve tıkaçıcı tip hidrocefalilerde prognoz son derece iyi seyretmektedir. Hidrocefali hastalarında şant fonksiyonu korunduğu ve enfeksiyon önlenildiği ölçüde uzun dönemli başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.

1.2. Ventriküloperitoneal Şant

1.2.1. Ventriküloperitoneal Şantın Tanımı

Beyin omurilik sıvısının ventriküler sistemden peritoneal boşluğa yönlendirmeye yarayan VP şant uygulaması günümüzde en yaygın BOS yönlendirme tekniğidir. Şant uygulamaları hidrocefali tedavisinde etkin bir yöntem olmakla birlikte, kalıcı bir hastalığın geçici tedavisidir. Çoğu şant sistemi silikondan üretilmekte olup, tümü de üç ortak komponente sahiptir:

- Ventriküle yerleştirilen proksimal uç,

- Şant valvi,
- Peritona yerleştirilen distal uç.

Bu komponentlerin standartları üretici firmaya göre değişmektedir. Şant valvi en basit tanımıyla BOS akımının tek yönlü olarak ve yalnızca belirli basınç aralıklarında gerçekleşmesini sağlayan bir mekanik düzendir. Şekil 1’de bir VP şant örneği görülmüştür.



Şekil 1. VP şant örneği.

1.2.2. Ventriküloperitoneal Şantın Tarihçesi

Halen en yaygın kullanılan yöntem olan VP şant uygulaması ilk olarak 1905 yılında Kausch tarafından yapılmıştır (22). Ancak o zaman için yüksek komplikasyon oranları nedeni ile 1949 yılına kadar bu yöntem terkedilmiştir. 1967 yılında Ames, Murtagh ve Lehman’ın bildirimleri ile dikkatler yeniden VP şantlara yöneldi (3, 23). Bir teknisyen olan Holter’in miyelomeningosel sonucu hidrocefali gelişen çocuğu Casey’i tedavi için Nulsen ve Spitz’e götürülür. Holter’e BOS’u kan dolaşımına aktaracak bir sistemden bahsederler. Holter’de yay ve top sistemi ile çalışan bir valv yapar ve bu ilk VA şant olarak Holteri’in oğluna takılır. Malesef bir kaç ay sonra çocuk kaybedilir, ancak bu buluş hidrocefali tedavisinde büyük bir adım olmuştur. Daha sonra Holter ilk slit valvi geliştirmiştir. İlk uygulamalar VA şant şeklinde iken 1970’li yıllarda daha az komplikasyona neden olan VP şantlara geçildi.

Hala günümüzde en yaygın kullanılan şant türü VP şantlardır. Keza, plevral, safra kesesi, ureterler, fallop tüpleri şantın distal ucu için kullanılmışsa da komplikasyon oranlarının fazla ve başarıları yeterli değildi (3, 23).

Hidrocefali tedavisinde ETV yeni bir çığır açmıştır. 20.yüzyıl başlarında Dandy ve Blackfan hidrocefaliyi tedavi etmek için BOS'un üretim yeri olduğu bilinen koroid pleksusu çıkartmak veya yakmak üzere direkt tedavi başlattılar. Çok yüksek mortalitesi ortaya çıkması üzerine Dandy akuadakt stenozunu açmak için posterior ventrikülostomiye başladı. İlk endoskopik uygulama 1904 de Chicago da bir ürolog olan Victor L' espinase bir ureteroskop kullanılarak 2 çocukta koroid pleksusu koterize etti. Dandy'de bundan sonra kendi yaptığı ventriküloskop ile ameliyatlarını sürdürdü. İlk ETV'yi 6 Şubat 1923 de William Jason Mixter bir konjenital hidrocefali olgusunda ureteroskop kullanarak yaptı (3). Ancak bu sıralarda ortaya çıkan şantın başarısı, endoskopiye gerilemiştir. 1970'li yıllardan sonra ETV giderek artan kullanım oranlarıyla, günümüzde şanta alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (3).

1.2.3. Ventriküloperitoneal Şantın Çeşitleri

Şant valvi BOS'nın şant sistemine giriş ve çıkış noktaları arasındaki basınç farkına göre çalışır. Gelişen teknoloji ile günümüzde piyasada yaklaşık 200 civarında değişik şant sistemi bulunmaktadır. Fiyatları 3 dolar ile 2400 dolar arasında değişen bu sistemler içinde hangisini kullanmamızın en iyi olduğuna dair bir formül verme olanağı yoktur. Çeşitli şant tipleri vardır (4):

- Diferensiyel basınç valvleri,
- Flow-regulating valvler,
- Ball-and-spring valvler,
- Eksternal olarak basıncı ayarlanabilen valvler.

Bunlar kendi kendi içlerinde büyüklüklerine göre:

- Yenidoğan ebadı (ultrasmall),
- Küçük,
- Normal olarak,

Konturlarına göre:

- Burr-hole tipi,

- Düz tabanlı,

yada basınç aralıklarına göre:

- Düşük basınçlı,
- Orta basınçlı,
- Yüksek basınçlı olarak gruplanırlar.

Giderek artan sayıda kullanılan diğer bir valv sistemi de programlanabilir valvlerdir. Bu valvlerin açılış basınçları çok düşük seviyeden çok yüksek basınç seviyelerine kadar geniş bir aralıkta isteğe göre yeniden ayarlanabilir. Böylece yenidoğan döneminde takılan bir şant başlangıçta oldukça düşük bir seviyeye ayarlanıp, hastanın yaşı büyüdükçe şant açılış basıncı yaşa uygun yüksekliklere kolayca çıkarılarak daha fizyolojik bir BOS drenajı sağlanabilir. Önemli avantajlarının yanında pahalı olması ve yüksek manyetik ortamlarda (MRG) istenmeden basınç ayarının değişmesi gibi dezavantajları vardır.

Genel olarak şantların üç komponenti vardır: valv, rezervuar ve okluder kısım. Bazı şantlarda ek olarak “anti-sifon device” bulunur. Şant valvleri esas olarak bir rezistan elementi içerirler. Bu rezistan elementi çok basit olabileceği gibi (dar lümenli tüpler yada distalde slit valvler) çok komplike de olabilir (4).

Valvler yüksek ve düşük rezistanlı valvler olarak iki grupta toplanabilir. Yüksek rezistanlı valvler çoğunlukla slit valvlerdir ve iki uç arasında basınç farkı azaldıkça akım da giderek daha fazla azalır. Düşük rezistanlı valvler akıma çok az direnç gösterirler, kapanma basıncına ulaşıldığında ise akım aniden kesilir. Tüm diyafram valvler ve ball-and-spring valvler bu gruba girer.

Şant valvleri belirli basınç aralıklarında çalışmak üzere üretilmektedir(3, 4):

- Düşük basınçlı valvler kabaca 40 mm Hg basınç altında,
- Orta basınçlı şantlar 40-80 mmHg ve
- Yüksek basınçlı valvler ise 80 mmHg basınç düzeyi üzerinde açılarak çalışmaktadır.

Şantın proksimal ya da ventriküler uç komponenti 15-23 cm arasında değişen uzunluklarda üretilmektedir. İç-dış çapları ise 1.0/2.5-1.6/3.2 mm arasında değişir. Tümünde de kateterin en ucundaki 1-1.5 cm’lik kısımda BOS girişini sağlamak için çok sayıda delik mevcuttur (3, 4).

Distal katater sıklıkla abdomene daha az sıklıkla da atriuma ve plevra boşluğuna yerleştirilir. Bu seçenekler içinde VP şant en çok kullanılandır. Peritoneal katater ventriküler katatere benzer ama daha uzundur (60-90 cm). Kimi firmalar katater ucunda slit valv kullanırken, kimi peritoneal katater uçları ise tek açıklığa sahiptir. Atrial katater uçları ise düz ya da incelen bir uca sahip olup, tümü de distalde slit valv ile sonlanırlar (4).

Bugün için bütün şant sistemlerinin hidrosefaliyi tedavi etme konusunda başarılı olduğunu, baş edilemeyen en önemli sorunun en gelişmiş şantlarda bile oluşabilecek aşırı drenaj olgusu olduğunu biliyoruz. İster basınç ayarlı, ister akım ayarlı, isterse de ayarlanabilir özellikte valvlerde bu sorunla karşılaşma olasılığı %2 ile %45 arasında değişmektedir (24).

1.2.4. Ventriküloperitoneal Şantın Endikasyon ve Kontra-endikasyonları

Cerrahi işlem seçimini (ventriküloperitoneal, ventriküloatrial, ventriküloplevral, lumboperitoneal) belirleyen önemli kriter şüphesiz hastanın yaşı ve hidrosefalinin tipidir. VP şantların göreceli olarak uygulaması daha kolay, hangi sebebe dayalı olursa olsun her yaştaki hidrosefali hastası için uygun bir yöntemdir ve komplikasyonlarının düzeltilmesi diğerlerine göre daha kolay, kontrendikasyonları azdır (4).

Endikasyonları ve kontraendikasyonları Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. VP Şant endikasyon ve kontraendikasyonları.

Genel Endikasyonlar	Özel Endikasyonlar	Genel Kontraendikasyonlar	Özel Kontraendikasyonlar
• Progresif hidrosefali	• Konjenital obstrüktif hidrosefali	• Özel girişimle BOS akımının sağlanabileceği obstrüktif hidrosefali	• Aktif ventrikülit
• Önlenebilir nörolojik defisit varlığı	• Akkiz obstrüktif hidrosefali	• Arrest hidrosefali	• Taze ventriküler kanama
• Reversibl nörolojik defisit varlığı	• Semptomatik akkiz hidrosefali.		• Aktif sistemik enfeksiyon
			• Hidransefali

Hidrosefalinin tedavisi cerrahi olmakla birlikte, gerçek hidrosefali tanısı klinik, radyolojik olarak iyi değerlendirildikten sonra cerrahi karar alınmalıdır. Her

ventrikülomegali şant gerektirmemektedir. Hidransefali, hidrosefali ex-vakuo, arrest ve kompanze hidrosefalide şant gereksiz bir işlemdir. 1500 gm.'dan küçük, 36 haftalıktan erken doğmuş bebeklerde enfeksiyon riski çok yüksektir, ayrıca 1800 gm'dan küçük bebeklerde peritoneal kataterin nekrotizan enterokolite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Yenidoğanın İVK'da yoğun eritrosit ve protein şantın tıkanmasına sebep olabilir. Miyelomeningosel olgularında açık nöral tüp defekti nedeni ile enfeksiyon oranı çok yüksektir ve hidrosefalide hızlı ilerleme olmadıkça BOS'un kontamine olmadığından emin oluncaya kadar şant uygulaması geciktirilmelidir. Şantın uygulanacağı alanlarda cilt intakt ve enfeksiyon sebebi olabilecek lezyonlardan uzak olmalıdır.

Hangi tür şantların kullanılmaması gerektiği konusunda birkaç önemli noktayı belirtmek gerekirse (1, 4):

- Düşük yaştaki bebeklerde düşük basınçlı şantlar daha fazla slit ventrikül sendromuna yol açmaktadır,
- Düşük basınçlı şantlar kranyal disproporsiyon, sekonder kraniyosinostoz ve subdural birikimler gibi olaylara daha çok yol açmaktadır,
- Çok geniş ventrikülü olan hastalarda düşük basınçlı şantlar subdural birikime daha çok yol açar,
- Küçük yaştaki hastalarda büyük rezervuar veya şant pompası cilt nekrozu nedenidir,
- Burr-hole tipi şantlar, revizyon esnasında ventriküler kanama, şantın üst ucunun ventrikül içinde kalması gibi olaylara daha çok yol açtığından kullanılmamalıdır,
- İlk şant seçimi olarak ayarlanabilinir valv takılması anlamsızdır,
- Metal komponenti içeren şant sistemleri MR uyumlu olmalıdır.

1.2.5.Ventriküloperitoneal Şantın Uygulanması

A- Ameliyat Öncesi Hazırlık

Hastanın pozisyonu sırt üstü yatar ve şant sağdan takılacak ise yüz tam sola dönük, şant geçiricisinin kıvrımlarda takılmaması için boyun altı destekli ve düz konumda hasta yatırılır.

Ventriküloperitoneal şant takılan hastalarda batına girişde mesane yaralanmasını engellemek için mutlaka foley sonda yerleştirilmelidir. Bütün şant ameliyatlarında en çekinilen komplikasyonlardan birisi şant enfeksiyonudur. Bu nedenle enfeksiyon cerrahi boyunca akıldan çıkarılmamalıdır. Bunun için alınacak önlemler şöyledir (1, 4) :

- Şantlar için ayrı bir ameliyathane, yaşı küçük olan ilk sırada olmalı,
- Bir günde ameliyathanede en fazla 4 şant ameliyatı yapılmalı,
- Ameliyathanedeki kişi sayısı en aza indirgenmeli, giriş-çıkışlar engellenmeli,
- Operasyonlar öncesi gece saçların ve vücudun klorheksidin ile yıkanması,
- İnsizyon öncesi operasyon sahasının betadin sabunla temizlenmesi, mutlaka steril drape kullanılmalı,
- Koruyucu antibiyotik yapılmalı,
- İnsizyonlar betadinli pamuklarla korunmalı,
- Şant paketi kullanılmadan hemen önce açılmalı, şanta mümkün olduğunca dokunulmamalı,
- Şant antibiyotikli (deterjan etkili) serum içinde tutulmalı,
- Deneyimli cerrah, iyi cerrahi teknik, kısa operasyon süresi kurallarına uyulmalıdır.

B- İnsizyonlar

Kraniyal insizyonlar ventriküler kataterin nondomiant hemisferin frontal veya oksipital olarak yerleştirilmesine göre değişir. En sık kullanılan ventriküler ponksiyon noktaları şunlardır:

- Kocher noktası: koronal suturun 1 cm önüne ve orta hattın 2-3 cm lateraline denk gelir.
- Keen noktası: pinna'nın 2.5-3 cm süperioruna ve 2.5-3 cm posterioruna denk gelir.

- Frazier noktas (oksipital nokta): inion'dan 6 cm yukarıda ve orta hattın 4 cm lateralde bir noktadır.
- Dandy noktası: inion'un 3 cm yukarısına ve orta hattın 2 cm lateraline denk gelmektedir.

Batın insizyonu yaklaşık meme hattı hizasında umblikus lateralinde veya göbek ile pubart bağı arasındaki hattın ortasına gelen noktada 2 cm uzunluğunda bir insizyon yeterlidir.

C- Şant Geçiricisi

Şant geçiricisi içinde mandreni ile karın insizyonundan, aşağıdan kranyuma doğru cilt altından geçirilir. Batından kranyuma uzanan şant geçiricisi içinden peritoneal kateter ilerletilir ve şant geçirici tekrar batın cilt altı dokusundan çıkarılır.

D- Ventriküler Geçiş

Ventriküler kataterin ventriküler ponsiyon noktalarından birinden, koroid pleksusun üçüncü ventriküle devam ettiği foramen monro'nun önüne yerleştirilmesi şantın ventriküler obstrüksiyonunu önlemek için gereklidir. Ventriküle gönderilmiş olan kataterden BOS örneği mikrobiyolojik değerlendirme için alınır ve BOS'un basıncına bakılır.

E- Rezervuar ve Valfin Takılması

Ventriküler ve peritoneal katater uçlarının rezervuar-valv kısmı ile bağlantısı sağlanır ve şant sisteminin çalıştığı kontrol edilir.

F- Distal Katater ve Batına Giriş

Künt diseksiyonlarla 2 cm'lik transvers cilt insizyonundan ilerlenerek cilt-altı, adale fasyası, adele katları geçildikten sonra periton geçilerek batın boşluğuna ulaşılır. Lateral ventrikül-ventriküler katater-rezervuar-valv-peritoneal katater dizilimi sağlandıktan sonra BOS akışı peritoneal kataterin uç kısmından gözlenir. Eğer BOS akışı görülmez ise bağlantılar tek tek kontrol edilir. BOS akışı gözlendikten sonra peritoneal kateter batın boşluğuna sub-diafragmatik olarak gönderilir.

1.2.6. Ventriküloperitoneal Şanta Diğer Alternatif Yollar

Periton ve atriuma alternatif olarak plevra kullanılabilir. Ancak plevranın yüksek BOS'nı tolere etmesine karşın absorpsiyon kapasitesi diğer bölgelerden

düşüktür. 8 yaş altında solunum sorunları yaratacağı için kullanma olanağı yoktur. Safra kesesi diğer bir alternatif yol olmakla birlikte yüksek ve ciddi komplikasyonları ancak safranın boşalmasını sağlayan beslenme esnasında dolaşmasının olması gibi sorunlar vardır. Kommünike hidrosefali ve pseüdotümör serebri olgularında kullanılan bir yöntemde lumbo-peritoneal şanttır. Çalışmasının kontrol edilmesi zordur ve invaziv yöntemler gerektirmektedir. Çocuklarda geç dönemde skolyoz nedeni olabilmektedir. Akkiz Chiari malformasyonuna neden olabilmektedir.

1.2.7. Ventriküloperitoneal Şant Komplikasyonları

Şantlar hiç de az olmayan sıklıkta komplikasyonlara neden olan yabancı cisimlerdir. En sık görülen komplikasyonlar şant disfonksiyonu ve enfeksiyondur (25, 26). İlk yıl hastaların %30-40'ında şant disfonksiyonuna rastlanılır. Şant disfonksiyonlarında en sık karşılaşılan nedenler diskonneksiyon, migrasyon ve tıkanmadır (25). Proksimal ya da distal tüp tıkanabileceği gibi pompada da tıkanma olabilir. Proksimal uç ependim, koroid plexus ya da hücresel debris ile tıkanabilir. Distal uç sıklıkla abdominal pseudokistler ve enfeksiyon nedeni ile tıkanır. Ayrıca şant komponentlerinin kopması, kırılması da sistemin diskonneksiyonuna neden olabilir. Bu oran serilere göre değişmekte ve büyük serilerde %2-20 arasında değişen oranlarla karşılanmaktadır.

Enfeksiyonlar çoğunlukla postoperativ dönemde ilk iki ayda gelişir ve en sık nedenleri *Stafilokokus epidermidis* (%40) ve *Stafilokokus aureus*'dur (%20) (25, 26). Enfeksiyonlar menenjit, ventrikülit, peritonit, ampiyem ve sepsis ile sonlanabileceği gibi sessiz ve kronik seyirli de olabilir. Tedavide şant sisteminin çıkarılıp hastaya yeni bir ventriküler katater yerleştirilerek eksternal drenaja alınması ve antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon temizlendikten sonra yeniden şant takılması en etkin yaklaşımdır (26).

Bir diğer komplikasyon ise aşırı drenaja bağlı sorunlardır. Aşırı drenajın en sık bulgusu baş ağrısıdır, ayrıca subdural hematom, pnömocefalus, kranyosinostoz da sık görülür. Bir diğer önemli ve tedavisi güç tablo da slit ventrikül sendromudur. Slit ventrikül sendromu sıklıkla infantil dönemde şantlanan hastalarda 5-6 yaşa geldiğinde gelişir (24, 26). Hastalar kronik baş ağrısı, artmış KİB, papil ödemi, kranyal sinir tutulumu, hipertansiyon, bradikardi ile başvurlar ve radyolojik olarak

çok küçük ventrikülleri vardır. Hayatı tehdit eden tablolara neden olabilen bir süreçtir. Tedavisi güçtür. Mevcut şant valvinin bir üst basınç aralığında bir valv ile değiştirilmesi, dekompresif kranyektomi yada ETV uygulanan tedavilerdir. VP şant cerrahisindeki komplikasyonlar Tablo 4’de gösterilmiştir (26, 27).

Tablo 4. VP Şant komplikasyon oranları (26, 27).

Cerrahi mortalite	% 0.01-0.1
Uzun dönem mortalite	% 1.5-8.3
Belirgin komplikasyonlar:	
Viseral perforasyon, şant enfeksiyonları, slit ventrikül, sekonder kranyosnostoz, izole ventrikül	% 4-50
Belirgin olmayan komplikasyonlar:	
Tıkanma, Kopma, Aseptomatik slit ventrikül	% 4-50
Kendine özgü komplikasyonlar	
Mekanik	% 7-47.5
Abdominal	% 1-16.8
Kranyal	% 1-37
Enfeksiyon	% 1-20
Aşırı drenaj	% 5.2-43
BOS fistülü	% 0.1-5.5
Kanamalar	% 0-30
Epilepsi	% 15-50
Pnömoşefali	<% 1

1.3. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları

1.3.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğü olup, 12 haftalık fetusta 80 mg, yenidoğanda 2 g olup, erişkinlerde yaklaşık 20 g ağırlığındadır. Tiroid bezi, asini veya folikül denilen yapılardan oluşur. Foliküllerin içi kolloid ile doludur. Parafoliküler veya C hücreleri denilen diğer bir hücre tipini de içerir. Bu hücrelerin folikül hücresinin aksine foliküler lümen ile ilişkisi yoktur (28).

İlk gelişen endokrin bez tiroid bezi olup, fertilizasyondan yaklaşık 16-17 gün sonra farinks tabanında, dilin ön ve arka taslakları ağız boşluğu tabanını döşeyen medyan bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar (29). Embriyo ve dil

büyürken tiroid bezi taslağı, gelişen hyoid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı doğru yönelir (30). 7. haftada trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki lokalizasyonuna yerleşir. 8-9. haftalarda isthmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır (30). Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına kadar kaybolur.

Tiroidin köken aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinden küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (31). Embriyogenezisin bozukluğu tiroidin tam veya kısmi yokluğuna yol açar. Gelişmekte olan tiroid dokusunun migrasyonunda oluşacak bir farklılık ektopiye neden olabilir (31). Fetal 10. haftada tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapısı görülmeye başlar.

Lümen formasyonu, follikül hücrelerinin ortasında küçük boşluklar şeklindedir (29). Kolloid, folikül boşluğunda 12. gebelik haftasında görülmeye başlanır. Bu dönemde iyot düzeyi ve tiroid hormon (TH) sentezi gösterilebilir. Tek sıralı olgun folikül hücreleri ile döşeli tiroglobulin içeren kolloidle dolu folikül yapılarından oluşan tiroid glandı morfolojisi 14. haftada gelişmiş olur (30).

1.3.2. Fetal Tiroid Fizyolojisi

Gebeliğin 8. haftasında fetal tiroid bezi aktivitesi başlar. 10. haftada iyot tutulur ve tirozinin iyodinizasyonu bunu takip eder (32). Gestasyonun ortalarında fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın çalışır hale geldiği ve Thyroid-releasing hormone (TRH) salınımının maternal akstan bağımsız olduğu 1970'lerin başında gösterilmiştir. Gebeliğin ortalarında fetal hipotalamusta TRH'nın ölçülebilir düzeyde bulunduğu ve gebeliğin son üç ayında serum TRH düzeyinde belirgin artış olduğu bilinmektedir. Annenin dolaşımındaki TRH plasentadan geçebilmekle birlikte, TRH plasentada sentezlenmektedir. Plasentadan geçen TRH'nın fetüse etkisi çok azdır.

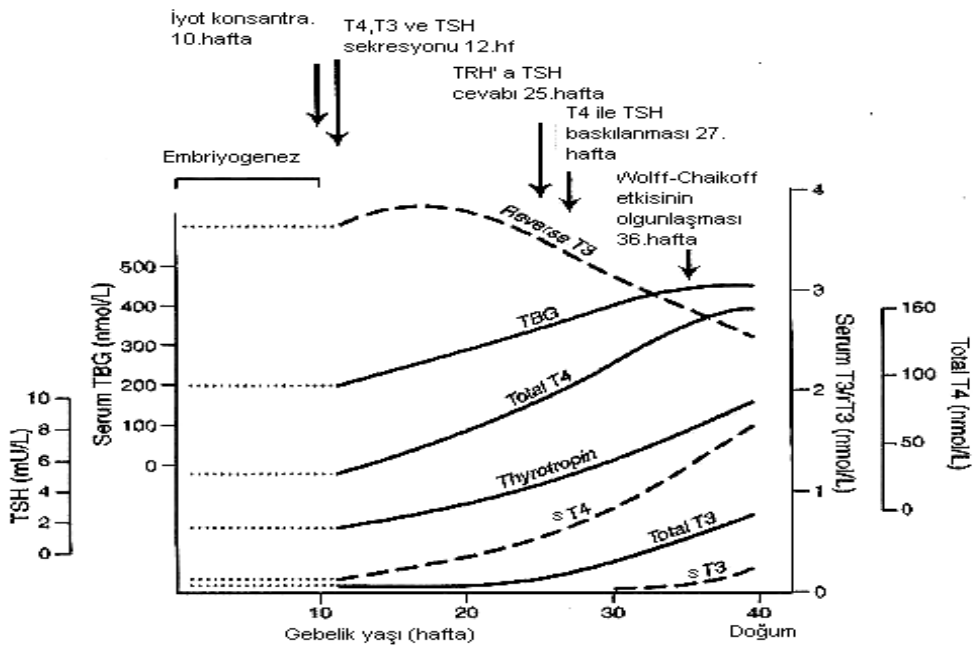
Tiroglobulin (Tg) sentezi 4. haftada, iyot alımı 8-10. haftada, total tiroksin (TT4) ve daha az olmakla birlikte total triiyodotironin (TT3) sentezi ve salınımı 12. gebelik haftasında gerçekleşmeye başlar (33). Gebeliğin 12. haftasında fetüs serumunda Tiroid sekrete edici hormon (TSH) düzeyi 3-4 mIU/L aralığındadır. Anneye 2. veya 3. trimesterde TRH verilince fetüs dolaşımında TSH düzeylerinin artması ve bu durumun gebeliğin 25. haftasında gösterilebilmesi bize hipotalamo-

hipofizer aksın gebeliğin 25. haftasından sonra çalışmaya başladığını gösterir (33). 8. haftada hipotalamik sinir hücreleri, bir tripeptit olan TRH'ı salgılamaya başlar. TSH salınımı 12. haftada görülmeye başlar (29). Hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı gebeliğin 25. haftasından sonra olgunlaşmaya başlar, ancak tam olgunluğa doğum sonrası 3. ayda ulaşır (34). Normal koşullarda plasenta tiroid hormonlarına sınırlı geçirgen özelliktedir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal etkilerden bağımsız çalışır. Fetal hipotiroidi de maternal hormonların fetüse geçişi artar (35). Şekil 2'de Fetal dönemde tiroid fonksiyonlarının gelişimi özetlenmiştir.

1.3.3. Tiroid Hormon Sentez Basamakları

İyot ve TSH tiroid hormon biyosentezini kontrol eden en önemli faktörlerdir (32). İyodun az alımı; tiroid hormonlarında yetersiz sentezine, TSH düzeyinde artışa ve guatrı neden olurken, aşırı miktarda iyot alımı da 'Wolf-Chaikoff' etkisi ile TH sentezinin baskılanmasına yol açar.

Tiroid hormonu sentez ve salınımının hemen her basamağında TSH'nin etkisi olup, TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşerek siklik adenozin trifosfatı (cAMP) uyararak etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, TH biyosentez basamakları aktive olur. Özellikle aktif tiroid hormonu olan TT3'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (28).



Şekil 2. Fetal dönemde tiroid fonksiyonlarının gelişimi (28).

Hormonların sentez basamakları şöyledir:

A- İyodun Tiroid Bezi Tarafından Tutulması ve Oksidasyonu:

İyot, tiroid folikül hücrelerine inorganik iyodid olarak alınır ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşür. Oksidasyonda H₂O₂ enzimi, Tg ve tiroid peroksidaz (TPO) gereklidir. Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. İyodidin tiroide transportundan tiroid folikül hücrelerinin bazal membranında yer alan 'Sodyum/İyodid Symporter' adı verilen bir protein sorumludur. Tiroid içine alınan iyodid çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra hızlı bir şekilde hidrojen peroksidaz enzimi ile okside edilir.

B- Tiroglobulin Sentezi ve Metabolizması:

Tg büyük molekül ağırlıklı, glikoprotein yapıda bir maddedir. Tg'nin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır. Tg sentezi ve salınımı TSH kontrolündedir. Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr gibi tiroid bezinde hipertrofi ile giden tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi yüksektir. Tiroid agenezi olan yenidoğanda Tg ölçülemeyecek kadar düşüktür.

C-Tirozin Moleküllerinin İyodinizasyonu (Organifikasyon):

Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki iyot molekülü tirozin ile birleşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur.

D- İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) Birleşerek İyodotironinleri (TT3 ve TT4) Oluşturması:

Bir MIT ve DIT'nin alanin zincirini birleşirken kaybetmesi sonucunda T₃, iki DIT'nin birleşmesi ile T₄ oluşur. Bu işleme "coupling" denir. Bu işlem TPO enziminin katalizörlüğünde gerçekleşir. Tg üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T₄/T₃ oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oran azalır.

E- MIT/DIT, TT4 ve TT3'ün Tiroglobulinden Ayrılması ve Dolaşıma Verilmesi

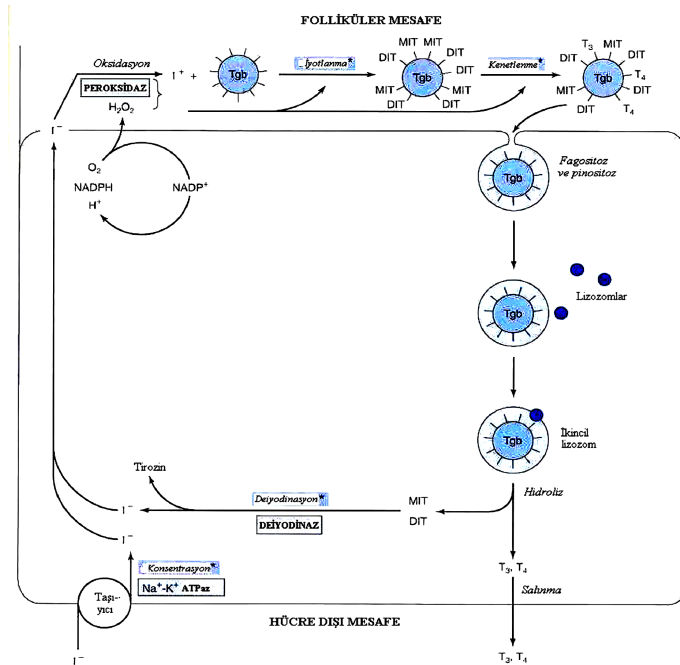
Tiroid hormonu ihtiyacı olunca; kolloid içinden endositoz yoluyla lizozomal enzimler vasıtasıyla MIT/DIT, TT4 ve TT3 dolaşıma verilir. T3; tiroid bezinden direkt olarak salgılandığı gibi periferik dokulardan deiyonidasyonla da oluşabilir.

Deiyonidasyonda 3 enzim görev alır. Tip 1 monodeiyodinaz enzimi: Karaciğer, tiroid, böbrek ve hipofizde bulunur. T4 den T3 oluşumunda en fazla rol alan enzimdir. Tip 2 monodeiyodinaz enzimi; beyin için önemlidir. Beyin, spinal kord, plasenta, kalp, böbrek, tiroid, pankreasta bulunur. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. Tip 3 monodeiyodinaz enzimi: T3 ve T4 ün inaktivasyonunda rol alan ana enzimdir, Fetal yaşamda yüksek oranlarda bulunur, bu yüzden fetüsteki düşük T4 ve T3 den sorumlu tutulmaktadır.

F- MIT ve DIT'lerin Deiyodinasyonu ve İyodun Tiroid İçinde Yeniden Kullanılması

Tip 3 monodeiyodinaz, T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. Tip 3 monodeiyodinaz; inaktif formlar olan T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. Tip 3 monodeiyodinaz enzimi ile MIT ve DIT teki iyot serbestleştirilerek hücre içi serbest iyot havuzuna gönderilir.

Şekil 3'de Tiroid hormon sentez basamakları gösterilmiştir.



Şekil 3. Tiroid hormon sentez basamakları (32).

G- Tiroid Fonsiyonunun Regülasyonu

Tiroid folikül hücresinin fonksiyonu büyük oranda dolaşan TSH ve iyot düzeyleri ile belirlenir (36). TH yapımı ve salınımı ekstratiroidal (TSH) ve intratiroidal (otoregülatuar) mekanizmalarla düzenlenmektedir.

Tiroid sekrete edici hormon; moleküler ağırlığı 28 000 olan bir glikoproteindir ve ön hipofizin tirotrop hücrelerinden salınır. Hipofizden TSH salınımı tiroid hormonu tarafından negatif feedback regülatuar mekanizmalarla düzenlenir.

Tiroid sekrete edici hormon; tiroid bezinden T4 ve T3 sentez ve salınımını arttırır. TSH'ın tiroid üzerine etkisi tiroid bezinde spesifik membran reseptörlerine bağlanmak, adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP yapımını arttırmak yoluyla olmaktadır (37). TSH'ın plazma yarı ömrü 1 saat kadardır.

TSH'ın tiroid bezi üzerine spesifik etkileri şu şekilde sıralanabilir:

- Folikülerde depolanmış olan tiroglobulinin proteolizi artar, tiroid hormonları dolaşan kana salınır,
- İyot pompasının aktivitesi ve iyot yakalama hızı artar,
- Tirozin iyodinizasyonu ve tiroid hormonu oluşturmak üzere birleştirmesi artar,
- Tiroid hücrelerinin büyüklüğü ve sekretuar aktivitesi artar,
- Tiroid hücrelerinin sayısı artar, kuboidal hücreler kolumnar hücrelere değişir, tiroid epiteli folikül içersine ilerler (38).

Tiroid sekrete edici hormon sekresyonu hipotalamusdan hem uyarıcı (TRH), hemde inhibitör etkilerle (somatostatin) kontrol edilir, ayrıca tiroid hormonun hipotalamik-pituiter aks üzerine feedback inhibisyonu ile düzenlenir (37).

Bir tripeptit olan TRH, TSH üzerine major hipotalamik faktördür. TRH'nin büyük kısmı hipotalamusda bulunmaktadır.

Thyroid-releasing hormone; hipotalamik nükleuslardan hipofizyal portal sisteme salınır. TRH salınımı özellikle monoamin nörotransmitterleri ilgilendiren, yüksek merkezlerden gelen bir kompleks faktör dengesi ile düzenlenir. TRH; adenilat siklaz yoluyla anterior hipofizdeki spesifik tirotrop hücre reseptörlerini uyararak etki eder, polipeptit olan TSH'ın sentez ve salınımını uyarır. TSH'ın yapım ve salınımı uyarıcı etkisi yanında, TRH normal hipofiz bezinden prolaktin salınımını

da uyarır. TRH'nun prolaktin salınımını uyarıcı etkisi belirgin olmakla birlikte, major fizyolojik etkisi değildir (37, 38).

Tiroid sekrete edici hormon salınımı somatostatin ve dopamin tarafından inhibe edilir. Norepinefrin ve seratonin de benzer etkiler bulunmaktadır, fakat bunun önemi tam olarak açık değildir. Glukokortikoidler ise TSH salınımını hipotalamik düzeyde inhibe etmektedir (36).

Tiroid sekrete edici hormon; yaklaşık 0.6µu/ml amplitudlerle pulsatil olarak salınır ve sıklıkla yaklaşık olarak 24 saatte 0-13 kadardır. TSH sekresyonu ayrıca sirkadian ritimden etkilenir ve akşam 22.00-gece 02.00 arasında en yüksek değere ulaşır (37).

H- Tiroidin Otoregülasyonu

Tiroid bezi TSH'dan bağımsız olarak iyot alımını ve TH sentezini intratiroidal mekanizmalarla da düzenleme yeteneğine sahiptir. Deney hayvanlarına artan miktarlarda iyodür verildiği zaman, intratiroidal inorganik iyot kritik düzeylere ulaşınca iyotun organifikasyonu inhibe olur. Daha sonrada Wolff-Chaikoff bloğu ile tiriglobulin iyodinasyonu ve TH sentezi azalır (37, 39). İyotun en önemli etkileri tiroid iyot transport mekanizmasının aktivitesini azaltması ve hormon salınımı için gerekli proteolitik mekanizmaları inhibe etmesidir (40). İyot lizozomal aktiviteyi ve Tg endositozunu da inhibe eder ve T3 ve T4 salınımını azaltır (40). İyot konsantrasyon değişikliklerinin etki mekanizması; TSH'nun cAMP stimülasyonu üzerine inhibitör etkisi ile açıklanır (37). Tersine; iyot eksikliğinde TSH'dan bağımsız olarak iyot transport mekanizmaları daha aktif hale gelir ve daha fazla fraksiyonel iyot plazmadan tiroid bezin içine geçer. Bu, radyoaktif iyot alımının artışı ile gösterilir (37).

1.3.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri ve Taşınması

Tiroid hormonu hücresel etkileri hücre çekirdeğindeki özgül nükleer reseptöre bağlanma ile gerçekleşir. TH temel etkisi büyüme ve gelişme üzerinedir. Daha çok infant ve çocuklarda beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkilidirler. Ayrıca oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde de etkileri vardır. TH plazmada taşıyıcı

proteinlere bağlanır. En önemli TT4 taşıyıcı proteini Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) (%70)'dir.

Tiroksin bağlayıcı globülin düzeyleri gebelikte, yenidoğanda, östrojen alımında artar, androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler ve L-asparajinaz ile düşer. Bu değişiklikler TBG'nin karaciğerdeki sentezi üzerinden gerçekleşir. TBG düzeylerinde düşme karaciğerde azalmış yapım ile veya doğumsal nefrotik sendrom gibi idrar kaybı ile de oluşabilir. Diğer taşıyıcı proteinler ise albümin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbümin (%20)'dir. TT3 en çok TBG'ye ve albümine bağlanır. TT4'ün %0,03'ü ve TT3'ün %0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmamış serbest hormonlar şeklindedir.

Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez (28).

1.3.5. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları

Göbek arter kanında TT4 düzeyi 10,8 µg/dl (6,6-15 µg/dl), serbest T4 (ST4) düzeyi 1,7 ng/dl (2-4,5 ng/dl), serbest T3 (ST3) düzeyi 50 ng/dl (14-86 ng/dl) olup, revers T3 (rT3), TT3 düzeyleri yüksek bulunur. Serum TBG düzeyi yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşük değerdedir (28). Matür yenidoğanda doğumu takiben ilk 30 dakikada TSH, 60-70 mIU/L'ye ulaşır.

Hayvan deneylerinde TSH artışının en önemli nedeninin doğum sonrasında çevre ısısının düşük olması olarak gösterilmiştir (28). TSH'nin pik değerine ulaşmasını takiben ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve TSH değeri 20 mIU/L altına iner. TSH değeri 48 saat sonunda stabil bir değer kazanır, 4. günde 1,3-16 mIU/L arasında değişir (41).

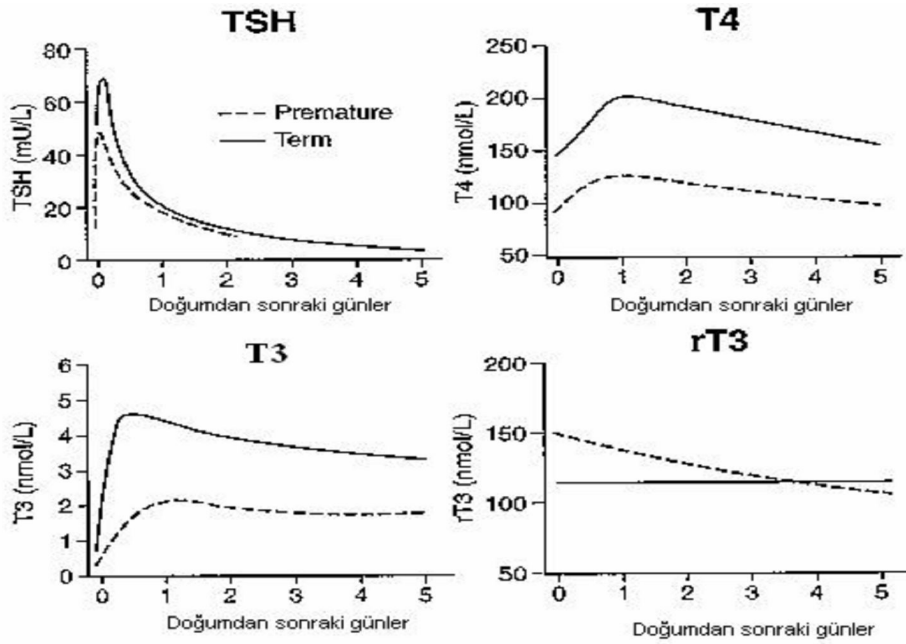
Serum TT4 ve ST4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde yükselme izlenir. Bu artış hipertiroidi sınırlarına kadar çıkabilir. Bundan sonra ilk hafta süresince tedrici azalma görülür. TT4 düzeyi 1-3. günlerde 16,5 µg/dl (11-22 µg/dl), 1-4. haftalarda 12,7 µg/dl (8,2-17,2µg/dl), ST4 düzeyi 1-3. günlerde ortalama 4,2 ng/dl, 1-4. haftalarda 2,0 ng/dl (0,9-2,6 ng/dl)'dir (28).

Serum TT3 düzeyi doğumdan sonra ilk 24 saat içinde göbek arteri değerlerine göre 3-4 kat artar. Bunu izleyen birkaç gün içinde TT3 düzeyinde artış devam eder.

TT3 düzeyindeki bu artışta TSH yüksekliği yanı sıra tiroid dışı dokularda tip-1 monodeiyodinaz (MDI-I) veya tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) etkisi ile TT4'ün TT3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir.

Kahverengi yağ dokusunda tip-2 monodeiyodinazın aktivitesinde artış ile TT3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki TT3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Serum rT3, doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Beşinci güne kadar normal değerlerine ulaşır. Onuncu gün ve sonrasında TT4, TT3 düzeyleri önceki günlere göre daha düşük bulunmasına rağmen halen erişkin değerlerinden daha yüksektir (Şekil 4) (28).

Postnatal adaptasyonda prematüre bebekler ile miadında doğan bebeklerin tiroid fonksiyon testlerinin günler içindeki değişimi farklılık arz etmektedir ve bu durum göz önüne alındığında prematürelere adaptasyonun daha uzun bir dönem boyunca devam edeceği görülecektir (Şekil 4).



Şekil 4. Tiroid hormonlarında doğum sonrası günler içindeki değişimi (28).

Tablo 5'de tiroid fonksiyonlarının ileri yaşa göre değişimi gösterilmiştir.

Tablo 5. Yaşa göre tiroid fonksiyon testlerinin normal labaratuvar değerleri (39).

Yaş	T4 (µg/dl)	T3 (ng/dl)	rT3(ng/dl)	TBG (mg/dl)	TSH (µIU/ml)
Kord kanı	10.8 (6.6-17.5)	50 (14-86)	224 (100-501)	2.7 (0,7-4.7)	9.0 (2.5-17.4)
1-3 gün	16.5 (11-21.5)	176 (100-380)	-	-	8.0 (2.5-13.3)
1-4 hafta	12.9 (8.2-16.6)	175 (99-310)	90 (26-290)	2.5 (0,5-4,5)	4.0 (0.6-10)
1-5 yaş	11.2 (7.2-15.6)	150 (102-264)	40 (11-129)	2.6 (1,6-3,6)	2.1 (0.6-6.3)
6-10yaş	10.5 (7.3-15.0)	168 (105-269)	33 (15-71)	2.1 (1,3-2,8)	2.0 (0.6-6.3)
11-15 yaş	9.3 (6.4-13.3)	150 (94-241)	36 (17-79)	2.0 (1,4-2,6)	1.9 (0.6-6.3)
16-20 yaş	8.1 (5.6-11.7)	133 (83-21.3)	4.1(19-88)	2.0 (1,4-2,6)	1.8 (0.2-7.6)

1.4. Konjenital Hipotiroidi

1.4.1. Konjenital Hipotiroidin Tanımı

Konjenital hipotiroidi (KH), doğumda tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan bir hastalıktır. Bu genellikle ya tiroid bezinin gelişimindeki (disgenezi) ya da tiroid hormon biyosentezindeki (dishormonogenezis) probleminden kaynaklanmaktadır. Buna Primer Hipotiroidi denir. Sekonder veya Santral Hipotiroidi, doğumda TSH eksikliği ile karakterizedir. Konjenital TSH Eksikliği çok nadiren izole bir problem olarak, TSH β subunit gende mutasyon sonucu ortaya çıkar. Daha çok KH olarak diğer hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte görülür. Periferal hipotiroidi ayrı bir kategoridir ve TH transportu, metabolizmasında veya davranışındaki bozukluk sonucu oluşur.

Konjenital hipotiroidi kalıcı ve geçici olarak sınıflandırılır. Kalıcı KH tiroid hormonunun kalıcı eksikliği ile karakterize olup ömür boyu tedavi gerektirir. Geçici KH ise tiroid hormonunun geçici eksikliği olup doğumda tespit edilir. Ancak tiroid hormon sentezi zaman içerisinde gözlenir. Bu durum hayatın ilk birkaç ayı veya yılında düzelir. Kalıcı KH ise “Kalıcı Primer Hipotiroidi” ve “Sekonder Hipotiroidi (Santral)” olarak sınıflandırılır; ayrıca “Geçici Primer Hipotiroidi” de bildirilmiştir. KH'nin altında yatan etiyoloji hipotiroidinin “kalıcı veya geçici” ve “primer, sekonder veya periferal” olduğunu belirler.

1.4.2 Konjenital Hipotiroidinin Epidemiyolojisi

Yenidoğan tarama programlarından önce, hastalığın klinik bulgularına bağlı olarak tanı konulan vakalara göre KH insidansı 1:7.000-10.000 olduğu (42, 43), ancak geliştirilen yenidoğan tarama programları ile son zamanlarda insidansı 1:3.000-4.000 olarak yayınlamıştır (44, 45). Bununla birlikte bölgesel ve ulusal çalışmalar farklı coğrafik bölgelerde görülme sıklığında farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Fransa'da yenidoğan tarama programının 20. yılının sonunda kalıcı KH insidansı 1:10.000 (46), Kıbrıs Rum Kesimi'nde ise 11 yıl sonrası 1:800 diye rapor edilmiştir (47). Son zamanlarda yayınlanan raporlardan birinde ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans 1987 yılında yaklaşık 1:4.000 iken, 2002 yılında 1:2300 civarında açıklanmıştır (48). Ayrıca, farklı ırk ve etnik kökenlilerde de insidans farklılıkları gözlenmektedir (49, 50). KH görülme sıklığı hemen hemen tüm tarama programlarında kızlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (51, 52). Tekil gebeliklere göre ikiz gebeliklerde insidans artmaktadır. Hatta çoklu gebeliklerde bu oran daha da artış göstermektedir (53, 54). Yaşlı annelerin (39 yaş üstü) bebeklerinde, genç annelerin (20 yaş altı) bebekleri ile kıyaslandığında insidans daha yüksek bulunmuştur.

1.4.3. Konjenital Hipotiroidinin Kliniği

Konjenital hipotiroidinin klinik görünümleri sıklıkla belirgin değildir. Birçok yenidoğanın doğumda normal dış görünümüne sahiptir ve KH tanısı konulması mümkün değildir (55). Bunun nedeni plasentadan geçen anneye ait tiroid hormonudur. Kord kanında tiroksin yaklaşık maternal konsantrasyonunun üçte biri kadar bulunur (56, 57). Bunun özellikle fetusun beyin gelişimine koruyucu etkisi bulunmaktadır (58)

Konjenital hipotiroidide klinik semptomların yavaş oluşumu ve erken tedaviye başlandığı takdirde dramatik bir iyileşme şansı olması, bu hastalık için tüm dünyada yenidoğan tarama programlarının yaygınlaştırılmasına önemli bir neden oluşturmaktadır. Ancak klinisyenlerin de KH yönünden değerlendirmeleri iyi yapmaları ve hastalık için şüphelenmeleri de büyük önem taşımaktadır.

1.4.4. Konjenital Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları

Konjenital hipotiroidi semptomları genelde başlangıçta yoktur. Ancak anne ve gebelik öyküsü bazı ipuçlarını verebilir. Yüzde 20 vakada gebelik 42 hafta sonrasına kadar uzamıştır (59). Annede otoimmün tiroid hastalığı veya diyetle iyod eksikliği de diğer bir ipucu olabilir. Bebek genelde sessizdir ve gece boyu uyur. Bebek de ayrıca kısık kalın sesli ağlama, kabızlık gözlenir. Yenidoğan sarılığı bu bebeklerde genelde üç haftadan uzun sürer.

En sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme zorluğu ve kabızlıktır. Bebek doğum kilosu 1/3'ünde %90 persentilin üzerinde bulunur (59). Muayenede en sık gözlenen bulgular umbilikal herni (göbek fitiği), makroglossi (büyük dil) ve mermer görünümüne sahip deridir (cutis marmoratus). Tiroid hormonu ayrıca kemik oluşumu için de çok önemlidir. Bu posterior fontanelin 5 mm'den daha geniş olmasına sebeptir.

Pendred Sendromu'nda sağırılık ve palpe edilebilen guatr görülür. Klasik bulgular 6 haftalıktan sonra ortaya çıkar. Hipotiroid bebeklerin tipik görünüşü sarılık, şişkin bir surat ve geniş arka fontanelle karakterizedir. Burun kökü basık dar alın, gözlerde psödohipertelorizm, periorbital ödem, kuru cilt, rölatif seyrek saçlar, kalın dudaklar ve makroglossi (büyük dil) ile karakterize tipik yüz görülür. Makroglossiye bağlı olarak ağız hafif açıktır. Bradikardi ve göbek fitiği olabilir. Cilt kuru, soğuk ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak benek benek (mermer görünümü) görülebilir (59).

1.4.5. Konjenital Hipotiroidide Konjenital Malformasyonlar

Konjenital hipotiroidi de konjenital malformasyonlarda sık görülür. Daha çok kardiyak malformasyon ile karşılaşmaktadır. Ek olarak; dik saç, yarı dudak, nörolojik bozukluklar ve genitoüriner malformasyonlar da görülmektedir (60). Ayrıca, Down Sendromlu bebeklerde KH görülme sıklığı yüksektir (61).

Gen mutasyonlarına bağlı KH nadiren görülmektedir. En iyi bilineni Pendred Sendromu'dur. Bu hastalarda sensorinöral sağırılık, hipotiroidi ve guatr gözlenir. Bu sendromda hem tiroid hemde iç kulak dokularında bulunan klor-iyod transmembran taşıyıcısı olan "pendrin"de defekt söz konusudur. Hastaların yaklaşık yarısında hipotiroidi de saptanır (62).

Tiroid Transkripsiyon Faktör-2'deki mutasyonun neden olduğu Bamforth-Lazarus Sendromu'nun bulguları ise tiroid disgenezi, koanal atrezi, yarı damak ve dik saçtır.

Konjenital hipotiroidi'nin eşlik ettiği bir diğer sendrom ise Kocher-Debre-Semelaigne Sendromudur (63). Hipotiroidi'ye bağlı myopati; proksimal kas güçsüzlüğü, halsizlik, derin tendon reflekslerinde azalma, myalji, myoödem ve kramplarla karakterizedir. Nadiren myopatiye kas hipertrofisi eşlik edebilir; özellikle ekstremitelerde daha belirgin, jeneralize kas hipertrofisi çocuğa “herkül” görüntüsü verir. Tiroid myopatisi replasman tedavisi ile tamamen iyileşir.

1.4.6. Konjenital Hipotiroidinin Etyolojisi

Tüm dünyada genel olarak KH'nin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Bu durum yeterli iyot profleksisi ile önlenmektedir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise KH'nin en sık nedeni “tiroid disgenezi”sidir.

Kalıcı KH primer veya sekonder (santral) sebepli olabilir. Tiroid bezi gelişiminde bozukluk, tiroid hormon üretiminde eksiklik ve TSH bağlama veya transdüksiyonunda bozukluğa bağlı hipotiroidizm primer nedenler içindedir. Tiroid hormon transportu ve metabolizmasında bozukluk veya tiroid hormonuna direnç sonucu periferik hipotiroidizm gözlenir. Sekonder veya santral sebepler içinde ise TRH oluşumunda veya bağlanmasında ve TSH üretiminde bozukluk yer almaktadır.

Geçici Hipotiroidi ise anneye ve bebeğe bağlı faktörler sonucu gözlenebilir. Anneye ait faktörler; antitiroid ilaç tedavisi, transplasental tirootropin reseptörü bloke eden antikolar ve “iyot eksikliği veya fazlalığına” maruziyet. Bebeğe ait faktörler arasında ise neonatal iyoteksikliği veya fazlalığı, konjenital karaciğer hemenjiomu ve “DUOX ve DUOXA2” genlerinde mutasyon bulunmaktadır.

Kalıcı konjenital hipotiroidi, iyot eksikliği olmayan ülkelerde KH'nin en sık nedeni (yaklaşık %85) tiroid disgenezisi olup tiroid bezinin embriyonal gelişimi sırasındaki aksama sonucu gözlenir (63). Geri kalan %10-15 vakada ise dishormonogenez adı verilen yenidoğanda tiroid hormon biyosentezinde bozuklukla karşılaşılır (63). Tiroid hormonunun perifere transportunda, metabolizması veya etkisinde bozukluk vardır (64).

Tiroid Disgenezi; Trioid disgenezi 3 şekildedir: ektopi, agenezi ve hipoplazi. Tiroid disgenezisinin üçte ikisini tiroid bezinin ektopisi oluşturur ve kızlarda 2 kat daha fazla görülür. Agenezi ise tiroid dokusunun yokluğudur. Tiroid disgenezi genellikle sporadiktir. Fakat son çalışmalar genetik bir durumun söz konusu olabileceği yönündedir. Vakaların çok küçük bir kısmında bazı genlerin tiroid disgenezisinde rolü olduğu bulunmuştur (65). Bu genler PAX8, TTF-2, NKX2.1 ve NKX2.5'dir (66, 67). Tiroid disgenezisinde, khonal atrezi, yarık damak ve dikensi saçlar tipiktir. NKX2.1'de (TTF-1 diye de bilinir) mutasyonda ise KH, respiratuvar sıkıntı, benign korea ve ataksi tarif edilmektedir. (67, 68).

Tiroid sekrete edici hormon direnci; TSH direncinin birçok nedeni vardır. Tiroid bezinde hipoplazisine sebep olan TSH reseptör genindeki mutasyon en sık gözlenen nedendir (69). TSH direncinin bir diğer formu dominant geçişlidir ve kromozom 15'in uzun kolu ile ilişkilidir (70) Psödohipoparatiroidizm Tip 1a'da ise TSH iletiminde bozukluk söz konusudur (71).

Tiroid Dishormonogenezi; kalıcı KH %10-15 nedenidir. TH biyosentez ve salınımının tüm basamaklarında gözlenebilen kalıtsal bozukluklardır. Ancak yenidoğan taramasında tespit edilen bebeklerde bu klinik bulgu çok nadirdir. Dishormonogenez, çoğunlukla tiroid peroksidaz aktivitesindeki bozukluğa bağlıdır.

Sekonder veya Santral Hipotiroidi; Konjenital Sekonder veya Santral Hipotiroidi genellikle TSH üretiminde bozukluk sonucu görülür. Sıklıkla KH neden olan hastalıkların bir parçası olarak ortaya çıkar. KH, sıklıkla, septo-optik displazi veya yarık dudak/damak gibi orta hat defekleri ile beraber görülür veya daha büyük bir genetik sendrom içinde yer alabilirler. Hipofiz bezi gelişimini düzenleyici genlerdeki (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 VE PROP1) mutasyonlar sonucu ailevi hipopituitarizm gelişebilir. TSH eksikliği yanında büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon ve antidüretik hormon yetmezliğide vardır. Santral hipotiroidiye nadiren spesifik gen defekti neden olur.

Geçici KH sebepleri şu şekilde sıralanabilir;

- İyot Eksikliği,
- Anneden Antitiroid Antikorların Transferi,
- Fetus'un Antitiroid İlaçlara Maruz Kalması,
- Annenin İyoda Maruz Kalması,

- Yenidoğan'ın İyoda Maruz Kalması,
- Karaciğer Hemanjiomu,
- DUOX2 (THOX2) ve DUOXA2 genlerindeki mutasyonlar sonucu geçici konjenital hipotiroidi görülebilir.

1.4.7. Konjenital Hipotiroidin Tanısı

Hipotiroidi düşünölen bebeklerde ilk basamak olarak tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH, Tiroglobulin) ve kemik maturasyonu değerlendirilir. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken bebeğin matür, prematür olması ve postnatal yaşı dikkate alınmalıdır.

T3 (Total, serbest), T4 (Total, serbest) düşük, TSH yüksekse primer hipotiroidizm düşünölmür. T3, T4 düşöklüğu ile birlikte TSH düşükse santral hipotiroidi düşünölmelidir. Hipotalamik, hipofizer ayırımı için TRH testi yapılabilir (72).

Tiroglobulin değeri agenezide oldukça düşük, ektopide normalden yüksek, iyot eksikliği ve dishormonogenezisde oldukça yüksek bulunur. Prolaktin değeri TSH ile paralel şekilde artabilir.

Kemik matürasyonu için diz grafisi çekilir, femur alt ve tibial üst çekirdeklerin boyutu değerlendirilir ve epifiz gelişim bozukluğu (epifizer disgenez) araştırılır.

Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde önemli bir basamaktır. USG ile tiroid volümü, agenez, hipoplazi, hemiagenez ve ektopi belirlenir.

Tiroid bezi sintigrafisi 123 I-Na veya 99m Tc Na perteknetatla yapılabilir. Sintigrafi ile agenez, guatr, ektopi ve hemiagenez saptanır. Bir bebekte sintigrafi ile bez görüntüsü alınmıyor ancak USG ile saptanabiliyorsa, tanı olarak iyot yakalama defekti veya anneden geçen inhibitör antikorların varlığı akla getirilmelidir.

Elektrokardiyografide düşük voltaj, QT uzaması, bozuk T dalgası elde edilebilir. Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi, hiponatremi, kreatinin yüksekliği görülebilir. Santral hipotiroidi ve tiroid hormon direncinde metabolik parametreler olarak kolesterol, alkalin fosfataz, SHBG (sex-hormone binding globuline), ferritin ve kreatin kinaz bakılabilir.

Konjenital hipotiroidi eşlik eden, gözlenebilen veya bilinmeyen malformasyonlar için özel araştırmalar yapılabilir. Bunlar arasında en çok bilinen 22q 11 delesyonunun oluşturduğu spektrumdur. Bu spektrum içinde asimetrik ağlama yüzü, Di George bulguları, hipoparatiroidi ve konjenital kalp hastalıkları yer almaktadır. Ayrıca TSH cevapsızlığında psödohipoparatiroidi birlikte bulunabilmektedir.

Konjenital hipotiroidi tarama programları: TSH, T4 ve TSH ve T4 taraması ile uygulanır. 1970 yılından itibaren konjenital hipotiroidi için ilk tarama programı dünyaya tanıtıldı. Tarama testleri doğum sonrası yapılır. Toplanmış filtre sayfa kan örnekleri kullanılır. Bu örneklerdeki T4'ün düşüklüğü ve veya TSH'nın artmış düzeyi tanı koydurucudur. Tarama testlerinin sensitivitesi % 90-100 arasında değişir.

A- Konjenital Hipotiroidi Tarama Metodları

Yenidoğan taramalarında KH tanısı koymak için yapılan tarama testlerinde iki metod söz konusudur. Son zamanlarda primer TSH ve ek olarak T4 ölçümü kombine yapan programlarda güvenilirliklerinin yüksek olması nedeni ile artmaktadır (73).

TSH ile tarama, gerekirse T4 ölçümü: Avrupa, Japonya, Kanada, Meksika, ABD ve ülkemizde bu metod uygulanmaktadır. Ülkemizde “microplate elisa” yöntemi ile fitler kağıdına alınan kan örneklerinde TSH ölçülür. Çıkan sonuca göre topuk kanı tekrarı istenir yada serumda T4 ve TSH ölçümü yapılır. Primer KH için, TSH tarama metodunun sensitivitesinin %97.5, spesifitesinin %99 olduğu bildirilmektedir (74) .

T4 ile tarama, gerekirse TSH ölçümü: Bu methodda filtre kağıdına alınan topuk kanı örneğinde taramada “T4 düşük” bulununca TSH bakılması söz konusudur. T4 bakılması sonucunda primer hipotiroidi ve aynı zamanda TSH bakılacağı için santral hipotiroidi tespiti de yapılabilecektir. Ayrıca TBG eksikliği de tespit edilebilecek ve potansiyel olarak hipertiroidi saptanabilecektir.

TSH ve T4'ü ölçümü: Hem TSH hem de T4'ü aynı anda ölçen uygulama tarama için ideal bir yaklaşım oluşturur.

Pratikte tüm yenidoğanlara T4 ve TSH ölçümleri uygulanana kadar, klinisyenler her bir KH tarama yönteminin sınırlılıkları konusunda farkında olmalılardır.

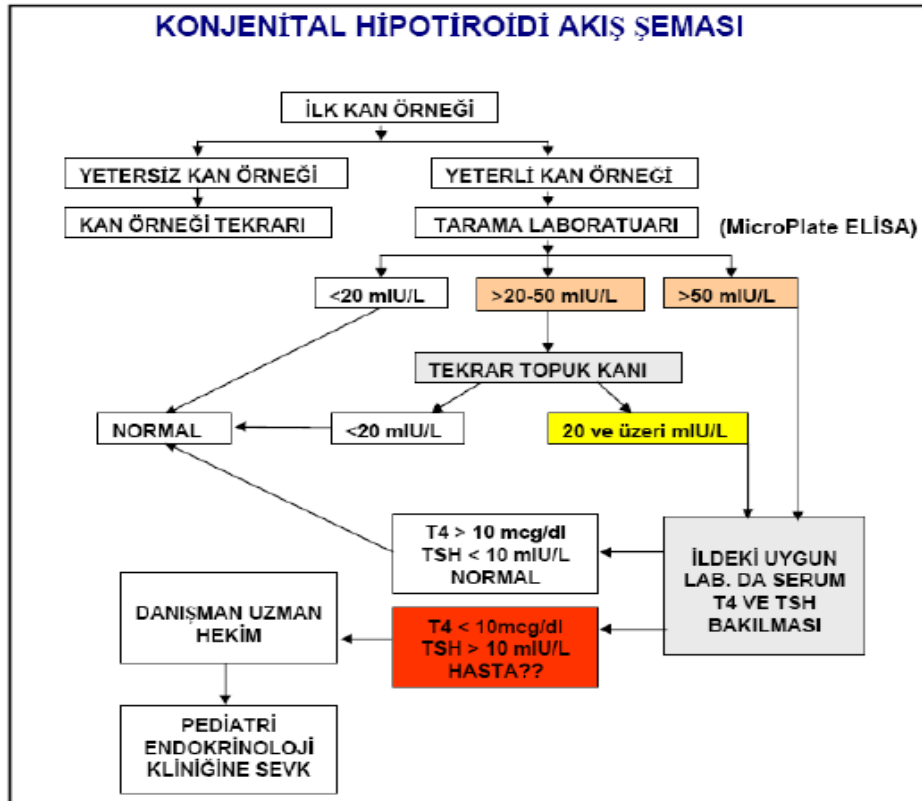
B- Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Şekil 2’de yer alan Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması, Sağlık Bakanlığı tarafından kurulan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Bilim Komisyonu tarafından oluşturulmuştur. Akış Şeması’nda görülen KH için belirlenen kesme noktası (cut-off) değerleri tarama laboratuvarı tarafından uygulanan test tekrar değerlendirilerek değerler “<15 mIU/L”, “15-50 mIU/L” ve >50 mIU/L olarak uygulamaya konulmuştur.

Tarama sonuçlarının T4 ve TSH değerlerine göre değerlendirilmesi Şekil 5’de gösterilmiştir.

1. Düşük T4, Yüksek TSH Değerleri

T4 düşük ve TSH >50 mIU/L’den fazla ise primer hipotiroidi tanısı konulur. Tarama TSH konsantrasyonları hafif yükselmiş ancak 20- 50mIU/L olan vakalarda ikinci bir yenidoğan taraması için başka bir filtre kağıdına örnek alınmalıdır. Türkiye’deki tarama programında ise bu 15-50mIU/L arası olarak uygulanmaktadır. Çoğu bebeğin değerlendirildiği dönem olan postnatal 2-6 haftalar arasındaki serum TSH referans değeri 1.7-9.1 mIU/L’dir (75).



Şekil 5. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması.

2. Normal T4, Yüksek TSH Değerleri

Etiyoloji heterojen olup, geçici veya kalıcı tiroid anormalliklerinden veya hipotalamik-hipofizer aksın maturasyonundaki gecikmelerden kaynaklanabilir.

Reseptörünün (TSH-R) inaktive edici mutasyonları yenidoğan döneminde kompanse, subklinik primer hipotiroidiye neden olur (75). Böyle durumlarda tedavinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak hipotalamo-hipofizer aks, T4 düşüklüğüne vücudun diğer bölgelerinden daha hassastır. Bu nedenle birçok hekim 2 haftadan sonra serum TSH düzeyinin 10 mIU/L'den fazla olmasını anormal olarak değerlendirmektedir. Ege tedavi başlanmamış ise 2 ve 4 haftalarda yapılan ölçümlerde bu yüksekliğin devam etmesi durumunda tedavi başlanmalıdır.

3. Düşük T4, Normal TSH Değerleri

Yenidoğanların %3-5'inde gözlenir. Bu durum hipotalamik-hipofizer immatüriteden kaynaklanabilir. Prematüre yenidoğanlarda daha sık gözlenir. Bu hastaların nasıl yönetileceği konusunda uzlaşma mevcut değildir.

4. Düşük T4, Gecikmiş TSH artışı

Bu tablo özellikle düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ciddi derecede hasta olan preterm ve term yenidoğanlarda görülür. Bu tabloya yol açan nedenin hipofiz-tiroid ekseninde geri bildirim mekanizmasının bozulması veya geçici hipotiroidi yapan aşırı iyoda maruziyet olabileceği düşünülmektedir. Eğer TSH yüksekliği 6. haftada hala yüksek seyrediyorsa tiroid hormon replasmanı başlanmalı ve 3 yaşından sonra tekrar değerlendirilmelidir.

5. Geçici TSH yüksekliği

İntrauterin dönemde annenin kullandığı antitiroid ilaçlara maruz kalma, maternal tiroid reseptör antikoru varlığı, heterozigot tiroid oksidaz 2 eksikliği, TSH-R germline mutasyonu, endemik iyot eksikliği ve prenatal veya postnatal aşırı miktarda iyoda maruz kalma sonucu görülebilir. Annenin otoimmün tiroid hastalığı varlığında veya önceki çocukların geçici hipotiroidi öyküsü varlığında bu olasılık hatıra gelmelidir.

6. Düşük T4 ve Yüksek TSH

Aksi kanıtlanıncaya kadar konjenital hipotiroidi olarak kabul edilir. Tiroglobülin düzeyinin yüksek olması dishormonogenez olasılığını düşündürür. Ektopi varlığında kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konur ve tedavi başlanır.

1.4.8. Konjenital Hipotiroidinin Tedavisi

Konjenital hipotiroidili tüm yenidoğanlar mümkün olan en kısa zamanda tiroid hormon (levotiroksin) tedavisi ile ötiroid hale getirilmelidir (39, 76).

Kognitif bulguların düzeyi, özellikle de ağır KH vakalarında, doğumdan sonra yeterli ve zamanında tedaviye başlanması ile ilişkilidir. Tedaviye doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde başlanırsa, bebekte zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azalır.

Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan bebeklerde KH'ye ait şüphe varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından izlenmelidir.

Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra T4 ve bir ay sonra da TSH normale döner. Tedavinin başlanmasından 2-4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Beyin parenkiminin diffüz hasarı ile seyreden yenidoğan dönemi hidrosefalisi hem hasta açısından, hem de aile ve sosyal çevre açısından birçok sorunlara neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde sıkça kullanılan VP şant, beyinde fazla oranda toplanmış BOS'nı karın içine yönlendirerek, kafa içi basıncını ve dolayısıyla bu basıncın beyindeki zararlı etkilerini azaltmaktadır. Hidrosefaliye bağlı olarak artmış KİB'in tiroid fonksiyonları üzerine olan etkileri ve sonrasında uygulanan VP şantın, bu fonksiyonlar üzerine yaşamın ilk 3 ayında nasıl etkilediği ile ilgili herhangi bir literatür çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmayla, yaşamın ilk 3 ayında TH takibi yapılan hidrosefalik hastaların VP şant öncesi ve sonrası hormon değerlerinin, TH değerleri normal olan hastalarla kontrollü değerlendirmesi yapılmıştır. Bu sayede beyin gelişimi için oldukça gerekli olan TH tedavisinin erken dönemde başlanmasına bu çalışmanın katkı sağlayabileceğini düşündük.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gruplar

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki tüm tetkik ve girişimler hasta yakınlarından onay belgesi alındıktan sonra yapılmıştır.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroşirurji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde hidrosefali tanısıyla VP şant ameliyatı yapılan 25 çocuk hasta ile konjenital hipotiroidisi olmayan, herhangi bir medikal tedavi başlanmamış ve tiroid fonksiyonları sınırdan olan 20 kontrol grubu hastadan oluşturulmuştur.

25 hidrosefali hasta F.Ü Nöroşirurji kliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği veya dış merkezlerce çekilen BBT veya MR görüntüleme hidrosefali semptom ve bulgularına göre hidrosefali tanısı aldı. Bu hastalara doğumlarından 10 gün içerisinde F.Ü. Nöroşirurji kliniğinde VP şant takılması ameliyatı yapılmıştır. Yine bu hastalardan doğumlarının 7. (ameliyat öncesi), 30. (ameliyat sonrası) ve 90. (ameliyat sonrası) günlerinde TSH, serbest T4 ve serbest T3'ün değerlendirilmesi için 0.5-1 ml venöz kan elde edildi ve değerlendirme için kemiluminesans yöntemiyle Siemens IMMULITE 2000 cihazında (Flanders, NJ, 07836 USA) hastanemiz Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

20 kontrol grubu ise F.Ü Çocuk Endokrinoloji Kliniği tarafından klinik ve laboratuvar olarak KH ön tanısı ile takip edilen ancak herhangi bir medikal tedavi başlanmamış 20 hastadan oluşmakta idi. Bunların TSH, serbest T4, serbest T3 değerlendirmesi aynı şekilde doğumdan sonraki 7., 30. ve 90. günlerde F.Ü Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hastalarda TSH düzeyinin yükselmediği, 20 mIU/ml altında ve sonrasında 10 mIU/ml'nin altında yada serbest T4 düzeyi normal sınırlar içinde idi. Hem kontrol hem de çalışma grubu TH düzeylerini değiştirecek kortikosteroid, aspirin, phintion, beta-bloker, dopamin gibi ilaçlar almıyorlardı ve tiroid hormon düzeyleri için kan örneği alınmadan önce iyotlu kontrast ajan kullanılmamıştır.

2.2. Biyokimyasal Analiz

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlar hemen Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında bekletilmeden çalışılmıştır.

Ölçüm sandviç prensibinin kullanıldığı ECLIA (elektrokemiluminesans immunoassay) prensibi ile yapıldı. Temel prensip, yüzeyinde antijen antikor reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturmasıdır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında (rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir. İlk olarak numunedeki antijen, biotinlenmiş poliklonal spesifik antikor ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal spesifik antikoru ile bir sandviç kompleksi oluşturur. Daha sonra oluşan sandviç kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotinstreptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemiluminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyon tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır. Sonuçlar alete özgü iki nokta kalibrasyonu ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu ile belirlenen master eğrisi ile elde edilir.

Elde edilen serum TSH, "µIU", serbest T4 "ng/dl", ve serbest T3 "pg/ml" cinsinden değerlendirildi. 7., 30. ve 90. günlerdeki hormon değerleri ise sırasıyla TSH-7. gün, TSH-30. gün, TSH-90. gün, ST4-7. gün, ST4-30. gün, ST4-90. gün, ST3-7. gün, ST3-30. gün, ST3-90. gün olarak belirtilmiştir.

2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17. 0 programı kullanıldı. Parametrik veriler için t-testi, yüzdeler için χ^2 testi, sonuçlar arasında ilişkileri ortaya koymak için korelasyon ve varyans analizleri kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bu çalışma yenidoğan döneminde hidrosefalisi nedeni ile VP şant takılan 25 hasta ile 20 kontrol hastasından oluşmuştur. İki grup halinde değerlendirilen hastaların yaşamlarının 7., 30. ve 90.'nın günlerindeki TSH, ST4 ve ST3 değerleri değerlendirilmiştir. Tablo 6 ve Tablo 7'de bu hastaların değerleri gösterilmiştir

Tablo 6. 25 VP Şant Takılan Hastanın 7. (ameliyat öncesi), 30. (ameliyat sonrası) ve 90. (ameliyat sonrası) günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerleri.

Sıra	TSH- 7.GÜN (μ IU)	TSH- 30.GÜN (μ IU)	TSH- 90.GÜN (μ IU)	ST4- 7.GÜN (ng/dl)	ST4- 30.GÜN (ng/dl)	ST4- 90.GÜN (ng/dl)	ST3- 7.GÜN (pg/ml)	ST3- 30.GÜN (pg/ml)	ST3- 90.GÜN (pg/ml)
1	9.22	2.44	2.23	1.56	1.27	1.12	4.48	4.92	4.09
2	3.02	3.53	2.84	1.05	1.41	1.15	5.41	5.37	4.09
3	5.67	2.24	4.6	1.36	1.7	0.984	4.05	4.70	5.8
4	21.2	1.34	0.437	1.56	1.6	1.2	4.98	7.87	5.92
5	9.77	4.33	4.7	1.32	0.658	1.2	4.13	5.39	4.94
6	4.79	3.51	2.89	1.13	1.19	1.11	3.7	3.72	3.67
7	2.76	0.786	1.19	1.41	0.9	1.2	3.02	4.1	3.7
8	11.8	1.62	1.46	1.06	1.15	1.46	7.02	6.04	5.7
9	0.811	3.42	1.5	1.52	1.27	0.647	3.64	3.29	3.62
10	0.917	0.966	1.23	1.62	1.3	1.45	4.25	4.88	3
11	7.213	3.94	2.44	1.54	1.31	1.25	5.2	7.63	4.6
12	3	0.554	2.0	1.33	1.42	1.4	5.22	4.96	4.7
13	22.7	14.3	6.31	1.11	0.94	1.08	6.97	4.7	2.6
14	5	6.14	1.38	1.44	12.3	0.898	2.01	3.48	4.62
15	15.9	2.12	2.8	1.08	0.96	1.3	6.64	4	4.7
16	0.917	0.966	1.25	1.25	1.3	1.1	4.25	4.88	3
17	1.2	4.2	3.7	0.487	0.556	0.4	3.84	3.72	3.6
18	0.9	1.4	1.71	0.2	1.3	1.34	1.25	6.16	3.8
19	0.788	0.825	0.829	1.22	1.41	0.9	5.43	5.36	3.98
20	7.22	3.94	2.44	1.54	1.31	1.25	3.7	3.22	3.1
21	7.22	3.94	2.44	0.9	1.19	1.23	5.2	7.63	4.6
22	2.76	0.786	1.19	1.41	0.969	1.43	3.02	4.1	3.2
23	3.92	0.595	2.7	1.23	1.11	1.12	2.96	4.3	4.28
24	2.52	1.07	1.62	0.917	9.33	0.8	1.04	5.29	2.4
25	7.2	3.94	2.44	1.36	1.2	1.1	11.6	7.6	6.4

Tablo 7. 20 Kontrol Hastasının 7., 30. ve 90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerleri.

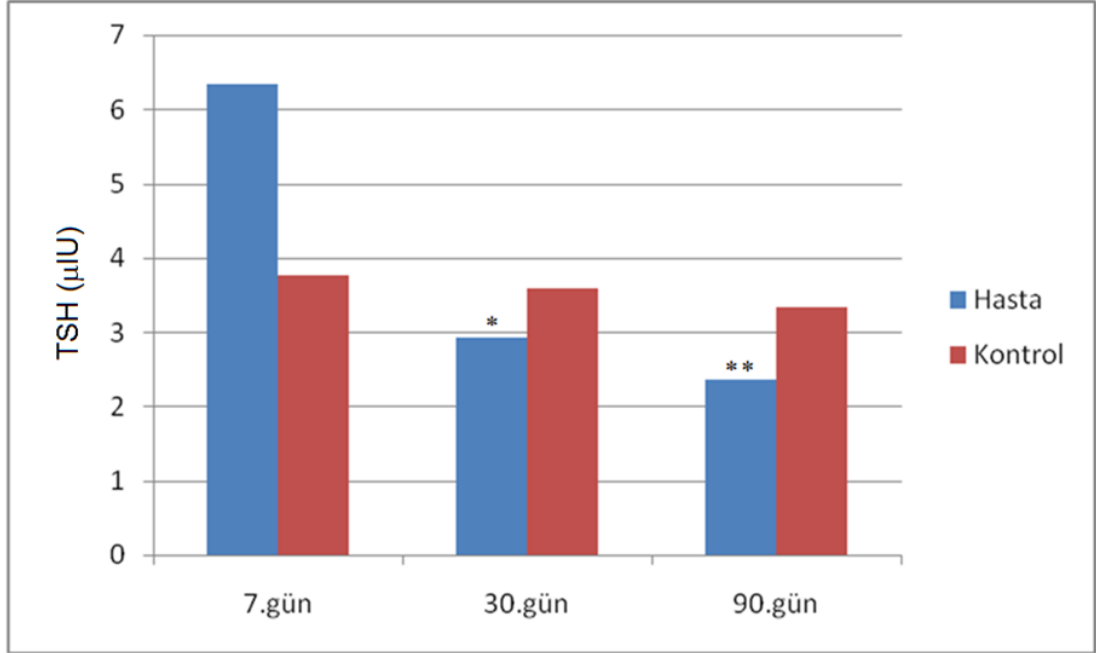
Sıra	TSH- 7.GÜN (μ IU)	TSH- 30.GÜN (μ IU)	TSH- 90.GÜN (μ IU)	ST4- 7.GÜN (ng/dl)	ST4- 30.GÜN (ng/dl)	ST4- 90.GÜN (ng/dl)	ST3- 7.GÜN (pg/ml)	ST3- 30.GÜN (pg/ml)	ST3- 90.GÜN (pg/ml)
1	2.61	2.95	2.8	1.3	1.11	1.2	6.82	4	4.5
2	1.62	2.7	2.5	1.45	1.3	1.7	6.14	5.87	2.3
3	4.24	4.08	3.7	1.47	0.872	0.9	3.44	2.47	4.25
4	2.23	2.03	2.4	1.15	1.11	1.35	2.83	2.74	2.60
5	3.2	2.7	1.9	1.33	1.01	1.6	2.89	2.1	2.7
6	1.96	2.9	2.7	0.857	1.2	.9	1.62	1.8	1.66
7	5	6.14	1.38	1.44	1.23	0.89	2.01	3.48	4.62
8	4.7	4.20	4.11	1.24	1.18	1.44	1.9	0.9	1.8
9	0.5	3.9	3.01	3.27	1.01	2.1	1.96	1.51	1.7
10	1.76	0.44	1.1	1.46	1.17	1.8	2.79	2.71	2.66
11	7.1	3.5	8.8	1.35	0.957	0.88	4.82	4.21	4.8
12	4.2	6.65	1.87	0.5	0.7	1.05	1.91	2.22	1.56
13	4.3	6.7	1.9	0.7	1.9	1.9	1.8	1.5	1.7
14	1.48	1.50	1.30	0.94	0.8	1.2	3.41	3.44	4.7
15	4.9	4.9	3.16	0.30	0.30	1.4	1.58	4.06	4.81
16	2.64	2.23	3.95	1.02	1.19	1.20	3.39	5.26	5.5
17	9.7	3.12	3.44	0.798	0.9	1.5	2.11	3.17	3.7
18	4.37	2.52	2.8	1.11	0.869	1.03	3.04	4.47	4.07
19	3.9	3.72	3.9	0.5	0.9	0.8	1	1.56	1.8
20	4.8	7.2	5.7	1	1.67	1.42	2.62	1.36	6.21

Tablo 8’de 7., 30. ve 90. günlerdeki hasta ve kontrol gruplarının ortalama \pm standart sapma değerleri ile t Testi sonuçları verilmiştir. 7. günde TSH ve ST3 düzeyleri, 30. günde ST3 ve 90. günde TSH bakımından Hasta ve Kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol gruplarının t Testine göre 7., 30. ve 90. günlerdeki karşılaştırılmaları.

	TSH(μ IU)			ST4(ng/dl)			ST3(pg/ml)		
	7. Gün	30. Gün	90. Gün	7. Gün	30. Gün	90. Gün	7. Gün	30. Gün	90. Gün
Hasta (N=25) (Ort. \pm SS ¹)	6.337 \pm 6.062	2.917 \pm 2.828	2.350 \pm 1.282	1.224 \pm 0.337	1.990 \pm 2.766	1.127 \pm 0.262	4.520 \pm 2.134	5.092 \pm 1.393	4.164 \pm 1.050
Kontrol (N=20) (Ort. \pm SS)	3.762 \pm 2.231	3.593 \pm 1.765	3.333 \pm 1.892	1.175 \pm 0.632	1.026 \pm 0.289	1.287 \pm 0.357	2.966 \pm 1.565	3.068 \pm 1.400	3.513 \pm 1.505
P	0.094 [*]	0.376 ^{ns}	0.035 [*]	0.742 ^{ns}	0.150 ^{ns}	0.108 ^{ns}	0.012 [*]	0.000 [*]	0.102 ^{ns}

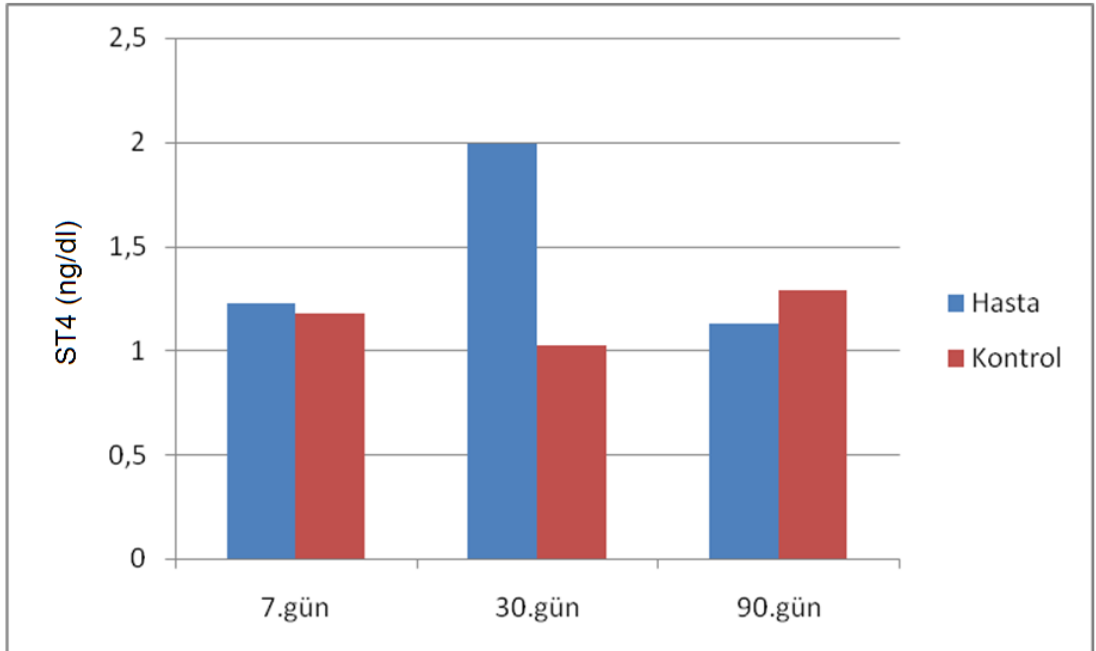
Şekil 6, 7 ve 8’de TSH, ST4 ve ST3’ün değerleri zamana göre Hasta ve Kontrol gruplarında gösterilmiştir.



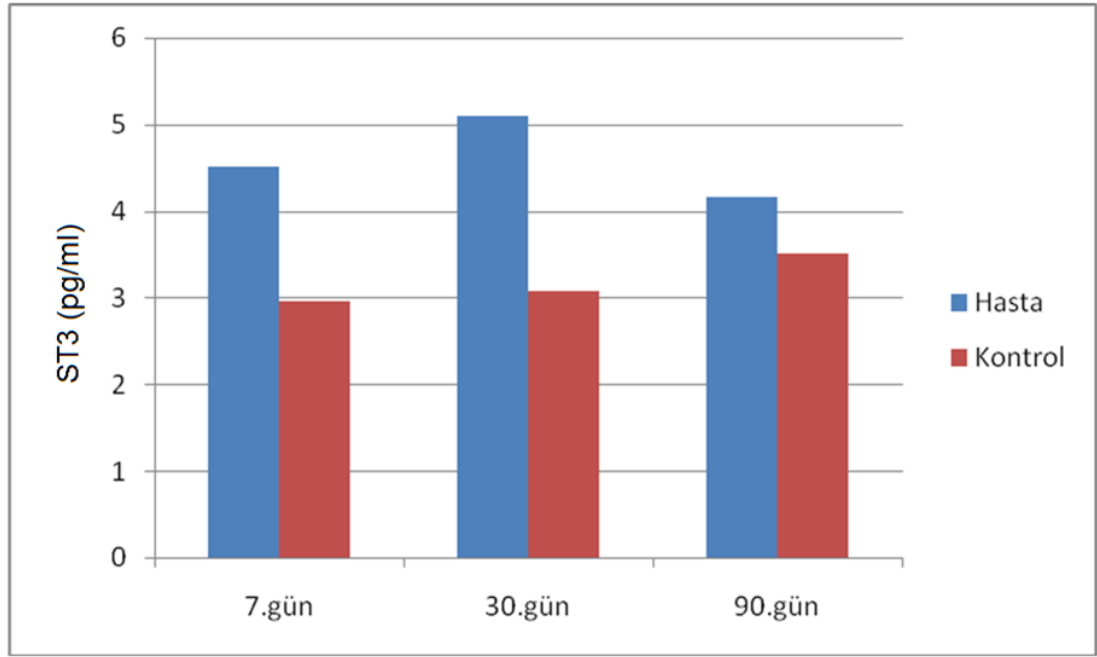
*: Hastaların 7. ve 30. gün TSH değerlerinin karşılaştırılması, $p < 0.05$,

** : Hastaların 7. ve 90. gün TSH değerlerinin karşılaştırılması, $p < 0.05$.

Şekil 6. Zamana göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama TSH değerleri.



Şekil 7. Zamana göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama ST4 değerleri.



Şekil 8. Zaman göre Hasta ve Kontrol gruplarına ait ortalama ST3 değerleri.

Tablo 9’da 7. gündeki hasta ve kontrol gruplarından elde edilen TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri arasındaki ilişki durumları incelendiğinde; TSH ve ST3 arasındaki korelasyon önemli bulunmuştur ($r=0.334$ ve $p=0.031$).

Tablo 9. 7. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları.

	TSH	ST4	ST3
TSH	1		
ST4	-0.019	1	
ST3	0,334*	0.169	1

Tablo 10’da 30. gündeki hasta ve kontrol gruplarından elde edilen TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri arasındaki ilişki önemsiz bulunmuştur.

Tablo 10. 30. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları.

	TSH	ST4	ST3
TSH	1		
ST4	0.071	1	
ST3	-0.156	-0.124	1

* $p<0.05$

Tablo 11’de 90. gündeki hasta ve kontrol gruplarından elde edilen TSH, ST4 ve ST3 düzeyleri arasındaki ilişki önemsiz bulunmuştur.

Tablo 11. 90. güne ait hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon katsayıları.

	TSH	ST4	ST3
TSH	1		
ST4	-0.114	1	
ST3	0.079	0.013	1

*p<0.05

Tablo 12 de 25 Hastanın 7. gün ile 30. ve 90 gün TSH, ST4 ve ST3 değerleri karşılaştırıldığında, TSH değerleri anlamlı bulunurken (p<0.05), ST4 ve ST3 değerleri anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 12. 25 Hastanın 7.-30. ve 7.-90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama±SS ¹	Ortalama±SS	P
TSH (7-30)	6.337±6.062	2.917±2.828	0.014*
ST4 (7-30)	1.224±0.337	1.990±2.766	0.176 ^{ns}
ST3 (7-30)	4.520±2.134	5.092±1.393	0.267 ^{ns}
TSH (7-90)	6.337±6.062	2.350±1.282	0.002*
ST4 (7-90)	1.224±0.337	1.127±0.262	0.270 ^{ns}
ST3 (7-90)	4.520±2.134	4.164±1.050	0.458 ^{ns}

*p<0.05

SS: Standart Sapma

Tablo 13’de 20 Kontrol hastasının TSH, ST4, ST3 değerleri 7.-30. ve 7.-90. günlerde karşılaştırıldı, hiç bir değerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p<0.05).

Tablo 13. 20 Kontrol hastasının 7.-30. ve 7.-90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama±SS¹	Ortalama±SS	P
TSH (7-30)	3.762±2.231	3.593±1.765	0.803 ^{ns}
ST4 (7-30)	1.175±0.632	1.026±0.289	0.370 ^{ns}
ST3 (7-30)	2.966±1.565	3.068±1.400	0.838 ^{ns}
TSH (7-90)	3.762±2.231	3.333±1.892	0.552 ^{ns}
ST4(7-90)	1.175±0.632	1.287±0.357	0.526 ^{ns}
ST3(7-90)	2.966±1.565	3.513±1.505	0.292 ^{ns}

*p<0.05 SS: Standart Sapma

4. TARTIŞMA

Beyin omurilik sıvısı oluşumu ve emilimi arasındaki dengesizlik sonucu BOS'un serebral ventriküllerde net olarak birikimi olarak tanımlanan hidrosefalinin, tek ve izole bir tablo olarak görülme sıklığı her 1000 canlı doğumda 1-1.5 olarak kabul edilirken (7, 8), diğer konjenital ve edinilmiş nörolojik patolojilerle birlikte sıklığı her 1000 canlı doğumda 3-4 oranındadır (7, 8). Hidrosefalide görülen ventriküler genişlemenin yenidoğanda gelişmekte olan beyne zararlı etkileri vardır. Başlıca kortikal incelmeye, beyaz cevherde atrofiye, serebral perfüzyonda azalmaya, beyin ödemine, periventriküler beyaz cevherdeki küçük damarların kompresyonuna, astrosit ve mikrogial proliferasyon ve aktivasyonu içeren sekonder reaktif değişikliklere, aksonların gerilmesine ve daha sonrada yok olmasına, nöronlar arası bağ dokunun kaybına ve ependima'nın gerilmesine ve incelmesine neden olur (77, 78). Bununla birlikte, Del Bigio bu değişikliklerin her biri için ayrı ayrı eşik değeri olduğunu vurgulamıştır (78).

Hidrosefalinin beynin hücresele, anatomik ve biyokimyasal yapısında oluşturduğu yaygın hasar, kaçınılmaz olarak hipotalamik ve hipofizer fonksiyonları da etkiler. Bununla birlikte, hidrosefali tedavisinde yaygın şekilde kullanılan VP şantın hipotalamik-hipofizer aksı nasıl etkilediği, özellikle de bu çalışmada olduğu gibi yaşamın ilk üç ayında ki etkileri, literatürde çok yaygın şekilde çalışılmamıştır.

McAllister ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada hidrosefali ile üreme sistemi arasındaki ilişkiyi gonadotropin-releasing hormonu inceleyerek değerlendirmişlerdir (79). Sonuçta, hipotalamik gonadotropin-releasing hormonun hidrosefaliden etkilendiğini, erken dönem şant cerrahisinin bu etkileri azaltabileceğini ve bunun da daha çok hücresele nedenlerle olduğunu bildirmişlerdir. Hidrosefali ve üreme sistemi ile ilgili başka bir çalışmada, baş ağrısı ve amoneresi bulunan iki hidrosefalik bayan hastanın, şant cerrahisi sonrası düzenli menstrüel siklus gördüğünü bildirilmiştir (80). Bu çalışmada artmış KİB'in amonere için önemli bir patojenik faktör olduğu, şantın KİB'nin normalleşmesine katkı sağladığı vurgulanmıştır.

Hidrosefalinin başlangıç yaşı çocukluk ve yenidoğan dönemi için özellikle önemlidir. Hayvan çalışmalarında hidrosefalinin hücre proliferasyonu sırasında beyin gelişimini bozabileceği gösterilmiştir (81). Yine aynı şekilde maturasyonun ileri evrelerinde, hidrosefalinin miyelinazasyonu geciktirebileceği hatta şantlama

sonrasında bile bu durumun kısmen düzelebileceği bildirilmiştir (82, 83). Bununla ilgili olarak insanlardaki görüntüleme (84) ve otopsi çalışmaları (85) yapılmış ve miyelinazasyonun geciktiği gösterilmiştir. Richardson'ın yaptığı çalışmada ise hidrosefalide kognitiv ve vizüel fonksiyonların bozulduğu gösterilmiş olmasına rağmen, bu fonksiyonların şanttan nasıl fayda göreceğini tespit etmenin oldukça zor olduğu belirtilmiştir (86). Demansda nöropeptidlerin patojenik rol alabileceği gösterilmiştir. Nöropeptid Y, somatostatin ve kortikotropin-releasing-faktör kognitiv fonksiyonlarda rol alan nöropeptidlerdir. Normal basınçlı hidrosefalik hastalarda azalmış nöropeptid Y ve somatostatin konsantrasyonu bulunmuş ve şant sonrası bu nöropeptidler normal değerlerine dönmüştür (87). Şant sonrası düzelen kognitif fonksiyonların da bu nöropeptidlerin normalleşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87). Yenidoğan döneminde kognitif fonksiyon değerlendirilmesi yapılamayacağı için, yetişkinlerde yapılan bu çalışmalar bize sadece hidrosefalinin patolojik etkilerinin sellüler, anatomik ve biyokimyasal olarak olduğunu göstermede yardımcı olabilir.

Dört aylık hidrosefalik çocukları da içeren başka bir çalışmada ise hidrosefalik çocuklarda büyüme hormonunun arttığı ve bunun da artmış KİB ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (88). Ancak hidrosefalideki beyin hasarının ve hormonal bozukluğun patogeneğinde artmış KİB'nin yanında birçok faktör de rol almaktadır. En basit şekli ile genişleyen ventriküller periventriküler aksonları gerer. Ayrıca, deneysel hayvanlarda periventriküler beyaz cevherde patent kapiller sayısında bir azalma saptanmıştır (89, 90). Bu azalma serebral kan akımında (SKA) azalmaya neden olur. SKA ve ilgili parametreler pozitron emisyon tomografi, Transkranyal doppler (TKD) ve radyonüklid anjiyografi gibi teknikler kullanılarak hidrosefalik insanlarda ölçülmüştür ve çoğunda da beyaz cevherde SKA akımında azalma gösterilmiştir (91). Nishimaki ve ark. ise şant sonrası kan akımında gözlenen düzelmeye, klinik düzelmenin eşlik edebileceğini bildirmişlerdir (92). Bunların yanında, kan akımında azalmanın kedilerde lokal glukoz kullanımını (82), ratlarda lipid peroksidasyon ve protein nitrosilasyonu da içeren oksidatif stresi arttırdığı (93) ve kaolin-ile oluşan hidrosefalik ratlarda ise aksonları parçalayan kalsiyum-bağımlı proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (94). Tüm bu değişikliklerin serebrovasküler olay ve kafa travması sonrası akson ve nöronları

hasara uğratan biyokimyasal işlemlere benzediğini vurgulamak gerekir. Yine bu çalışmalardan, hidrosefali sonrası SKA'nın azalması nedeni ile hipotalamik-hipofizer-tiroidal aksın da hasara uğrayabileceği sonucu çıkarılabilir.

Bu lokal disfonksiyon ve periventriküler kan akımının azalması ile oluşan hasarın yanında, ekstraselüler sıvı hareketi de değişmektedir. Ekstraselüler sıvı akımının interstisyel alanda değişmesi ile metabolik son ürünler kan-beyin bariyeri boyunca hareket edemeyecektir ve dolayısıyla BOS tarafından temizlenemeyeceklerdir. Metabolik son ürünlerin yanında dejenerasyon ürünleri ve nöromodülatör ajanlar da BOS ve beyin dokusu içinde birikecektir (95, 96). Sıvı akımındaki bu dengesizlik nöronların etrafındaki hassas ekstraselüler çevreyi etkilemesi ile hormonal olarak aktif beyin bölgelerinin bundan zarar görmesi beklenebilir. Her ne kadar, şantlama ile bu değişiklikler kısmen geri dönüşümlü gibi gözükse de, özellikle hidrosefaliye bağlı gelişen hasarın derinleşmeden erken dönemde VP şantın takılması faydalı olacaktır.

Feidler ve Krieger aquaduktal stenozu olan üç hidrosefalik bayan hastadan ikisinde insülin tolerans testine anormal büyüme hormonu ve kortizol cevabının, VP şant takıldıktan sonra normaleştiğini bildirmişlerdir (97). Caporal ve ark. ise primer amoneresi ve izole gonadotropin eksikliği bulunan 28 yaşında ki bayan hastanın şant sonrası tam olarak düzeldiğini bildirmiştir(98). Kronik KİB artışı ve hipofiz hormon bozukluğu ile ilgili vaka sunumunda konveksite menenjiomu bulunan bir bayan hastanın, ameliyat sonrası gonadotropin seviyesinde artma ve düzenli menstrüel siklusu bildirilmiştir (99).

Auersperg ve ark. ile Marburg ve ark. ise lateral ventrikül genişlediğinde üçüncü ventrikülün de genişleyebileceğini çalışmalarında rapor etmişlerdir (100, 101). Birçok hidrosefalik çocukta infundibüler resesin büyük ve hipotalamusda mikroskopik değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Şanlı hidrosefalik çocuklarda, hipofizin distorsiyonu büyüme hormonu sekresyonunda azalmaya ve gonadotropin sekresyonunda artmaya neden olabilmektedir (102, 103). Ratlarda hipotalamik gonadotropin-releasing hormon üretiminin hidrosefalide arttığı gösterilmiştir (79). Açıkgoz ve ark. ratlarda yaptığı çalışmada hidrosefalide angiotensin II reseptör içeriğinin subfornikal organ, organum vasculosum, lamina terminalis ve median eminensde arttığını bulmuşlardır (104). Ehara ve ark. ise katekolamin

nörotransmitterlerin hidrosefalik hayvanların hipotalamusunda değiştiğini rapor etmişlerdir (105). Tüm bunlardan da anlaşılacağı gibi, hidrosefali durağan bir radyolojik tanı olmayıp, hastanın beyninde ciddi bir çok hormonal değişikliğe neden olan dinamik patolojidir.

Bu çalışmada ise, VP şant sonrası hidrosefalik yenidoğanların TSH değeri hem ameliyat öncesi hem de kontrol grubuna göre daha hızlı şekilde düzelmiştir. Buradan, hidrosefalinin en azından olumsuz yönde TSH hormonunu etkilediğini ve VP şantın ise TSH sekresyonu için daha fizyolojik bir ortam sağlayarak tiroid bezin daha sağlıklı çalışmasını sağladığını düşünebiliriz. Hidrosefalide meydana gelen yaygın biyokimyasal ve anatomik değişiklikler hipotalamik-hipofizer aksı etkileyip tiroid bezinin çalışmasını bozuyor olabilir. Diğer hipotalamik-hipofizer hormonların hidrosefaliden etkilenmesinin değerlendirilmesi ile, bu hastalarda en azından gizli başka hormonal yetersizliği göstermesi açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Konjenital hipotiroidide, tanısı ve tedavisi geciktiğinde mental retardasyon, kötü motor koordinasyon, ataksi, spastik dipleji, muskuler hipotoni, strabismus, öğrenme bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekeller ortaya çıkabildiği için erken tanı ve tedavisi çok önemli bir hastalıktır (75, 106). Dünyadaki KH insidansı ortalama 3000–4000 doğumda birdir (44, 45). Ülkemizde ve dünyada yenidoğan tarama testleri kullanımı arttıkça geçici hipotiroidi kavramı ile daha fazla karşılaşmaktayız.

Tiroid hormonu memelilerin gelişimi için gerekli bir hormondur. Yeterli tiroid hormonun bulunmaması durumunda bütün organ sistemlerinin gelişiminde kretenizm denen anormallik oluşur (107). Bu durumdan beyin özellikle etkilenmektedir; mental retardasyonu içeren motor defisitler, ataksi, spastite ve sağırlıktır (108). Yenidoğan tiroid eksikliğinin çoğu TH replasman tedavileri ileri tedavi edilebilir. Bununla birlikte, TH tedavisinin zamanlaması önemlidir. Doğumdan hemen sonra başlanan tedavi normal gelişimi sağlarken, bu önemli zaman geçildikten sonra başlanan tedavi etkili olmayabilir (109, 110). Hetzel ve ark. etkili tedavilerin ve konjenital hipotiroidi tarama testlerinin varlığına rağmen, yenidoğan TH eksikliği dünya çapında önlenemeyen mental retardasyonun önde gelen nedeni

olduğunu vurgulamışlardır (111). Hidrosefalik çocukların tedavisinin komplike olması nedeni ile TH taraması bu çocuklarda gözden kaçabilmektedir.

Yenidoğan tiroid hormon eksikliği, gelişimi önemli derecede etkilese de, nadiren fatal olmaktadır. TH eksikliğine bağlı olarak insan beyinde oluşan morfolojik değişiklikleri inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu nedenden dolayı, beyin gelişimi üzerine tiroid hormonlarının morfolojik, moleküler ve biyokimyasal etkilerinin çalışılması deneysel hayvan modelleri ile yapılmıştır.

Tiroid hormonu eksikliği yenidoğan rat beyinlerinde birçok morfolojik değişikliklere neden olmaktadır (107, 108). Korteksdeki hücreler aksonal ve dentritik işlemler nedeni ile normalden daha küçük ve birbirine daha yakındır. Eayrs tiroidin merkezi sinir sistemine olan etkilerini incelemiş ve aksonal dansitenin ve akso-dentritik iletişim ihtimalinin ise yaklaşık %80 azaldığını tespit etmiştir (112). Diğer çalışmalar ise serebral korteksdeki piramidal hücreleri (107), vizüel korteksdeki piramidal hücreleri (113, 114), kolinerjik bazal ön beyin nöronları (115), Purkinje hücreleri (116) ve hipokampusdaki piramidal ve granüler hücreleri (117) içeren birçok hücre tipinde dentritik morfolojisinde spesifik değişiklikleri tanımlamıştır. Böylece tüm beyin boyunca TH nöronların boyutunu, dansitesini ve dentritik morfolojisini etkilemektedir.

Hipotiroidik yenidoğan beyininde miyelinizasyondaki azalma önemli bir patolojidir. Miyelin aksonları saran ve destekleyen, sinir iletimini kolaylaştıran, akson ömrünü uzatan ve oligodendrositlerce üretilen çok katlı bir zarıdır. Miyelinizasyondaki azalma nöral bağlantı ve nöral ağların sağlanmasında belirgin etkiye sahiptir. Yenidoğan hipotiroidizmi hem miyelin lipidlerinin hemde proteinlerinin miktarında azalması ile karakterize miyelinizasyonda total bir azalmaya neden olur (107) TH fibroblast ve “platelet-derived” büyüme faktörlerinin etkileri ile O2A öncü hücrelerinden farklılaşan oligodendrositleri yönetir ve bu primer olarak farklılaşmanın zamanlamasını düzenler (118, 119) Böylelikle miyelinizasyonda azalma oligodendrosit farklılaşması üzerine TH'nin etkilerine ilişkilendirilebilir.

Tiroid hormonu eksikliği nedeni ile beyinde oluşan morfolojik ve fonksiyonel defektler düşük IQ, azalmış sinaps sayısı, artmış hücre dansitesini içeren diğer

gelişimsel bozukluklarda gözlenen ile benzer gözükmektedir. Bu defektlerin bir kısmı hidrosefalide de gözlenmektedir.

Kafa travması ile nöroendokrin bozukluklar arasında ilişki literatürde değerlendirilmiş, ancak bu konuda net bir görüş oluşmamıştır (120, 121, 122). Buna rağmen, kafa travmalı hastaların endokrinolojik olarak değerlendirmesi, bu hastaların progresyonunun değerlendirmesi açısından önemlidir. Kafa travması nedeni ile komada bulunan hastalardaki hormon durumunu Fleischer ve ark. ile Rudman ve ark. incelemiştir (120, 122). Her ikisi de TSH, LH ve FSH'da azalma, GH ve PRL'nin ise değişmediğini göstermişlerdir. Buna karşı King ve ark. GH, PRL, FSH ve LH'da artma olduğunu ve TSH'nun normal bulunduğunu gösterirken, akut kafa travmalarında Matsuura PRL'de artma olduğunu, TSH'un değişmediğini tesbit etmiştir (123, 124). Travmatik kafa yaralanması sonrası hipotalamik-hipofizer aksın hasarı ya direkt yaralanma, yada katekolaminlerin ve sitokinlerin nöroendokrinolojik etkileri veya sistemik enfeksiyon/enflamasyonu nedeni ile olabilmektedir (125). Anterior hipofiz lezyonlarında genelde PRL dışında diğer hormon sekresyonlarında azalma olur, ancak yukarıda bahsedilen çalışmalarda bazı hormoların düzeyleri düşerken, bazıları artmıştır. Bunun nedeni, hormon sekresyonunun epizodik olması ve alınan kan örneklerinin farklı zamanlarda olması olabilir de, sonuçların bu kadar farklı çıkması bu hipotalamik-hipofizer aksın zarar görme mekanizmaları ile açıklanabilir. Biz hidrosefalideki hormon bozukluğunun ya izole yada kombine şekilde hipofizin hormon sekrete etmede özelleşmiş hücrelerindeki hasara bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tiroid hormonunun kognitif fonksiyonlar üzerine yıkıcı etkisi çok iyi bilinmesine rağmen, hidrosefalinin etkisiyle ilgili çalışmalar ilk kez Young ve ark. 1973 yılında yapılmıştır (126). Çalışmada hidrosefalinin şiddeti ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Young ve ark. çalışmasında, korteks kalınlığı 2 cm'den düşük olan ve başka santral sinir sistemi anomalisi olmayan hastalarda "intelligence quotient" 80'nin altında bulunmuştur. Bu nedenle cerrahide amaç infantın 5 yaşından önce en az 3 cm korteks kalınlığına ulaşmasını sağlamaktır. 5 ayını geçmiş çocuklarda bu hedefe ulaşmak daha zorlaştığı için de tedavinin gecikmeden uygulanması önemlidir (1, 126). Hidrosefali tedavisinde amaç, KİB'nı normal değerlere indirerek kafa içi basınç artışı sendromu krizlerini önlemek, beyin

dokusu hacmini artırarak serebral parenkim kalınlığını en az 3.5 cm'ye ulaştırmak ve tedavi komplikasyonlarını en aza indirmektir (1). Burada korteks kalınlığı hastaların kognitif fonksiyonlarının korunması açısından bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Bizim alışmamız, Young ve ark. (126) alışması ile birlikte değerlendirildiğinde; VP şant takılan hidrosefalik hastalardaki kognitif fonksiyonlardaki düzelmenin, sadece erken dönemde yapılan VP şant uygulamasının KİB'nı azaltmasının yanında, daha sağlıklı işleyen bir hipotalamik-hipofizer-tiroid aks sağlayarak ve dolayısıyla normalleşen bir tiroid fonksiyonu ile kognitif fonksiyonlarda düzelme sağladığını düşünüyoruz. Ancak bununla ilgili ilerde yapılacak çalışmalarda diğer hormonların durumu, hipotalamik-hipofizer aksın anatomik ve biyokimyasal durumu, uzun dönem takip sresinin değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Yukarıda bahsedildiği gibi, hidrosefalinin ve TH eksikliğinin beyindeki etkileri tek tek ele alındığında çok iyi bilinmesine rağmen, bunların birlikte beyinde oluşturduğu hasarı açıklayabilecek ortak bir mekanizma yoktur. İkisinin beyinde ki hasarı ayrı ayrı mı, yoksa birbirini destekler tarzda artırarak mı olmakta bunun araştırılması gerekmektedir. Böyle bir çalışma hayvan deneyleri ile rahatlıkla yapılabilir. Yine aynı şekilde tersinden düşünürsek, sağlıklı işleyen bir hipotalamik-hipofizer-tiroidal aksın, beynin hidrosefaliden görmüş olduğu hasarı azaltmada veya düzeltmede faydalı olup olmayacağı ile ilgili çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

VP şantın hidrosefalide erken dönemde beyin demini, KİB, inflamasyonu azaltırken, SKA artırdığını ve geç dönemde ise miyelinizasyonu artırarak hipotalamik-hipofizer aksın sirkadian ritimde çalışmasını ve kognitif fonksiyonların düzelmesini sağladığını düşünüyoruz.

Hidrosefalinin ve KH'nin hasar oluşturdukları ana organ beyindir. Gelişim dönemde beyne yaşamın ilk dönemlerinde bu derece ağır iki tablonun eklenmesi çocukların sonraki yaşamlarına çok ciddi nörolojik hasar ile devam etmelerine neden olacaktır. Yaptığımız çalışmada doğumdan hemen sonra hidrosefali tanısı konan ve ardından hemen VP şant takılan hastaların TSH, ST4 ve ST3 değerlerinin 7., 30. ve 90. günlerdeki düzeylerinin, konjenital hipotiroidi şüphesi nedeni ile takip edilen

hastaların TSH, ST4 ve ST3 değerleri ile eş zaman dilimlerinde karşılaştırarak, VP şantın tiroid fonksiyonları üzerine etkilerin inceledik.

Hasta ve kontrol grupları arasındaki 7. gündeki TSH ve ST3 düzeylerinin korelasyonu önemli bulunurken ($r=0.334$ ve $p=0.031$), 7. gündeki ST4 ile 30. ve 90. günlerdeki TSH, ST4 ve ST3 değerlerindeki ilişki önemsiz bulundu. VP şant takılan hasta grubunda TSH değerlerinde anlamlı düzelme sağlanırken, kontrol grubunun 7. gün ile 30. ve 90. gün TSH değerlerinde istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada hidrosefalik hastaların ameliyat öncesi hormonal durumları ile (yaşamın ilk 7 günü), VP şant takıldıktan sonraki 30. ve 90. günlerdeki hormonal durumlarının karşılaştırılmasının yanında, sağlıklı ancak KH açısından takibi önerilen hidrosefalik olmayan hastalarla kontrollerin bakılması bu çalışmanın bir diğer özelliği idi.

Her iki patolojinin etyolojisinin multifaktoriyel olduğu düşünülse de, biz mümkün olduğunca bu etkenleri elimine etmeye çalıştık. Yaşamın ilk günlerindeki yüksek TSH'a sahip hidrosefalik hastalarımızın, VP şant takıldıktan sonraki 30. ve 90. günlerdeki TSH değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunması ($p<0.05$), şant cerrahisi sonrası hipotalamik-hipofizer aksda şantın muhtemelen hidrosefalide erken dönemde beyin ödemi, KIB, inflamasyonu azaltırken, SKA artırdığını ve geç dönemde ise miyelinizasyonu artırarak hipotalamik-hipofizer aksın sirkadian ritimde çalışmasıyla TSH yükselmesini önlediğini düşünüyoruz. Yine erken dönemde takılan VP şant ile hipotalamik ve hipofizer bölgede hidrosefalinin neden olacağı iskemik hasarlar da azaltılarak bu organların hormonal aktivitelerinin devamı sağlanmış oldu.

Hidrosefalinin tedavisinde son yüzyılda oldukça fazla gelişme olmuş ve bu hastaların erken tanı, tedavi ve takipleri artık daha başarılı olarak yapılmaktadır. Aynı şekilde KH tarama programları ile ülkemizde ve dünyada KH erken dönemde tanı alıp, tedavisine başlanabilmektedir. Geri dönüşümsüz olarak beyin parenkim hasarına ve mental retardasyona neden olan hidrosefali ile yine farklı biyokimyasal yollarla mental retardasyon, kötü motor koordinasyon, ataksi, spastik dipleji, muskuler hipotoni, strabismus, öğrenme bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekellere neden olan KH için hidrosefalik yenidoğanların TH profilinin KH açısından mutlaka takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Hidrosefali nedeni ile VP

şant takılan hastaların takibinde baş çevresi ölçümü, BBT ile parenkimin değerlendirilmesi, düz grafler ile muhtemel şant disfonksiyonun değerlendirilmesi, psikomotor gelişimin takibi, şant enfeksiyonunun takibi yapılmaktadır. KH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinin takip ve tedavi ettiği hastalık olarak değerlendirilmektedir. Ancak hidrosefalik hastalarda KH beyinde daha derin nörolojik hasarlara neden olabilmesi nedeni ile Nöroşirurji kliniklerinin de hidrosefali hastalarında tiroid hormon profilini değerlendirmesinin önemli olduğunu düşünöyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Bilginer B, Çataltepe O. Hidrosefali: sınıflama, patafizyoloji ve tedavisi. Kofralı E, Zileli M (editörler). 1. Baskı, Ankara: Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010: 1899-1910.
2. Matson DD. Hydrocephalus. Clin Neurosurg 1965; 13: 324-343.
3. Aschof A, Kremer P, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. Neurosurg Rev 1999; 22: 67-93.
4. Drake J, Saint-Rose C. Şant kitabı. Çelik SE (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel yayıncılık, 2002; 3-7.
5. Pudenz HR. The surgical treatment of hydrocephalus An historical review. Surg Neurol 1981; 15: 15-26.
6. Di Rocco C, Cinalli G, Massimi L, Spennato P, Cianciulli E, Tamburrini G. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in pediatric patients. Adv Tech Stand Neurosurg 2006; 31: 119-219.
7. Pattisapu JV. Etiology and clinical course of hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am 2001; 36: 651-659.
8. Bondurat JP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal shunting. Pediatr Neurosurg 1994; 23: 254-259.
9. Stein SC, Feldman SC. The epidemiology of congenital hydrocephalus. Childs Brain 1981; 8: 253-256.
10. Squier MV. Pathological approach to the diagnosis of hydrocephalus. J Clin Pathol 1997; 50: 181-186.
11. Kenwrick S, Jouet M, Donnai D. X-linked hydrocephalus and MASA syndrome. J Med Genet 1996; 33: 59-65.
12. Murray J, Johnson JA, Bird T. Dandy-Walker malformation: Etiologic heterogeneity and empiric recurrence risks. Clin Genet 1985; 28: 272-283.

13. Sullivan HG, Allison JD. Physiology of cerebrospinal fluid. Wilkins RH (ed). Neurosurgery. Mc Graw-Hill Book Company, 1985: 2125-2135.
14. Wang PP, Avellino AM. Hydrocephalus in children. Rengachary SS, Ellenbogen RG (editors). Principles of Neurosurgery. 2. Baskı, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; 117-133.
15. Shapiro K, Morris WJ, Teo C. Intracranial hypertension: mechanism and management. Cheek WR, Marlin AF, McLonne DG (editors). Pediatric Neurosurgery of the Developing Nervous System. 3. Baskı, Philadelphia: WB Saunders, 1994: 307-319.
16. Raimondi A. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. Childs Nerv Syst 1994; 10: 2-12.
17. Naidic TP. Radiographic classification and gross morphologic feature of hydrocephalus. Oxford: Blackwell Scientific, 1986: 505-539.
18. Yakar H. Hidrosefalik İnfantlarda Beyin Omurilik Sıvısı NGF Düzeyleri ile Transkranyal Doppler Bulguları Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, 2007.
19. Leidig E, Danneker G, Pfeiffer KH, Salinas R, Pfeiffer J. Intrauterine development of posthaemorrhagic hydrocephalus. Eur J Pediatr 1988; 147: 26-29.
20. Peterson S, Jansen J, Taurdof K, Thomsen M, Taanis E. Alloimmune neonatal thrombostopenia (AINT) and hydrocephalus. Acta Pediatr Scand 1986; 75: 80-88.
21. Öztürk MB. Hidrosefalik İnfantlarda BOS'ta NGF Düzeyi ile Bilgisayarlı Beyin Tomografisi Bulguları Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, 2007.
22. Kausch W. Die Behandlung des hydrocephalus der kleinen kinder. Arch Klin Chir 1908; 87: 709-796.
23. Murtagh F, Lehman R. Peritoneal shunts in the management of hydrocephalus. JAMA 1967; 202: 1010-1014.
24. Serlo W, Saukkonen AL, Heikkinen E, von Wendt L. Incidence and management of the slit ventricle syndrome. Acta Neurochir 1989; 99: 113-116.

25. oşan E. Nöroşirürjide Temel İkeler. 1. Baskı, Eskişehir. Osman Gazi Üniversitesi Basımevi, 2004: 138-140.
26. O'Brien M, Parent A. Davis B. Management of ventricular shunt infections. Childs Brain 1979; 5: 304-309.
27. Di Rocco C, Massimi L, Tamburini G. Shunt vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A Review. Childs Nerv Syst 2006; 22: 1573-1589.
28. Gönç NE, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayımları, Ankara 2003; 261-360.
29. Aktaş S. Yenidoğan Servisinde Yatarak Tedavi Gören Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyon Testlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
30. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. Thyroid 1992; 2: 207-17.
31. Willi SM, Moshang T. Diagnostic Dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 555-566.
32. Özkan P. Aydın İlindeki Yenidoğan ve Annelerinde İdrar İyot Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri: Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
33. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editorler). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1870-1877.
34. Damante G. Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. Eur J Endocrinol 1998; 139: 563-566.
35. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. J Clin Invest 1990; 86: 889-99.

36. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones. Physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2: 87-102.
37. Greenspan FS, Rappoport B. *Thyroid Gland*. Greenspan FS (Editors). *Basic and Clinical Endocrinology*. Norwalk Connecticut Appleton and Lange 1991; 188-246.
38. Guyton AC. The Thyroid Metabolic Hormones. In Guyton AC (Editörler). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986: 897-908.
39. Günöz H, Neyzi O. Tiroid. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 1980; 1272-1288.
40. Paul T, Meyers B, Witorsch RJ, Pino S, Chipkin S, Inqbar SH, Braverman LE. The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism* 1988; 37: 121-124.
41. Brown RS. The thyroid gland. Brook CGD, Hindmarsh PC (editors). *Clinical Pediatric Endocrinology* (4 th ed). Blackwell Sci 2001; 288-320.
42. Rastogi and LaFrachi. *Orphanet Journal of rare Disease* 2010; 5: 17.
43. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 1-3.
44. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102: 653-654.
45. Kaye CI and the Committee on Genetics. *Pediatrics* 2006; 118: 934- 963.
46. Gaudino R, Garel C, Czernichov P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 444-448.
47. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazionos M, Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18: 453-461.

48. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 765-773.
49. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979- 1992. *Am J Med Genet* 1997; 71: 29-32.
50. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cuningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: An investigation of infants birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology* 2000; 62: 36-41.
51. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63: 180-191.
52. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, 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.
53. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol & Metab* 1992; 8: 3141-3147.
54. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 268-277.
55. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26: 33-51.
56. Vulsmá T, Gons MH, De Vijlder JJ Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
57. Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital Hypothyroidism. *Ind J Pediatr* 2008; 75: 363-367.
58. Calvo R, Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but

not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990; 86: 889-899.

59. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26: 33-51.
60. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A. A Populationbased study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 557-562.
61. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997; 71: 29-32.
62. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred Syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 595-598.
63. Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr* 1999; 38: 113-115.
64. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4069- 4071.
65. Al Taji E, Biebermann H, Límanová Z, Hníková O, Zikmund J, Dame C, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early- onset hypothyroidism identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 521-529.
66. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998; 19: 399-401.
67. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 469-473.

68. Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX-21. *J Clin Invest* 2002; 10: 475-480.
69. Biebermann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3471-3480.
70. Grasberger H, Vaxillaire M, Pannain S, Beck JC, Mimouni-Bloch A, Vatin V, et al. Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25.3-26.1. *Hum Genet* 2005; 118: 348-355.
71. Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanisms of disease: mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 681-693.
72. Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editor). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 1696-1704.
73. Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 2: 177-84.
74. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 315-329.
75. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. Sperling MA editor. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 161-185.
76. La Franchi S. Congenital Hypothyroidism. etiologies, diagnoses and management. *Thyroid* 1999; 7: 735-740.
77. Penfield W, Elvidge AR. Hydrocephalus and the atrophy of cerebral compression. Penfield W (ed). *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. New York: Hafner, 1932: 1203–1217.
78. Del Bigio MR. Neuropathology and structural Changes in hydrocephalus Development *Disabilities Reseach Reviews* 2010; 16: 16-22.

79. McAllister JP, Abdolvahabi RM, Walker ML, Mitchell JA, Jones HC. Effects of congenital hydrocephalus on the hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone system. *Neurosurg Focus*. 2007; 15;22: E4.
80. Lee JK, Kim JH, Kim JS, Kim TS, Jung S, Kim SH, et al. Secondary amenorrhea caused by hydrocephalus due to aqueductal stenosis: report of two cases. *J Korean Med Sci* 2001;16: 532-536
81. Mashayekhi F, Draper CE, Bannister CM, Pourghasem M, Owen-Lynch PJ, Miyan JA 2002, Deficient cortical development in the hydrocephalic Texas (H-Tx) rat: a role for SCF. *Brain* 2002; 125: 1859-1874
82. Chumas PD, Drake JM, Del Bigio MR, Da Silva M, Tuor UI. Anaerobic glycolysis preceding white-matter destruction in experimental neonatal hydrocephalus. *J Neursurg* 1994; 80: 491-501.
83. Del Bigio MR, da Silva MC, Drake JM Tuor UI. Acute and chronic cerebral white matter damage in neonatal hydrocephalus. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 299-305.
84. Hanlo PW, Gooskens RJ, van Schooneveld M, Tulleken CA, van der Knaap MS, Faber JA, Willemse J. The effect of intracranial pressure on myelination and the relationship with neurodevelopment in infantile hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 286-291.
85. Gadsdon DR, Variend S, Emery JL. Myelination of the corpus callosum. II. The effect of relief of hydrocephalus upon the processes of myelination. *Z Kinderchir Grenzgeb* 1979; 28: 314-321.
86. Richardson JT. Memory and intelligence following spontaneously arrested congenital hydrocephalus. *Br J Soc Clin Psychol* 1978; 17: 261-267.
87. Poca MA, Mataró M, Sahuquillo J, Catalán R, Ibañez J, Galard R. Shunt related changes in somatostatin, neuropeptide Y, and corticotropin releasing factor concentrations in patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70: 298-304.

88. Löppönen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Lanning P, Knip M. Pituitary function in children with hydrocephalus before and after the first shunting operation. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:170-5.
89. Del Bigio MR, Bruni JE. Changes in periventricular vasculature of rabbit brain following induction of hydrocephalus and after shunting. *J Neurosurg* 1988; 69: 115–120.
90. Luciano MG, Skarupa DJ, Booth AM, Wood AS, Brant CL, Gdowski MJ. Cerebrovascular adaptation in chronic hydrocephalus. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 2: 285-94
91. Shirane R, Sato S, Sato K, Kameyama M, Ogawa A, Yoshimoto T, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in infants with hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 1992; 8: 118-123.
92. Nishimaki S, Iwasaki Y, Akamatsu H. Cerebral blood flow velocity before and after cerebrospinal fluid drainage in infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1315-1319.
93. Socci DJ, Bjugstad KB, Jones HC, Pattisapu JV, Arendash GW. Evidence that oxidative stress is associated with the pathophysiology of inherited hydrocephalus in the H-Tx rat model. *Exp Neurol* 1999; 155: 109–117.
94. Del Bigio MR. Calcium-mediated proteolytic damage in white matter of hydrocephalic rats? *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 946–954.
95. Del Bigio MR. Hydrocephalus-induced changes in the composition of cerebrospinal fluid. *Neurosurgery* 1989; 25: 416–423.
96. Tarnaris A, Watkins LD, Kitchen ND. Biomarkers in chronic adult hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3: 11-14.
97. Fiedler R, Krieger DT. Endocrine disturbances in patients with congenital aqueductal stenosis. *Acta Endocrinologica* 1975; 80: 1–13.
98. Caporal R, Segrestaa M, Dorf G. Endocrine expression of hydrocephalus. A case of primary amenorrhea revealing a stenosis of foramen of Magendie. *Acta Endocrinologica* 1983; 102: 161–166.

99. Kulali A, Baykut L, von Wild K. Relationship between chronic raised intracranial pressure and empty sella presenting hormonal disturbances. *Neurological Research* 1990; 12: 99–102.
100. Auersperg A. Das Verhalten der Kerne am Boden des III. Ventrikels bei Hydrozephalus. *Arb Neurologisch Inst Wein Univ* 1927; 29: 163-169.
101. Marburg O. Hydrocephalus. Its symptomology, pathology, pathogenesis and treatment. New York: Oskar Piest. 1940; 217-218.
102. Löppönen T, Pääkkö E, Laitinen J, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, et al. Pituitary size and function in children and adolescents with shunted hydrocephalus. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 691-699.
103. Abdolvahabi RM, Mitchell JA, Diaz FG, McAllister JP. A brief review of the effects of chronic hydrocephalus on the gonadotropin releasing hormone system: implications for amenorrhea and precocious puberty. *Neurol Res* 2000; 22: 123-126.
104. Açıkgöz B, Akpınar G, Bingöl N, Usseli I. Angiotensin II receptor content within the circumventricular organs increases after experimental hydrocephalus in rats. *Acta Neurochir* 1999; 141: 1095-1099.
105. Ehara K, Tanaka C, Tamaki N. Changes in the hypothalamic and brain stem catecholaminergic systems in experimental hydrocephalus: a histochemical observation. Matsumoto S, Tamaki N (eds). *Hydrocephalus: pathogenesis and treatment*. Tokyo: Springer-Verlag 1991;8: 75-87.
106. Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 2002; 3: 1-14.
107. Schwartz HI. Effect of thyroid hormone on growth and development. *Molecular basis of thyroid hormone action* (Oppenheimer, JH, Samuels, HH). New York: Academic Press, 1983: 413-444.
108. DeLong GR. The neuromuscular system and brain in hypothyroidism. *The thyroid*. Braverman LE, Utiger RD (eds). New York: J.B. Lippincott, 1996: 826-835.
109. Klein A.H, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81: 912-920.

110. Klein RZ, Mitchell ML, Foley TP. Hypothyroidism in infants and children. The Thyroid. Braverman LE, Utiger RD (editörler), New York: J.B. Lippincott 1996; 984-999.
111. Hetzel BS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *New Engl J Med* 1994; 331: 1720-1771.
112. Eayrs JT. Influence of the thyroid on the central nervous system. *Br Med Bull* 1960; 16: 122-127.
113. Ruiz-Marcos A, Sanches-Toscana F, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Severe hypothyroidism and the maturation of the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1979; 162: 315-329.
114. Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A, Escobar del Rey. Thyroid hormone and the developing brain. *Congenital hypothyroidism*. Dussault JH, Walker P (editors) New York: Marcel Dekker 1983; 85-126.
115. Gould E, Butcher LL. Developing cholinergic basal forebrain neurons are sensitive to thyroid hormone. *J Neurosci* 1989; 9: 3347-3358.
116. Nicholson JI, Altman J. Effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex (I and II). *Brain Res* 1972; 44: 13-36.
117. Rami A, Patel AJ, Rabie A. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: morphological alterations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 1986; 19: 1217-1226.
118. Barres BA, Lazar MA, Raff MC. A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development *Development* 1994; 120: 109-1108.
119. Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic MM, McKay RD. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. *Genes Dev* 1996; 10: 3129-3140.
120. Fleischer AS, Rudman OR, Payne NS, Tindall GT. Hypothalamic hypothyroidism and hypogonadism in prolonged traumatic coma. *J Neurosurg* 1978; 49: 650-657.

121. Frayn K. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 577-599.
122. Rudman D, Fleischer AS, Kutner MH, Raggio JF. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 747-754.
123. King LR, Knowles HC, McLaurin RL, Brielmaier J, Perisutti G, Piziak VK. Pituitary hormone response in head injury. *Neurosurgery* 1981; 9: 229-235.
124. Matsuura H, Nakazawa S, Wakabayashi I. Thyrotropine releasing hormone provocative release of prolactin and thyrotropin in acute head injury. *Neurosurgery* 1985; 16: 791-795.
125. Powner DJ, Boccalandro C, Alp MS, Vollmer DG. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults. *Neurocrit Care* 2006; 5: 61-70.
126. Young HF, Nulsen FE, Weiss MH, Thomas P. The relationship of intelligence and cerebral mantle in treated infantile hydrocephalus. (IQ potential in hydrocephalic children). *Pediatrics* 1973; 52: 38-44.

6. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Konyada doğdum. İlk ve orta tahsilimi Konyada Damlakuyu İlköğretim Okulu, Cihanbeyli Lisesi ortaokul kısmında tamamladıktan sonra, Liseyi ilk iki yılı Konya Meram Fen Lisesi olmak üzere son yılını Cihanbeyli Lisesinde Okul birincisi olarak tamamladım. 1995 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Bölümünden 2002 yılında mezun oldum. 2002-2006 yılları arasında Devlet Mecburi Hizmetimi Elazığ-Kovancılar İlçesi, Okçular Köyü ve Kovancılar Merkez Sağlık Ocaklarında tamamladım. Askerlik görevimi ise 2004 yılında İstanbul Maltepe 2.ci Zırhlı Tugay Komutanlığında yaptım. 2006 yılı Ağustos ayında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Evliyim ve üç çocuk babasıyım.