

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

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. AZİZ DEMİREL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

KAYSERİ-2005

TEŞEKKÜR

Tezimin y¼r¼t¼lmesi s¼resince yol g¼sterici olan, bilgi ve tecr¼belerinden faydalandığım tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Selim Kurtoğlu'na,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. T¼rkan Patıroğlu'na ve asistan eğitimim s¼resince bilgi ve tecr¼belerinden yararlandığım t¼m değerli hocalarıma,

Yardımlarından dolayı psikoloğumuz Özg¼r Berik'e,

Ayrıca birlikte çalıŐtıđım t¼m asistan arkadaşlarıma ve aileme,

TeŐekk¼r ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Tiroid hormonunun etkileri.....	3
Konjenital hipotiroidi.....	5
Zeka testleri.....	15
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA	32

SONUÇLAR.....42

KAYNAKLAR44

TEZ ONAY SAYFASI

KISALTMALAR

TSH	: Tiroid stimulan hormon
ST4	: Serbest tiroksin
GH	: Büyüme Hormonu
PRL	: Prolaktin
O.R	: Otozomal resesif
ST3	: Serbest triiodotironin
TT4	: Total Tiroksin
TT3	: Total Triiodotironin
USG	: Ultrasonografi
Tg	: Tiroglobulin
Na	: Sodyum
EKG	: Elektrokardiografi
MR	: Manyetik Rezonans
SSS	: Santral Sinir Sistemi

IQ	: Intelligence quotient (zeka katsayısı)
WISC-R	: Wechsler zeka testi
TBG	: Tiroid Binding Globulin
I	: İyot
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
PDA	: Patent ductus arteriosus
MR	: Mental retardasyon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
VA	: Vücut ağırlığı
BÇ	: Baş çevresi
VSD	: Ventriküler septal defekt
PUV	: Postero üreteral valv
Tcc 99m	: Teknesyum 99m

TABLÖLAR

Tablo-1 Konjenital hipotiroidi nedenleri.....	6
Tablo-2 Yenidoğan tiroid fonksiyonları.....	13
Tablo-3 Etiolojik tanuların cinsiyet dağılımına göre karşılaştırılması.....	22
Tablo-4 Etiolojiye göre tanı yaşının karşılaştırılması	23
Tablo-5 Etiolojik grupların tanı koyma dönemine göre karşılaştırılması	23
Tablo-6 Tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi ile konulan tanular	24
Tablo-7 Etiolojik tanuların tiroid fonksiyonları ile karşılaştırılması.....	25
Tablo-8 Tanı yaşı ve tiroid fonksiyonlarının Denver testi ile korelasyonları	27
Tablo-9 Tanı yaşı ve tiroid fonksiyonlarının WISC-R testi ile korelasyonları	28
Tablo-10 Etiolojik tanuların Denver testi sonuçlarına göre karşılaştırımı	29
Tablo-11 Etiolojik tanuların WISC-R testi sonuçlarına göre karşılaştırımı.....	29

ŞEKİLLER

Şekil-1 Yenidoğanda tanı konulan kızlarda başlangıç ağırlık, boy, başçevresi SDS değerleri	30
Şekil-2 Yenidoğanda tanı konulan kızlarda 12.ayda ağırlık, boy, başçevresi SDS değerleri	30
Şekil-3 Yenidoğanda tanı konulan erkeklerde başlangıç ağırlık, boy, başçevresi SDS değerleri	31
Şekil-4 Yenidoğanda tanı konulan erkeklerde 12.ayda ağırlık, boy, başçevresi SDS değerleri	31

ÖZET

Amaç:Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında izlenen konjenital hipotiroidi olgularının etiyoloji, tanı zamanı, ilaç başlama zamanı, ilaç dozu, geçici-kalıcı oranları, mental etkileşim, zihinsel gelişimin incelenmesi ve değerlendirilmesi amacı güdüldü.

Hastalar ve Metodlar:Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Departmanında konjenital hipotiroidi tanısı alan 196 çocuk ve infant 2004-2005 yılları içerisinde cinsiyet, tanı yaşı, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, tiroid USG'si, tiroid sintigrafisi, kemik yaşı, zeka testleri sonuçları açısından retrospektif olarak tarandı.

Kategorik değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırılmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Cinsiyet arası karşılaştırmalarında student-t testi kullanıldı. Tanı grupları arasında tüm değişkenler yönünden karşılaşmalarda ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular: Erkek oranı kız oranından fazla bulundu. En sık teşhis 0-1 ay arası kondu. Etiolojik dağılımda en önde % 39 ile hipoplazi geldi. 0-3 ay arası en sık uzamış sarılık, 3-6 ay arası en sık hipoaktivite, 6 ay üstü en sık büyüme geriliği bulundu. En

sık ek anomali kardiak anomali idi. Levotiroksin tedavisi sonucu % 21 oranında saç dökülmesi gözlemlendi. En erken dishormonogenetik grup teşhis edilmiş olarak görüldü. Denver testi sonucuna göre % 42 normal, % 42 anormal, % 16 şüpheli sonuç elde edildi. WISC-R testi sonuçlarına göre 1/3'ü normal (% 33), 2/3'ü anormaldi (% 67). Anormal sonuçlar % 50 hafif mental gerilik, % 45 orta mental gerilik, % 5 ağır mental gerilik olarak değerlendirildi.

Sonuç: Konjenital hipotiroidinin erken tanınması, değerlendirmelerinin çok hızlı yapılarak yüksek doz levotiroksin tedavisine başlanması, yakın ve uygun izlemlerin yapılmasının fiziksel ve mental gelişim için önemli olduğunu tekrar vurgulamak istedik.

Anahtar kelime: Konjenital hipotiroidi.

ABSTRACT

Aim: The aim was to evaluate the etiology, diagnosis time, starting time of drug, dose of drug, rate of transient-permanent, mental influence of the cases that followed in Endocrinology of Medicine of Erciyes University.

Patients and Methods: 196 infant or child that have congenital hypothyroidism that was following in Endocrinology of Medicine Faculty of Erciyes University was retrospective evaluated for sex, diagnosis time, clinic signs, laboratory signs, thyroid USG, thyroid scintigraphy, bone age, intelligence tests.

Ki-kare test was used for compare with categorical changes. The changes between sex were evaluated by student-t test. The changes between diagnosis groups were evaluated by ANOVA test.

Results: Male ratio was more than female. The most common diagnosis time was 0-1 month. The most etiology was hypoplasia with % 39. 0-3 month the most sign was prolonged jaundice, 3-6 month the most sign was hypoactivity, above 6 month the most sign was growth failure. The most extrathyroidal anomaly was cardiac anomaly with % 17. Hair loss after levothyroxin therapy was %21. It was seen that the dysmaturational group had the earliest diagnosis time. Denver Test had result that % 42 normal, % 42 abnormal, % 16 suspicion. WISC-R Test had result that 1/3 was normal (% 33), 2/3 was abnormal (% 67). Abnormal results were like % 50 slight mental retardation, % 45 median mental retardation, % 5 serious mental retardation.

Conclusion: We want again to say that early diagnosis, high dose therapy, adequate monitorization of congenital hypothyroidism is important for physical and mental development.

Key word: Congenital hypothyroidism.

GİRİŞ ve AMAÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında izlenen konjenital hipotiroidi olgularının etioloji, tanı zamanı, ilaç başlama zamanı, ilaç dozu, geçici-kalıcı oranları, mental etkileşim, zihinsel gelişimin incelenmesi ve değerlendirilmesi planlandı.

Bu amaçla konjenital hipotiroidili hastalarının dosyaları retrospektif olarak tarandı, 6 yaşı altında olan hastalara Denver, 6 yaşından sonra WISC-R testleri uygulandı.

Dosya bilgilerine göre hastaların cinsiyet, adres, telefon, tanı aldıkları tarih ve yaş, şu andaki yaşları, tanı anındaki ve bir yıl sonraki vücut ölçüleri, kemik yaşları, iyot düzeyi, tanı anındaki kan biyokimyasal değerleri, tanı anındaki ve takipteki bir yıl sonunda tiroid hormon sonuçları, tiroide ait USG ve sintigrafi incelemesi, hastanın klinik bulguları, annesinde guatr, tiroid fonksiyon testleri ve kullandığı ilaçlar, hastada saptanan ek anomaliler, hipotiroidinin altta yatan nedeni (disgenezi, dishormonogenez, atirozis) , büyüme hızları, uygulanan zeka testleri ve yaşları, pubertal gelişim yaşları, tedavi başlangıcında ilaca bağlı yan etkiler (saç dökülmesi) not edildi.

Elde edilen bilgiler analiz edilerek olgularımızın etiolojik dağılımı, tanı konulma zamanı, ilaç başlama zamanı ve dozu, kemik matürasyonu, tiroid hormon

düzeyleriile hastaların fiziksel gelişimi yanında mental etkileşim derecesi saptanmaya çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

TİROİD HORMONUNUN SENTEZİ

Tiroid bezi dolaşımdaki iyodu iyot pompası adı verilen mekanizma ile konsantre eder, tiroid hormonlarını sentezler ve dolaşıma salgılar. Tiroid hormonlarının ana maddesi iyot ve tirozindir. İyot ince bağırsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından alınır. Burada okside olan ve serbest iyoda dönüşen iyot, tirozin molekülü ile birleşerek iyodoproteine dönüşür. Kullanılmayan iyot tekrar dolaşıma geçer. İyodun çoğu idrarla, %1-2'si ter bezi ile atılır. Tirozin tiroid bezi foliküllerinin lumeninde kolloid maddeyi oluşturan en önemli protein olan tiroglobulin (Tg) içeriğinde bulunan bir aminoasittir. Tiroglobulin 100'den fazla tirozin parçacığı içerir (1).

Tiroid hormonlarının sentezi ve metabolizması

1. Tiroid bezinde iyodürün tutulması ve iyodun serbestleşmesi
2. Tiroid içeren tiroglobülin'in sentezi
3. İyodun tirozin molekülüne bağlanması ile organifikasyonu

4. Bir iyotlu MİT (monoiodotirozin) ve iki iyotlu DİT (diiodotirozin) in birleşerek T3 (triiodotironin) ve T4 (tetraiodotironin , tiroksin) oluşturulması ve folliküler kolloid içinde depolanma

5. Kolloid tiroglobülinin hidrolize olarak, MİT, DİT, T3, T4'nin serbestleşmesi ve dolaşıma salgılanması

6. MİT, DİT'lerin deiodinasyonu ve iyodun tiroid içinde tekrar kullanımı

İyodürlerin tiroid bezinde konsantrasyon mekanizması

Mekanizma çok iyi bilinmemekle birlikte iyodürlerin tiroid hücre membranından girmesi enerjiyi gerektirir, bu da oksidatif metabolizma ve fosforilasyon yolu ile sağlanır. Tükruk bezleri, mide mukozası, uterus, meme dokusu ve ince barsaklarda inorganik iyodu konsantre edebilir, ancak iyodoprotein sentez edemezler. Bromür, nitrit, tiosiyanat, perklorat ve teknesyum gibi anyonlar iyotla yarışa girer ve taşınmasını engellerler. İyodu konsantre etme yeteneğinin kişilerde farklılık göstermesi bu mekanizmanın genetik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir.

İyodun organifikasyonu

Tiroid hormon sentezi iyodürün oksidasyonu ile başlar. İyodür hücre ile kolloid lümenin birleştiği yüzeyde peroksidaz etkisi ile okside olarak serbestleşir. Bu reaksiyon için ortamda hidrojen peroksit bulunması gereklidir. Hidrojen peroksit tiroid dokusunda enzimatik reaksiyonlar ile yapılır. Serbestleşen iyot tiroglobüline bağlı tirozin molekülleri ile birleşerek monoiodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT) oluşur. Peroksidaz her iki işlemi katalize eden enzimdir.

Tiroglobülin bir glikoproteindir ve tirozin molekülleri tiroglobüline bağlı olarak bulunur. Bu tirozin moleküllerinin iyotla birleşmesi ile iodo tirozinler (MİT, DİT) oluşur.

Normal bir tiroid dokusunda 1 g tiroid bezi 50-100 mg tiroglobulin içerir. MİT, DİT, T3, T4, tiroglobülinin aminoasit eki durumundadır ve proteolitik enzimlerle ayrılırlar (1).

Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid hormonu erken beyin gelişimi ve sonraki büyüme fonksiyonu için esansiyel bir hormondur. Tiroid hormonunun synaptogenez, miyelizasyon, akson ve dendrit formasyonu, nöral migrasyon, nörogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Tiroid hormonu reseptörü ile kompleks oluşturması ile rol oynar. Bu kompleks nörolojik gelişim olaylarını sürdüren proteinleri ortaya çıkaran genlerin ifadenmesi için bir transkripsiyonel regülatör şeklinde sunulur.

Ayrıca nörotransmitter regülasyonu için önemlidir. Tiroid hormonu bir nükleer reseptörlü bir kompleks oluşturarak fonksiyon görür. Kompleks ana genleri aktive veya deaktive etmek için görev yapar.

Bu zamana kadar 4 tiroid hormon reseptörleri tespit edildi, 3'ü beyinde bulunur ve farklı zamanlarda hepsi prenatal ve postnatal olarak bulunur. Tiroid beta1 sadece up-regülatör aktivitelere sahip beyin reseptörüdür ve kognitif fonksiyonlar için önemli selektif beyin bölgelerinde lokalizedir. Beta1 reseptörleri dikkat için önemli olan kaudatta, hafıza için önemli olan hipokampusta, dilde önemli olan korteksde bulunur. Tiroid hormon reseptörleri kohlea ve retinanın gelişimindeki bir reseptördür ki işitme ve görme için görevlidir. Ayrıca serebellum ve korpus kallozumda lokalize olur (1).

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm yaklaşık 1/4000 canlı doğumda oluşur. Bu bebekler rutin yenidoğan tarama programları ile saptanabilir. Bu hastaların % 90'dan çoğunda tiroid bezinde disgenetik bir malformasyon (agenesis, ektopi) vardır. Tiroid dokusu genellikle palpe edilemez, ancak radyonükleotid sintigrafî ektopik lokalizasyondaki tiroid dokusunu ortaya çıkarabilir. Bu bebekler rutin yenidoğan tarama programları ile saptanır.

Etioloji

Konjenital hipotiroidili çocuklarda hastalık oluşumu etiolojiye bağımlı olarak değişiklik gösterir ve değişik zamanlar arasında ortaya çıkabilir. Konjenital

hipotiroidizmin çoğul etiolojisi mevcuttur ve yeni olarak çeşitli aday gen defektleri düşünülmektedir.

Tablo 1 Konjenital hipotiroidi nedenleri

1- Primer Hipotiroidizm
Geçici tip
Kalıcı tip - Disgenez (Agenezi, hipoplazi, ektopi, hemiagenezi) - Dishormonogenez - Gebelikte radyoiodin tedavisi
2- Santral Hipotiroidizm
a- Geçici tip
b- Kalıcı tip
- Konjenital enfeksiyonlar - Hipotalamik displazi - Pituitar aplazi-hipoplazi - İzole TSH eksikliği - Kombine pituitar yetmezlik
3- Tiroid hormon direnci

Ektopik ve hipoplastik bezlere sahip çocuklarda tanı gecikebilir, sonrasında hipofonksiyone durum açığa çıkar (1).

Tiroid Disgenezi: Bu grupta agenezi, ektopi, hipoplazi ve hemigenezi olguları yer almaktadır. Tüm olguların % 80-90'nı disgenezi oluşturur.

Normal tiroid migrasyonunda transkripsiyonel faktörler önemlidir ve gelişim keşfedilmiştir. Üç transkripsiyon faktörü TTF-1, TTF2 ve PAX-8 tiroid morfogenezi ve diferansiyasyon için önemlidir. Konjenital hipotiroidizmi 98 yenidoğanın bir araştırmasında 2'sinde PAX-8 geninde mutasyon, 1 infantla tiroid ektopisi, diğerinde tiroid hipoplazisi vardı. Tiroid disgenezi sporadik olarak belirir ama familial vakalar ayrıca rapor edilmiştir.

Ektopik tiroid dokusu (lingual, sublingual, subhyoid) yıllarca yeterli hormon düzeyi sağlayabilir veya erken çocukluk döneminde zayıflayabilir. Etkilenmiş çocuklar genellikle hyoidin seviyesinde, boynun orta hattında veya dilin tabanında bir büyüme nedeni ile klinik dikkati çeker hale gelir. Arasına ektopi tiroglossal kanal kistleri ile ilişkilidir. Bir ötiroid kişisinden ektopik tiroid dokusunun cerrahi ayrılması genellikle hipotiroidi ile sonuçlanır çünkü çoğu böyle hastalar başka tiroid dokusuna sahip değildir. Yenidoğan tarama programları bu hastaları saptayabilir.

Tirotropin Reseptör Blokan Antikor: Tirotropin reseptör blokan antikor tiroid-bağlayıcı inhibitör immünglobulin olarak anılır. Geçici konjenital hipotiroidizmin bir nadir nedeni yenidoğanda TSH'nın bağlanmasını inhibe eden maternal antikorların transplasental geçişidir. Sıklık aşağı yukarı 1/50.000-100.000 infanttır. Etkilenmiş infantlar ve anneleri sıklıkla ayrıca tirotropin reseptör-stimüle edici antikorlar ve TPO antikorlarına sahiptir. Teknesyum perteknetat ve ¹²⁵I sintigrafisiyle tiroid agenezi sanılabilir ancak USG ile bezin saptanması tanıyı destekler. Antikorum yarı ömrü 21 gündür ve hipotiroidizmin remisyonu 3 ayda gözlenir. Konjenital hipotiroidizmin bu nedeninin doğru teşhisi uzamış gereksiz tedavilerden uzaklaştırır gelecek gebeliklerde tekrarlama riski açısından klinisyene yön gösterir.

Tirotksinin Defektif Sentezi (dishormonogenezis): Tiroid hormonunun biyosentezindeki defektlerin bir çeşitliliği konjenital hipotiroidizm şeklinde sonuçlanabilir.

İyot Transportunun Defekti: Bu nadir defektin Japonya'dan vakaların yarısını oluşturduğu rapor edildi. Na-iodin taşıyıcısı için olan gen kodlamasında mutasyonları içerir. Geçmişte klinik hipotiroidizm (guatrlı veya guatrsız) sıklıkla hayatın ilk aylarında gelişirdi. Yeni yıllarda durum neonatal tarama programlarında saptandı. Japonya'da bununla beraber tedavi edilmemiş hastalar 10 yıldan sonra guatr ve hipotiroidizm geliştirir, belki de Japon dietlerinin yüksek doz iodin içeriğinden dolaydır.

Konsantre iyot için enerji bağımlı mekanizmalar tiroid ve tükrük bezlerinde defektiftir. Tiroid hormon sentezinin diğer defektlerinin tersine, radyoidinin ve perteknetatin uptaki düşüktür.; salya: ¹²³I'un serum oranı teşhisini yapmak için gereklilik gösterebilir. Bu durum potasyum iyodür'un fazla dozlarına sahip tedaviye cevap verir, ama T₄ ile olan tedavi daha iyidir.

Organifikasyon, Kenetlenme ve Tiroid Peroksidaz Defektleri : T₄ sentetik defektinin en yaygın şeklidir. Tiroid ile yakalanan ioididden sonra, tirozin üniteleri içine sonradan birleştirilen ioidini aktive etmek için hızlıca okside eder. Bu proçes hidrojen peroksit, tiroid peroksidaz ve hematin (bir enzim kofaktör) nin yapılarına ihtiyaç duyar; defektler bu komponentlerin her birini içerebilir ve önemli klinik ve biyokimyasal heterojenite vardır. Organifikasyon defektli tüm hastalardaki bir karakteristik bulgu radyoidinin bir test dozunun uygulanmasından sonraki 2 saatte perklorat veya tiosiyanat uygulandığında tiroid radyoaktivitesindeki azalmadır. Bu hastalarda normal kişilerle karşılaştırıldığında (% 104) perklorat salınımı % 40-90'dır.

Tiroid Peroksidaz genindeki çeşitli mutasyonlar konjenital hipotiroidizmli çocuklarda rapor edilmiştir. Pendred's sendromlu hastalar (sensörinöral sağırlık ve guatr) ayrıca bir pozitif perklorat salınımına sahiptir. Bununla beraber defekt tiroid dokusunda ioidinin, kulakta klorid transportundadır.

Tiroglobülin Sentez Defekti: Guatr, yükselmiş TSH, düşük T₄ seviyesi ve tiroglobulinin düşük düzeyi veya yokluğu ile karakterize hastaların bu heterojen grubu aşağı yukarı 100 hastada rapor edilmiştir. Konjenital guatrlı hayvan modellerindeki çalışmalar Afrika'da tiroglobulin için olan genin nokta mutasyonlarını açığa vurur. Analog moleküler defektler az hastada yayınlanmıştır.

Deiyodinasyon Defekti: Tiroglobulinden salınan monoiodotirozin ve diiyodotirozin normal olarak bir deiodinaz ile periferik dokularda veya tiroide deiyodine edilir. Serbest iodyo tiroglobulin sentezinde tekrar siklusa girer. Bu enzimin bir yetersizliğine sahip hastalar hormonal yetmezlik ve guatra yol açarak üriner ciddi iyot kaybı gösterir. Deiyodinasyon defekti sadece tiroid dokusu için sınırlanabilir veya sadece periferik dokuya veya genel olarak bulunabilir.

Maternal Radyoiodin Tedavisi: Hipotiroidizm tiroidin kanseri veya Graves hastalığının tedavisi için hamilelik boyunca radyoiodinin dikkatsiz uygulamanın bir sonucu olarak rapor edilmiştir. Fetal tiroid 70-75 günlerde iyot yakalamaya yeteneklidir. Çocuk doğurma yaşındaki bir kadın için radyoiodin düşünülürse gebelik testi ¹³¹I'in terapötik dozundan önce yapılmalıdır. Laktasyondaki kadın için radyoaktif iodyonun uygulanması ayrıca kontraendikedir, çünkü sütte hazır olarak ekskrete edilir.

Tirotropin Eksikliği: TSH eksikliği hipofiz veya hipotalamusun gelişimsel defektleri ile ilişkili durumlardan herhangi birinde oluşur. Bu durumlarda sıkça, TSH'nin eksikliği TRH'nin bir eksikliğine sekonderdir. TSH-yetersiz hipotiroidizm 1/30.000-1/50.000 infantlarda bulunur, ama sadece bu vakaların % 30-40'ını neonatal tiroid tarama ile saptanır. Etkilenmiş infantların çoğunluğu multiple hipofiz yetmezliğine sahiptir ve hipoglisemi, persistant sarıklık, orta hat yüz anomalileri, orta hat yarı dudak, septo-optik displazi ile ilişkili mikropenise sahiptir.

Pit-1 mutasyonları TSH eksikliğine sekonder hipotiroidizmin bir resesif nedenidir. Etkilenmiş çocuklar GH ve PRL'nin eksikliğine de sahiptir. Pit-1 bir gen transkripsiyon faktörüdür ki somatotroflar, laktotroflar ve tirotroflar'ın proliferasyonunun kurulması, farklılaşması için esansiyeldir. TRH stimülasyonuna PRL

ve TSH cevaplarının incelenmesi bu hastaları saptayabilir. TRH'ya, TSH'a ek olarak prolaktin cevabının eksikliği Pit-1 geninin eksikliğini düşündürmektedir.

İzole TSH eksikliği otozomal resesif bir hastalıktır. İki Japon çocuktaki DNA çalışmaları ve 2 Yunan ilişkili ailelerdeki 3 çocuktaki DNA çalışmaları TSH Beta subünite genindeki farklı nokta mutasyonlarını göstermiştir.

Tirotropin Hormon Cevapsızlığı: Hafif konjenital hipotiroidizm tip 1a psödohipoparatiroidizmle birlikte saptanmıştır. Bu hastalarda TSH için rezistansın moleküler nedeni guanin nukleotid regülatör protein, Gs nin alfa subünitesinin genetik eksikliği ile oluşmuş siklik adenozin monofosfat aktivasyonunun bozulmasıdır.

İzole TSH cevapsızlığının çeşitli örnekleri saptandı. T₄'ün serum seviyeleri düşüktü, TSH yüksektir ve eksojen TSH uygulamasına cevap alınmaz.

Tiroid Hormon Cevapsızlığı: Hastalarında T₄ ve T₃'ün aktiviteleri için rezistans vardır. Çoğu hastalar guatra sahiptir ve serbest T₃'ün düzeyleri yükselir. Bu bulgular ile Graves Hastalığı sanılabilir. Çoğu etkilenmiş hastalar klinik olarak ötiroidik olmasına rağmen cevapsızlık dokular arasında çeşitlilik gösterebilir. Bozulmuş iskelet maturasyonu, hafif mental retardasyon, hafif büyüme geriliğini içeren hipotiroidizmin ince klinik özellikleri olabilir. Dikkat eksikliği – hiperaktivite hastalığı ile bağlantılı olabilir , konuşma düzgün değildir. Bu hastaların tiroid hormonuna tam olmayan rezistansına sahip olduğu tahmin edilir. TSH düzeylerinin Graves Hastalığında olduğu gibi suprese edilmemiş olması diagnostiktir. TRH ile TSH cevabı bu hastalarda oluşur ve Graves Hastalığındaki duruma benzemez. TSH supresyonunun eksikliği rezistansın generalize olduğu ve periferik dokular gibi hipofiz bezinde direnci yansıtır. Hastalık çoğu zaman otozomal dominant geçiş gösterir. Beta tiroid reseptörünün hormon bağlayıcı kısmının 40 farklı nokta mutasyonu tespit edilmiştir.

İyot Eksikliği- Endemik Guatr: Dünyada yaygın bir nedendir. Borderline iyot eksikliği preterm bebeklerde problemlere neden olur.

Preterm Bebeklerde Tiroid Fonksiyonu: Preterm bebeklerde postnatal tiroid fonksiyonu kalitatif olarak benzerdir, ama kantitatif olarak düşüktür. Kord T₄'ü gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre azalır. Postnatal TSH dalgalanması azalır ve RDS'de olduğu gibi komplikasyonlu prematürlerde azalır. Serum T₄ hayatın ilk haftasında azalır. Bu komplikasyonlar çözüldükçe serum T₄ derece derece yükselir, 6 haftada normal termlerinkinin düzeyine ulaşır. Serum FT₄ konsantrasyonları daha az etkilenmiş gözlenir. Pretermelerde geçici primer hipotiroidizmler gözlenir. 28 haftadan küçüklerde hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatüritesine bağlı olarak problemler olabilir (1).

Klinik Bulgular

Doğumsal hipotiroidizmin klinik belirtileri içinde 42 haftalıktan ileri gebelik, 4 kg dan fazla doğum ağırlığı, hipotermi, akrosiyanoz, solunum sıkıntısı, arka fontanelin geniş olması, abdominal distansiyon, letarji, iyi beslenememe, 3. günden daha uzun süren sarılık, ödem, umbilikal herni, benekli deri, konstipasyon, büyük dil, kuru deri, kaba sesle ağlama, doğumsal anomaliler yer alır (1).

Neonatal tarama programlarından önce konjenital hipotiroidizm yenidoğan döneminde nadiren tanınabilirdi. Çünkü semptomlar ve bulgular nonspesifik ve yetersizdir. Doğum ağırlığı ve uzunluğu normaldir, ama kafa ölçüsü hafif olarak artabilir çünkü beyinin miksödemi nedeni ile en erken işareti olabilir. Beslenme zorlukları, genellikle cansız, ilgiden uzak, somlonans, hayatın ilk ayında oluşur. Respiratuar zorluklar büyük dille birlikte, apneik epizodlar, gürültülü solunumları ve nazal obstrüksiyonu içerir.

Tipik respiratuar distress sendromu ayrıca belirebilir. Etkilenmiş infantlar zayıf ağlar, fazla uyur, zayıf apatiktirler ve genel olarak cansızdırlar. Tedaviye gereksinim duymayan konstipasyona sahiptirler. Karın geniştir ve umbilikal herni sıklıkla bulunur. Isı subnormaldir. Sıklıkla 35 °c nin altındadır. Ekstremitelerinde soğuk olabilir. Genital bölge ve ekstremitelerde ödem oluşabilir. Kardiyomegali ve asemptomatik perikardial efüzyon yaygındır. Anemi sıklıkla oluşur ve hematinlerle tedaviye dirençlidir.

Takip eden aylarda fiziksel ve mental retardasyonun gelişimi daha da büyür, 3-6 aylarda tipik klinik tablo gelişir. Tiroid hormonunun bir parsiyel eksikliği olduğu zaman, semptomlar daha hafif olabilir, sendrom tam olmayabilir. Göğüs sütü tiroid hormonlarının önemli miktarını içermesine rağmen T₃ konjenital hipotiroidizme sahip memeden beslenen infatları korumak için yeterli değildir.

Çocuğun büyümesi problemlidir, ekstremiteler kısa ve kafa ölçüsü normal veya artmıştır. Ön ve arka fontaneler açıktır; doğumdaki muayene bulguları konjenital hipotiroidizmin erken tanımada bir başlangıç ipucu olarak görülebilir. Normal yenidoğan infantların sadece % 3'ü 0,5 cm den büyük bir arka fontanele sahiptir. Gözler geniş ayrıktır ve geniş burnun köprüsü çöktür. Palpebral fissürler dardır. Ağız devamlı açıktır, ince ve geniş dil ağızdan sarkar. Dişlenme bozuktur. Sırt kısa ve incedir ve klavikula üstünde yağ depozitleri olabilir. Eller geniş ve parmaklar kısadır. Deri kurudur. Miksödem ortadadır, kısmen ellerin sırtında, eksternal genitalerde ve göz kapağı derisinde gözlenir. Karotenemi deride sarı renk bozukluğu yapabilir ama skleralar beyazdır. Kafatası incedir, saçlar kaba, kolay kırılır, azdır.

Gelişim genellikle geridir. Hipotiroidik infantlar letarjiktir ve oturup kalkmayı geç öğrenirler. Sesleri kabadır ve konuşmayı öğrenemezler. Fiziksel ve mental retardasyonun derecesi yaşla artar. Seksüel maturasyon bozulabilir veya oluşmayabilir.

Kaslar genellikle hipotonik, nadiren jeneralize muskuler pseudohipertrofi (Kocher – Debre – Semelaigne Sendromu) oluşur. Etkilenmiş çocuklar atletik yapıya sahiptir. Patogenezi bilinmez; spesifik olmaya histokimyasal ve ultrastrüktürel değişiklikler kas biopsisinde gözlenir. Erkekler daha fazla sendromun gelişimine maruz kalır (1).

Laboratuar Çalışmaları

Hipotiroidi düşünülen 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.(Tablo 2)

T3 (Total,serbest), T4 (Total,serbest) düşük, TSH yüksekse primer hipotiroidizm düşünülür. T3,T4 düşüklüğü ile birlikte TSH düşükse santral hipotiroidi düşünölmelidir. Hipotalamik , hipofizer ayırımı için TRH testi yapılabilir (1).

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

Tablo 2 Yenidoğan Tiroid Fonksiyonları

Dönem	T3 (ng/dl)	R T3 (ng/dl)	T4 (mikrog/dl)	TSH mu/L	TBG mg/dl	Tg ng/ml
Kord kanı	50 (14-86)	224 (100-501)	10.8 (6.6-15)	10 (1-20)	3 (0.8-5.2)	24 (2-54)
1-3 gün	420 (100-700)	165 (49-281)	16.5 (11-21.5)	12 (1-20)	3 (0.8-5.2)	45 (1-110)
4-7 gün						
Preterm	95(10-178)	137(60-210)	7.3(1-13.4)	10.2(1-20)	2.1(1.1-3.1)	106(6-230)
Term	186(36-316)	146(34-258)	14.1(8.1-20.9)	5.6(1-10)	2.8(0.6-5)	42(2-106)
1-4 hafta	225 (105-345)	90 (26-290)	12.7 (8.2-17.2)	2.3 (0.5-6.5)	2.8 (0.6-5)	55 (9-101)
1-12 ay	175 (105-245)	40 (11-129)	11.1 (5.9-16.3)	2.3 (0.5-6.5)	2.6 (1.6-3.6)	26 (5-45)

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

Ancak kemik matürasyon gecikmesi hipotiroidi vakalarının % 40-73'ünde bulunmayabilir.

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

Tiroid bezi sintigrafisi ¹²³I-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.

EKG'de 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, alkalen fosfataz, SHBG, ferritin ve kreatin kinaz bakılabilir.

Konjenital hipotiroidiye eşlik eden, gözlenebilen veya bilinmeyen malformasyonlar için özel araştırmalar yapılabilir. Bunlar arasında en çok bilinen 22q 11 delesyonunun oluşturduğu spektrumdur. Bu spektrum içinde asimetrik ağılama 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.

Tedavi

Na- tiroksin oral yoldan verilir. Yenidoğanlarda başlama dozu 10-15 mikrogram/kg' dır. Tiroksin tabletleri demir ve soya proteini ile birlikte alınmamalıdır, çünkü demir ve soya proteini T₄ bağlayarak emilimini azaltırlar. Belli aralıklarda T₄ ve TSH ölçülmeli ve yaşa göre normal aralığa gelene kadar takip edilmelidir. TSH düzeyinin

6-8 hafta içinde normale dönüşü (<6mU/L) gözlenmiştir. Total ve serbest T4 düzeyi normalin üst sınırından % 50 yüksek tutulur (1).

L-Tiroksinin yan etkileri dozuna bağlıdır. Yüksek dozlar kraniosinostoz ve mizaç değişikliğine neden olur. Sekiz-onüç yaşlardaki çocuklarda psödötümör serebri gelişebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar tedavinin erken ve yüksek dozda başlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

Prognoz

Konjenital hipotiroidili olguların prognozu değişik faktörlere bağlıdır. Ancak en önemli gösterge erken tanınması ve yüksek doz tedavinin başlanmasıdır.

Prognozu olumsuz etkileyen diğer etkenler arasında kemik matürasyonunda gerilik ve başlangıç T4 düzeyindeki düşüklüktür (2.33 mikrogram/dl) . Hipotiroidi maternal iyot eksikliği veya beyin gelişimini etkileyen transkripsiyon faktörlerinin mutasyonuna bağlı ise mental gelişim daha olumsuzdur ve önlenemez (1).

ZEKA TESTLERİ

Denver-II Gelişimsel Tarama testi

Frankenburg ve Dodds tarafından 1967 yılında geliştirilen Denver Gelişimsel Tarama Testi 1990 yılında yeniden gözden geçirilmiş ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi oluşturulmuştur. Test 0-6 yaş arasındaki çocukların gelişimindeki sapmaları saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları Yalaz, Anlar ve Denver II ekibi tarafından yapılmıştır.

Çocuğun yaşına uygun becerileri değerlendiren bu test, asemptomatik çocukları gelişimsel problemler açısından taramada, kuşkulu durumları objektif bir ölçütlerle doğrulamada ve gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları, (örneğin nörolojik problemi olan veya perinatal problemleri olan bebekleri; nöromotor geriliği olan çocukları) izlemede kullanılır (2).

Denver II Gelişimsel Tarama Testi bir zeka testi değildir. Testi alan bebek ve çocukların zihinsel düzeyini belirlemede kullanılamaz veya testin sonucuna bakarak çocuğun zihinsel düzeyi hakkında bir şey söylenemez. Bu bağlamda ailelere bu testin ne amaçla uygulandığı konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi dört ayrı gelişim alanını değerlendirir, toplam 116 maddeden oluşur. Bu gelişim alanları:

1. Kişisel, sosyal gelişim alanı: İnsanlarla anlaşma/ uyum, kendi bireysel gereksinimlerini karşılayabilme
2. İnce motor gelişim alanı: El-göz koordinasyonu, küçük cisimleri kullanabilme, problem çözme.
3. Dil gelişimi: İşitme, anlama ve dili kullanma
4. Kaba-motor gelişimi: Oturma, yürüme, zıplama ve genel olarak büyük kasların hareketidir.

Test sırasında çocuğun tutum ve davranışları, kooperasyonu, odada bulunan ebeveyn ile olan ilişkisi de ayrıca değerlendirilir.

Testin uygulama süresi yaklaşık 20-30 dakikadır.

Denver II klinik ortamda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Testin kullanım eğitimi Hacettepe Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bölümü tarafından verilmektedir. Ayrıca testin el kitabı ve test materyali de aynı yerden sağlanabilmektedir.

Wechsler Zeka Testi (WISC-R)

Wechsler Zeka Testi (WISC-R) 6-16 yaşlar arasındaki çocuk veya gençlerin zeka düzeyini saptamak amacıyla uygulanmaktadır.

WISC-R'in Türkçe'ye uyarlama ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları Savaşır ve Şahin (1988) tarafından yapılmıştır. WISC-R'in uygulama süresi çocuğun yaşına ve zeka düzeyine göre değişim gösterdiği için yaklaşık olarak 1 ile 2.5 saat arasında değişmektedir. Objektif bir testtir.

WISC-R sözel, performans ve total IQ olmak üzere toplam üç zeka skoru vermektedir. Sözel IQ deneğin verbalizasyonunu, zihinsel yetilerini kelimelerle ifade etmesini, soyut düşünme, iki obje arasındaki benzerlikleri kategorik olarak sınıflama, sosyal kuralların öğrenilme düzeyi ve uygulanabilirliğini göstermektedir. Performans IQ , deneğin zihinsel yetilerinin el becerilerine, motor faaliyetlerine, psikomotor hızına olan etkisini göstermektedir. Özellikle sözel ve performans IQ arasındaki ilişki öğrenme güçlüğü tanısının konmasında önemli bir rol oynamaktadır. Öğrenme güçlüğü olan kişilerde bu iki skor arasındaki fark anlamlı olmaktadır. (en az 10 puan) Sözel ve performans skorlarının toplamı total skoru vermektedir (3).

Sözel zekayı (Sözel IQ) ölçen altı alt test vardır.

1. Genel bilgi: Uzun süreli hafıza, ev ortamının zenginliği, kültürel ve eğitimsel faktörler
2. Benzerlikler: Mantıksal ilişkileri görebilme, soyut mantıksal düşünme yeteneği
3. Aritmetik: İşitsel konsantrasyon, sayısal düşünme, hesaplama yeteneği, zamanı sınırı vardır
4. Sözcük dağarcığı: Sözel yetenekler kelime bilgisi, dil gelişimi
5. Yargılama: Pratik sosyal bilgiyi kullanma yeteneği
6. Sayı Dizisi: İşitsel hafıza, işitsel materyal üzerinde konsantre olabilmek yeteneğidir. Performans zekayı (Performans IQ) ölçen altı alt test vardır. Bunlar;
 - a) Resim Tamamlama: Görsel dikkat, tanıma ve ayırt etme. Zamanı sınırı vardır.
 - b) Resim Düzenleme: Sosyal olayların suçlarını önceden tayin edebilme, planlama yeteneği. Zaman sınırı vardır.
 - c) Küplerle Desen: Görsel algılama ve organizasyon, uzamsal yetenekler. Zaman sınırı vardır.
 - d) Parça birleştirme: Görsel-uzamsal ilişkileri görebilme yeteneği. Zaman sınırı vardır.
 - e) Şifre : Kısa süreli görsel hafıza, psikomotor hız. Zaman sınırı vardır.

f) Labirent: Dikkat, görsel-hareketsel koordinasyon ve planlama yeteneğini ölçer. Zaman sınırı vardır.

Sayı dizisi ve Labirentler yardımcı alt testlerdir.

WISC-R uygulanırken genellikle, çocuklar için daha ilginç olması bakımından bir sözel, bir performans alt testleri dönüşümlü olarak verilmektedir. Fakat bazen çocuğun özel durumuna göre bu sıralama değiştirilebilir. Alt testlerdeki sorular kolaydan zora giden sorulardan oluşur.

WISC-R testinin materyali Türk Psikologlar Derneği'nden, testin kullanımını öğreten kurs sonucunda sağlanabilir

HASTALAR ve METODLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Departmanında konjenital hipotiroidi tanısı alan 196 infant ve çocuk 2004-2005 yılları içinde retrospektif olarak değerlendirildi. Kayıtlı bilgilerden cinsiyet, tanı yaşı, klinik bulgular, laboratuvar incelemeleri (T3,T4,TSH,Tg, idrarda iyot), tiroid sintigrafisi, kemik yaşı, annede aynı hastalık olup olmadığını, hastalara yapılan zeka testlerinin sonuçları elde edildi. Kontrole çağrılan 125 hastaya kendi yaş gruplarına uygun zeka testleri yapıldı. Altı yaş üstüne WISC-R, altı yaş altına Denver-II zeka testleri uygulandı ve zihinsel etkileşimin boyutu incelendi.

Ayrıca hastaların ilk yılda tiroid hormon düzeyleri, büyüme hızları, kemik gelişimleri, ek anomalileri araştırıldı. Tiroksin tedavisinin yan etkileri (saç dökülmesi) sorgulandı.

İstatistiksel Metodlar

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov- Smirov Testi ile normal dağılım yönünden incelendi ve tüm değişkenlerin normal dağılım gösterdiği görüldü. Veriler ölçümle elde edildiğinden ve örnek büyüklükleri yeterli olduğundan dolayı; tanı grupları arasında tüm değişkenler yönünden karşılaşmalarda, tek yönlü varyans

analizi (ANOVA) , cinsiyet arasında karşılaştırmalarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student-t testi) ve fiziksel ölçümlerin başlangıç ve 1. yıl değerleri arasındaki farkların incelenmesinde iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired-t), değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Tüm sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı, sayı ve yüzde ile gösterildi. Tüm istatistiksel analizler sonucunda P değeri 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar istatistik paket programı ile yapıldı (SPSS 12.0 demo, SPSS inc. Chicago, Illinois).

BULGULAR

Çalışmaya retrospektif inceleme sonucunda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konulan 196 vaka dahil edildi. Olguların 81' i kız (%41.6), 115' i erkek (%58.4) idi. Erkek/Kız = 1.4 idi.

Bilgilerine güvenilir olarak ulaşılan 174 hastadan 76'sına (% 41.3) 0-1 ay arasında, 31'ine (% 16.8) 1-3 ay arasında, 9'una (% 4.9) 3-6 ay, 3'üne (% 1.6) 6-9 ay, 8'ine (% 4.3) 9-12 ay arasında, 57'sine (%31) 1 yaş üstünde iken tanı konulmuştu.

Değerlendirdiğimiz 169 hastanın dağılımında vakaların etyolojik dağılımında 77'sinde (% 39.1) hipoplazi, 12'sinde (% 6.1) ektopi, 36'sında (% 18.4) agenezi, 44'ünde (% 22.4) dishormonogenezis saptandı.(Tablo 3)

Olguların en sık bulgu ve belirtileri 0-1 ay arası bebeklerde uzamış sarılık, hipoaktivite, 1-3 ay arası bebeklerde uzamış sarılık, 3-6 ay arası bebeklerde hipoaktivite , hipotonisite, kabızlık, büyüme geriliği, 6-9 ay arası bebeklerde büyüme geriliği, 9-12 ay arası bebeklerde büyüme geriliği, kabızlık, 1 yaş üstü çocuklarda büyüme geriliği, kabızlık, uzamış sarılık olarak belirlendi.

Olgularda birlikte saptanan anomaliler arasında % 17 kardiyak anomaliler, % 14 Down sendromu, % 11 strabismus, % 11 herni, % 6 hiperaktivite, % 6

kriptorşidizm, % 3 nefrotik sendrom, % 3 makroorşidizm, % 3 Williams Sendromu, % 3 hidrosefali, % 3 iktiyozis, % 3 diabetes insipit, % 3 mikrocefali, % 3 tik bozukluğu, % 3 ambiguus genitalya, % 3 21 OH eksikliği, % 3 GH eksikliği, % 3 PCOS, % 3 beyin kisti yer almaktaydı.

Olguların 105'ine USG, 38'ine sintigrafi, 30'una hem USG hem sintigrafi yapıldı. Hastaların yapılan tiroid USG'sine göre % 57.3'ünde hipoplazi, % 30.1'i normal, % 9.7'sinde agenezi, % 1.9'unda ektopi saptandı. Hastalarda yapılan tiroid sintigrafilerine göre % 34.2'sinde ektopi, % 31.6'sında agenezi, % 15.8'i normal, % 2.6'sında hipoplazi saptandı.

Hastalarda uygulanan levotiroksin tedavisiyle ilk ay içinde % 21.2 oranında saç dökülmesi görüldü.

Olguların 30'una WISC-R testi yapıldı. 1/3'ü (10 hasta) (% 33) normal olarak değerlendirildi. 2/3'ü anormaldi (20 hasta) (% 67). Anormal sonuçların % 50'sinde hafif mental retardasyon, % 45'inde orta derecede mental retardasyon, % 5'inde ağır mental retardasyon saptandı.

Olguların 62'sine Denver testi yapıldı. Hastaların Denver testi sonucuna göre %45.3'ü anormal, %46.7'si normal, %8'ı şüpheli bulundu.

Tablo 3 Etiyolojik tanıların cinsiyet dağılımına göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishormonogenez	Diğer	Toplam
Erkek	45(%39.1)	6(%5.2)	18(15.7)	29(25.2)	17(14.8)	81(100)
Kız	31(38.3)	6(7.4)	18(22.2)	15(18.5)	11(13.6)	115(100)
Toplam	76(38.8)	12(6.1)	36(18.4)	44(22.4)	28(14.3)	196(100)

$$\chi^2= 2.496$$

$$P= 0.645$$

Erkeklerle kızlar arasında etioloji yönünden anlamlı fark bulunmadı (P= 0.645).

Tablo 4 Etiyolojiye göre tanı yaşının karşılaştırılması

	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishormonogenez	Diğer	F	p
Tanı yaşı	24.75±49.14 gün	56.62±48.20 gün	22.25±41.66 gün	7.41±18.04 gün	58.10±66.10 gün	7.11	<0.001

Tanı yaşı yönünden tanı grupları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

En erken dishormonogenezis tanınırken, sırasıyla agenezi, hipoplazi ve ektopi izlenmekteydi.

Tablo 5 Etiyolojik grupların tanı koyma dönemine göre karşılaştırılması

Tanı yaş	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishorm	Diğer	Toplam
0-1 ay	24(36.9)	3(27.3)	10(28.6)	30(68.2)	9(32.1)	76(41.5)
1-3 ay	14(21.5)	1(9.1)	8(22.9)	6(13.6)	2(7.1)	31(16.9)
3-6 ay	5(7.7)	0(0)	4(11.4)	0(0)	0(0)	9(4.9)
6-9 ay	2(3.1)	0(0)	1(2.9)	0(0)	0(0)	3(1.6)
9-12 ay	5(7.7)	0(0)	1(2.9)	1(2.3)	1(3.6)	8(4.4)
12 ay üstü	15(23.1)	7(63.6)	11(31.4)	7(15.9)	16(57.1)	56(30.6)
Toplam	65(100)	11(100)	35(100)	44(100)	28(100)	183(100)

n(%)

$\chi^2=42.294$

$p<0.01$

Tanı grupları arasında tanı yaşları yönünden çok anlamlı fark bulundu. ($p<0.01$)

Hipoplazi 0-1 ayda, ektopi 12 ay üzerinde, agenezi 12 ay üzeri ve yenidoğanda, dishormonogenezis daha yenidoğanda daha sık tanı almaktaydı.

Tablo 6 Tiroid Ultrasonografisi ve sintigrafisi ile konulan tanılar

	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishormonogenez
SİNTG	%50 15(28)	%4 2(28)	%10 5(28)	%12 6(28)
USG	%4 1(26)	%48 12(26)	%32 8(26)	%16 4(26)

Tablo 7 Etiyolojik dağılımda tiroid fonksiyonları ile karşılaştırılması

Hormon	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishorm	Diğer	F	P
TT3(ng/dl)	43.36±31.55	50.82±35.17	35.27±32.05	29.9±29.7	78±4.2	1.79	0.16
1.yıl TT3 (ng/dl)	150.34±51.93	143.89±51.07	170.34±76.32	201±53.7	224±83	2.22	0.1
TT4 (mikrogr/dl)	2.64±2.35	2.08±1.46	2.47±2.18	2.96±2.36	5.19±2.37	1.81	0.15
1.yıl TT4 (mikrogr/dl)	10.27±3.90	11.65±2.32	10.78±4.43	10.58±3.07	13.12±1.5	0.55	0.65
FT3(pg/ml)	1.66±1.53	2.46±1.00	0.95±1.27	1.62±0.93	2.39±1.3	2.93	<0.05
1.yıl FT3 (pg/ml)	2.67±1.06	2.93±0.307	2.96±1.32	2.92±0.65	2.52±0.7	0.64	0.58
FT4(pg/ml)	4.99±2.44	5.67±0.99	2.69±2.56	3.84±2.30	4.88±2.5	3.23	<0.05
1.yıl FT4 (pg/ml)	13.39±2.66	14.90±1.88	12.07±2.17	12.84±1.63	13.43±2.6	1	0.39
TSH(mU/L)	85.59±171.66	247.47±313.55	283±271	111±144	1.88±1.5	11.2	<0.001
1.yıl TSH (mU/L)	1.71±1.92	2.47±2.47	1.70±1.70	3.04±3.332	1.66±2.5	1.89	0.13
Tg(ng/ml)	81.52±173.63	53.40±40.79	15.23±25.94	660±418	49.22±19.6	29.1	<0.001
1.yılTg(ng/ml)	23.63±36.12	19.65±11.60	7.5±11.4	13.44±8.92	14±0	0.68	0.57

TSH yönünden tanı grupları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($P<0.001$)

TSH yüksekliği sıralamasında agenezi, ektopi, dishormonogenezis ve hipoplazi yer almaktaydı.

Tg yönünden tanı grupları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($P<0.001$)

Tg yüksekliği sıralamasında dishormonogenez, hipoplazi, ektopi ve agenezi yer almaktaydı.

FT4 yönünden tanı grupları arasında anlamlı fark bulundu ($P<0.05$)

FT4 düşüklüğü sıralamasında agenezi, dishormonogenez, hipoplazi, ektopi yer almaktaydı.

FT3 yönünden tanı grupları arasında anlamlı fark bulundu ($P<0.05$)

FT3 düşüklüğü sıralamasında agenezi, dishormonogenez, hipoplazi, ektopi yer almaktaydı.

Diğer hormonal değerler yönünden tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$)

Tablo. 8 Tanı yaşı ve tiroid fonksiyonlarının Denver testi ile korelasyonları

	Denver(r)
Tanı yaşı	0.147
TT3(ng/dl)	-0.024
TT4(mikrogr/dl)	-0.154
İlk yıl ortalama TT3(ng/dl)	0.209
İlk yıl ortalama TT4(mikrogr/dl)	0.078
FT3(pg/dl)	-0.238
FT4(pg/dl)	-0.140
İlkyıl ortalama FT3(pg/dl)	0.295
İlk yıl ortalama FT4(pg/dl)	0.314

Tanı yaşı ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.147, p=0.212$).

TT3 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.024, p=0.890$).

TT4 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.154, p=0.362$).

İlk yıl ortalama TT3 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.209, p=0.493$).

İlk yıl ortalama TT4 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.078, p=0.791$).

FT3 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.238, p=0.155$).

FT4 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.140, p=0.415$).

İlk yıl ortalama FT3 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.295, p=0.052$).

İlk yıl ortalama FT4 ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulundu($r=0.084, p<0.05$).

Tablo 9 Tanı yaşı ve tiroid fonksiyonlarının WISC-R testi ile korelasyonları

	<i>WISC-R ® katsayısı</i>
Tanı yaşı	<i>0.354</i>
TT3(ng/dl)	<i>0.876</i>
TT4(mikrogr/dl)	<i>-0.404</i>
İlk yıl ortalama TT3(ng/dl)	<i>0.341</i>
İlk yıl ortalama TT4(mikrogr/dl)	<i>-0.269</i>
FT3(pg/dl)	<i>0.250</i>
FT4(pg/dl)	<i>-0.368</i>
İlk yıl ortalama FT3(pg/ dl)	<i>(-)</i>
<i>İlk yıl ortalama FT4(pg/dl)</i>	<i>(-)</i>

Tanı yaşı ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.354, p=0.164$)

TT3 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.876, p=0.406$)

TT4 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.404, p=0.369$)

İlk yıl ortalama TT3 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.341, p=0.335$)

İlk yıl ortalama TT4 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.269, p=0.452$)

FT3 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=0.250, p=0.551$)

FT4 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı($r=-0.368, p=0.370$)

Tablo 10 Etiyolojik tanıların Denver testi sonuçlarına göre karşılaştırımı

Denver	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishormon	Toplam
Normal	16(55.2)	3(10.3)	3(10.3)	7(24.1)	29(100)
Anormal	13(46.4)	0(0)	3(10.7)	12(42.9)	28(100)
Şüpheli	2(40)	0(0)	1(20)	2(40)	5(100)
Toplam	31(50)	3(4.8)	7(11.3)	21(33.9)	62(100)

Tanı (%)

$\chi^2= 5.642$

P>0.05

Denver testi yönünden tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.54)

Tablo 11 Etiyolojik tanıların WISC-R Testi sonuçlarına göre karşılaştırımı

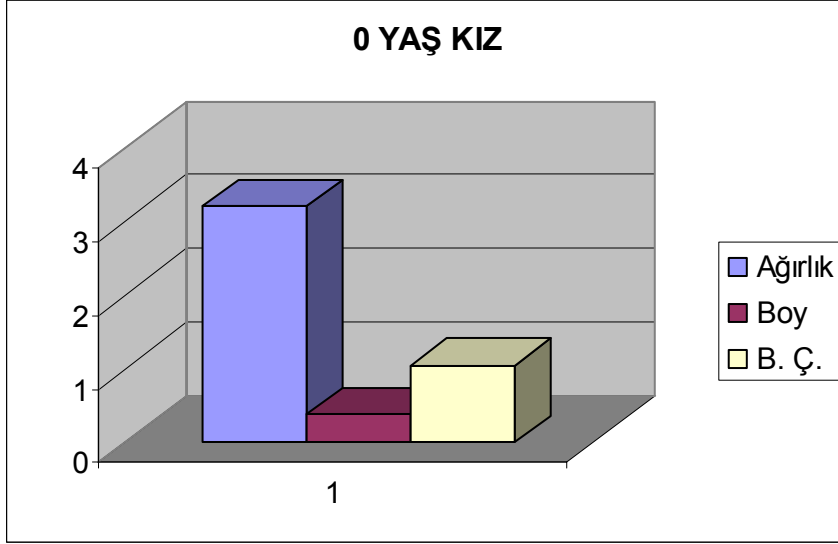
WISC-R	Hipoplazi	Ektopi	Agenezi	Dishorm	Diğer	Toplam
Hafif MR	2(20)	3(30)	4(40)	0(0)	1(100)	10(100)
Orta MR	3(50)	0(0)	4(18.7)	2(33.3)	0(0)	9(100)
Ağır MR	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
Toplam	6(35.3)	3(17.6)	8(29.4)	2(11.8)	1(5.9)	20(100)

Tanı(%)

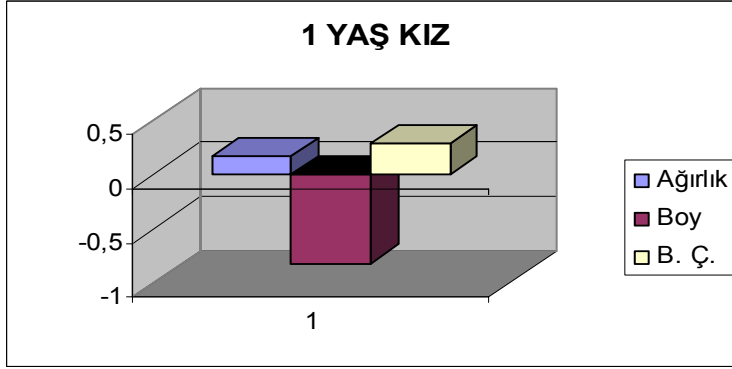
$\chi^2=9.690$

p=0.287

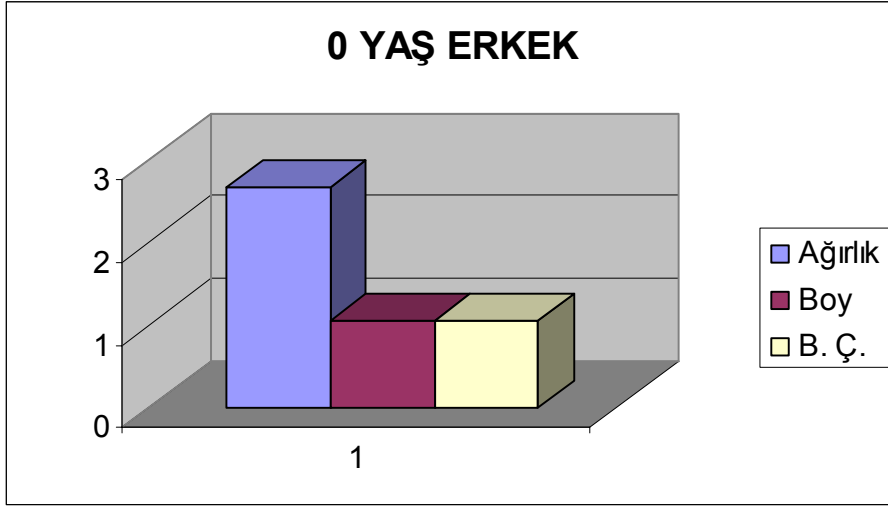
Tanı grupları arasında WISC-R testi sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.287).



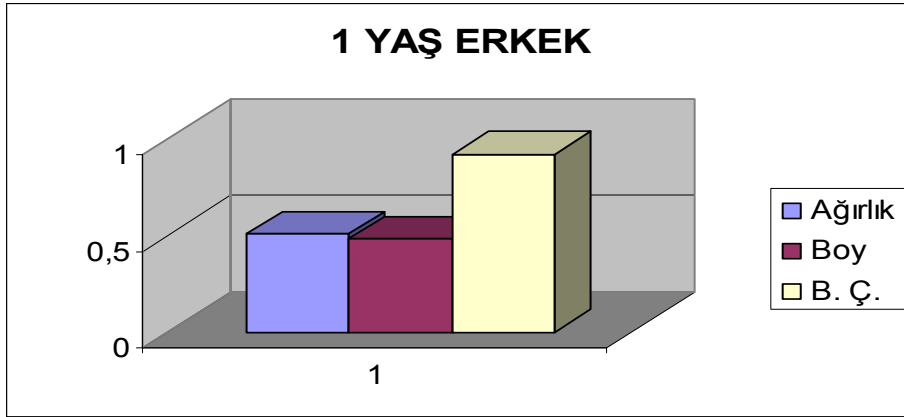
Şekil 1 Yenidoğanda tanı konulan kızlarda başlangıç ağırlık, boy,başçevresi SDS değerleri



Şekil 2 Yenidoğanda tanı konulan kızlarda 12. ay ağırlık,boy, başçevresi SDS değerleri



Şekil 3 Yenidoğanda tanı konulan erkeklerde başlangıç ağırlık, boy, başçevresi SDS değerleri



Şekil 4 Yenidoğanda tanı konulan erkeklerde 12. ayda ağırlık, boy, baş çevresi SDS değerleri.

Kızlarda vücut ağırlığı SDSsi yenidoğan döneminde 2.9 iken 1.yıl 0.2 idi.

Kızlarda boy SDSsi yenidoğan döneminde 0.5 iken 1.yıl – 0.75 idi.

Kızlarda B.Ç. SDSsi yenidoğan döneminde 0.75 iken 1.yıl 0.25 idi.(Şekil 1,2)

Erkeklerde vücut ağırlığı SDSsi yenidoğan döneminde 2.3 iken 1.yıl 0.4 idi.

Erkeklerde boy SDSsi yenidoğan döneminde 0.4 iken 1.yıl 0.4 idi.

Erkeklerde B.Ç. SDSsi yenidoğan döneminde 0.4 iken 1.yıl 0.75 idi.(Şekil 3,4)

TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, tiroid bezinin gelişimsel hatalarından veya tiroid hormon biyosentezinde doğuştan gelen bozukluklardan kaynaklanan tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik durumdur. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Yenidoğan döneminde yürütülen tarama programları hastalığın erken tanısını kolaylaştırmakla birlikte hekimin sorumluluğunu azaltmış değildir. Hastalığın kesin tanısı, erken ve yeterli tedavisi hastayı izleyen hekimin sorumluluğudur.

Konjenital hipotiroidi insidansı dünya genelinde 1:3000-4000 civarında seyretmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nin yaptığı tarama çalışmalarında 1:2700 (5) yüksek rakamların bulunması ülkemizde sorunun önemini ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda konjenital hipotiroidili 82 kız (% 41.6), 115 erkek (% 58.4) hasta mevcuttu. Kız / erkek oranı: 0.7 idi. Kurinczuk ve ark (6) kız:erkek oranını 2.5:1 olarak bulmuşlardır. Başka çalışmalar da kız:erkek oranını 2.5:1 olarak vermektedir(7,8,9). Bu oran, Unachak ve ark (10) 2:1 , Çukurova grubu (11) 1.34 , Hacettepe grubu (5) 1.1 , Ege grubu(12) bu oranı 1.3 olarak bulmuşlardır. Bizim bulgumuz bu bulgularla çelişmektedir. Eugster ve ark (13) kız:erkek oranını 0.8 oranında bulmuşlardır. Bu bizim çalışmamızla uygunluk sağlamaktadır. Ülkemizde

ailelerin kız çocuklarına daha az değer vermesi ve daha az doktora götürmesi bu oranı etkileyebilir.

Hanukoglu ve ark (14) dishormonogenetik gruba göre atiroidik grup ve disgenetik grupta kız oranının daha fazla olduğunu bulmuşlardır($p<0.001$).Bizim çalışmamızda erkeklerle kızlar arasında tanı yönünden anlamlı fark bulunmadı($p=0.645$)

Bizim çalışmamızda konjenital hipotiroidili hastaların ortalama tanı yaşları 27.11 ± 48.24 ay idi. Tanı yaşı Hacettepe grubunda 49.22 ± 49.17 ay(5), Çukurova grubunda 44.31 ay(11), Ege grubunda 354 ± 544 gün idi(12).

Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğu 0-1 ay arasında ve 1 yaş üzerinde teşhis almışlardır (Sırasıyla % 41.3, % 31). Şimşek ve ark(15) hastalarda ortalama tanı yaşını $23+14$ gün olarak bulmuşlardır. Unachak ve ark hastaların çoğunluğunun ilk 3 ay ile 1 yaş üzerinde tanı aldıklarını bulmuşlardır (Sırasıyla % 27, % 62.5) (10). Bizim bulgularımız ile uyumludur. Hacettepe grubu hastaların çoğunluğunun 1-2 yaş ve 2 yaş üzerinde tanı aldıklarını bulmuşlardır (Sırasıyla % 14, % 55.4) (5).

Genel olarak bizde en sık bulgular sırası ile uzamış sarılık, büyüme geriliği, hipoaktivite, hipotonisite iken Hacettepe grubunda en sık bulgular sırası ile büyüme geriliği, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu (5), Çukurova grubunda en sık bulgular büyüme geriliği, kabızlık, konuşamama şeklindedir. (11). Ege grubunda en sık bulgular konstipasyon , makroglossi ve sarılık idi(12). Havalı ve arkadaşları (16) en sık bulguları sırası ile genel olarak hipotiroid yüz, geniş ön fontanel, kabızlık, kaba deri, büyüme geriliği, zeka geriliği olarak bulmuşlar. Genel başvuru şikayetlerinin farklılığı başvuru dönemlerinden kaynaklanmaktadır.

Bizim bulgularımızda 0-1 ay arasında en sık uzamış sarılık (% 44), hipoaktivite (% 44), hipotonisite (% 12), 1-3 ay arasında en sık uzamış sarılık (% 55), 3-6 ay arasında en sık büyüme geriliği (% 25), konstipasyon (% 25), hipoaktivite (% 25), 6 ay üzerinde en sık büyüme geriliği (% 90), konstipasyon (% 12) semptomları , Hacettepe grubunun yaptığı çalışma ile sıklık açısından benzerlik taşımaktadır (5). Çukurova grubunun yaptığı çalışma ile de semptom ve sıklık sırası açısından benzerlik ve uyumluluk taşımaktadır (11). Unachak ve ark ilk üç ayda en sık bulunan

bulgunun uzamış sarılık olduğunu rapor etmişlerdir (10). Bu bizim ve birçok diğer çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Bizim bulgularımızda vakaların etyolojik değerlendirilmesinde hipoplazi % 39.1, dishormonogenezis % 22.4, agenezi % 18.4, ektopi % 6.1 oranlarında bulundu. Ege grubu % 72 oranında dishormonogenezis, % 27.2 oranında tiroid disgenezis bulunmuştur (12). Klett M. (4) konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde tiroid displazisini %35-42, tiroid agenezisini % 22-42, dishormonogenezisi %24-36 olarak bulmuşlardır. Bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik taşımaktadır. Eugster ve ark (13) ektopiyi % 27, dishormonogenezisi % 36, agenezisi % 27 olarak bulmuşlardır. Bizim bulgularımızla çelişmektedir. Seeherunvong ve ark (17) konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirilmesinde % 43 oranında atirozis, % 33 oranında ektopik tiroid, % 20 oranında tiroid hipoplazisi saptamışlardır. Bu bizim çalışmamızla uygunluk göstermemektedir. Unachak ve ark konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde en sık tiroid disgenezisini bulmuşlar (% 80.9), dishormonogenezis oranını % 18.9 olarak bulmuşlardır (10). Bu bizim çalışmamızla uygunluk sağlamaktadır, ancak tiroid disgenezisin dağılımı oranlarında benzerlik taşımamaktadır.

Yenidoğan döneminde tanı konulan olguların ağırlık, boy ve başçevresi SDS değerleri başlangıçta ve tedavinin 1.yılında tekrar değerlendirildi. Kız ve erkeklerde başlangıçta boy ve ağırlık SDS değerleri belirgin yüksekti (Şekil 1,3). Bu bulgu konjenital hipotiroidi olgularında ağırlık ve başçevresinin normalin üzerinde bilgisini desteklemektedir. Başlangıç boy değerlerinin de daha düşük olsa da geri bulunmadığını görmekteyiz. Tedavinin 1.yılında ise kız çocuklarında ağırlık ve başçevresine göre, boyun daha geride kaldığı, erkek çocuklarda ağırlık, boyun daha iyi olduğu, başçevresinin ise belirgin ileride yer aldığı gözlenmiştir (Şekil 2,4). Bu bulguların cinsiyet dağılımı göstermesini açıklayacak dayanak noktası bulamadık.

Stoll ve ark (18) primer persistant konjenital hipotiroidili hastaların % 10.5'inde total extratiroidal anomali ve % 6.9 oranında konjenital kardiak anomaliler saptamışlardır.

Bu oranların artış sebepleri bir çok organa olabilen teratojenik etkiden olabilir veya organogenezis esnasında tiroid hormon yetersizliğinin sonucu ortaya çıkabilir. Kardiak anomaliler içerisinde Fallot tetralojisi, VSD, ASD, PDA ön planda yer almaktadır. Bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda kardiak anomali oranı % 17 dir. Stoll ve ark kardiak olmayan spina bifida, VUR, bifid üreteral kanal, hipospadias bulmuşlar (18). Bizim çalışmamızdaki kardiak dışı anomaliler ile benzerlik taşımamaktadır. Stoll ve ark genel populusyona göre konjenital hipotiroidili hastalarda major konjenital malformasyon oranını 5 kat daha fazla bulmuşlar (18). Stoll ve ark (18) en sık malformasyon olarak kardiak ve ürogenital anomalileri not etmişlerdir. Bu başlıklar altında bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Stoll ve ark (18) bazı kardiak anomalilerin ve çeşitli hernilerin tiroid hormonlarının metabolik etkisinden olabileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da kalp defektleri ve herniler sık gözlenmektedir. Konjenital hipotiroidi ile ilişkili konjenital defektler hakkında literatürde çok az veri bulunmaktadır. Kurinczuk ve ark (6) Down Sendromunu 136 hastanın 2'sinde bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu oran % 8.9 dur. Kurinczuk ve ark (6) konjenital hipotiroidiye ek anomali oranını % 10.3 olarak bulmuşlardır. En sık anomali olarak % 4 ile kardiak anomaliler gelmektedir. Konjenital hipotiroidili çocuklarda normal populusyona göre kardiak anomalileri dört kat fazla bulmuşlar. Bizim çalışmamızda bilindiği gibi kardiak anomali oranı % 5'dir. Bu açıdan uyumludur. Bizim çalışmamızda toplam anomali oranı % 56'dır.

Çalışmamızda toplam 197 hastanın 105'ine tiroid USG'si, 38'ine tiroid sintigrafisi, 30 hastaya hem USG hem sintigrafi yapılmıştır.

De Bruyn ve ark hastalara tiroid USG'si yapmışlar, 26 hastanın 5'inde ektopik tiroid dokusuna rastlamışlardır (7). Bizim çalışmamızda tiroid ultrasonografisi ile saptanmış olan ektopik tiroid dokusu oranı daha fazladır (% 30).

Muir ve ark (19) 50 yenidoğan bebekte tiroid sintigrafisi, tiroid USG'si , Tg ile yorumlayınca ajenetik grupta ortalama serum Tg değerini 7.9 ng/ml, ektopik grupta

60.5 ng/ml olarak bulmuşlar. Bizim çalışmamızda benzer şekilde bu değerler sırasıyla 15.23, 53.40 ng/ml olarak bulundu.

Bubuteishvili ve ark tiroid sintigrafisinin tiroid ultrasonografisine göre ektopik tiroid dokusunu saptamada daha sensitif olduğunu vurgulamışlardır (20). Ancak bizim çalışmamızda ultrasonografi ile saptanmış ektopi oranı 6 kat daha fazladır. 13 ektopili hastanın USG'sinin 8'inde ektopi şeklinde bulunmazken, bizde % 2 oranında uyum bulunmuştur. Konjenital hipotiroidinin nedenini bulmak önemlidir, çünkü kalıtları ve prognozları farklıdır. Atirozis, hipoplastik gland, ektopi sporadik olaylar iken, tiroid hormon sentez bozuklukları özellikle otozomal resesif geçiş göstermektedir. Ayrıca fonksiyone tiroid dokulu hastalıklarda (ektopi, guatr, hipoplazi) nörofizyolojik gelişim daha iyidir. Bu yüzden gerek USG, gerek sintigrafi, gerekse Tg düzeyinin etyolojiyi saptamada önemlidir. USG yeni olarak önem kazanmaktadır. Tiroid anatomisini saptamada sintigrafinin değeri ön planda iken, halen konjenital hipotiroidinin teşhisi Tg yüksekliğinin demonstrasyonuna bağlı olarak kullanılmaktadır. Konjenital hipotiroidinin etyolojisini saptamada sintigrafi en doğru diagnostik modalitedir (19). Panoutsopoulos ve ark (21) 584 konjenital hipotiroidili hastanın 413'üne. Bizim çalışmamızda bu oran daha düşüktür. Panoutsopoulos ve ark (21) 3 farklı sintigrafi modalitesi (Tc-99m pertechnetate, Tc-99m ve I-123) kullanmışlardır. Bizim hastaların bir kısmına Tc-99m, bir kısmına I-123 uygulanmıştır. Panoutsopoulos ve ark (21) yapmış olduğu sintigrafik incelemelerde tiroidal ektopi ön plandadır. Bizim çalışmamızda sintigrafik bulgularda tiroidal hipoplazi yaygın olarak bulunmuştur.

Kreisner ve ark (22) 88 konjenital hipotiroidili hastaya tiroid USG ve tiroid sintigrafisi yapmışlar. Biz çalışmamıza aldığımız 196 hastanın 105'ine USG, 38'ine sintigrafi yaptık. Tiroid USG'nun disgenezisi saptamada çok doğru bir metod olduğunu vurgulamışlar. Bu bizim çalışmamızla uygunluk göstermektedir. Ayrıca Kreisner ve arkadaşları (22) USG ile sintigrafi arasında uyum bulunmuştur. Bu bizim çalışmamızla uygunluk göstermemektedir. Kreisner ve ark (22) 76 hastaya yapılan USG'nin 67'sinde disgenezi, 9'unu normal olarak bulmuşlardır. Bu 67 hastanın 42'si agenezi, 24'ü ektopi, 1'i hemiagenezi olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda % 69

hastada disgenezi saptanmıştır. Bu yönden uyumluluk vardır. Kreisner ve ark (22) 76 hastaya yapılan sintigrafi ile 68 hastada disgenezi (44 hastada agenezi, 24 hastada ektopi) 8 hastada normal bulgu bulmuşlardır. Bizim yapılan çalışmamızda sintigrafi yapılan hastaların % 31.6'sında agenezi, % 34.2'sinde ektopi, % 15.8'inde normal bulgu bulunmuştur. Sadece ektopi teşhisinde uyumluluk vardır. Böylece tiroid sintigrafisinin tiroid disgenezisinin en güvenilir teşhis metodu olduğu anlaşılmıştır.

Tiroid sintigrafisi ile tiroid glandüler dokunun varlığının veya yokluğunun tariflenmesi genetik ve prognoz açısından önem arz etmektedir (23). Pusuwan ve ark tiroid sintigrafisi metodu ile % 48.1 oranında atiroidi, % 11.1 oranında ektopik tiroid, % 40.8 oranında normal pozisyonda tiroid bezini saptamışlardır (23). Yapılan perklorat boşaltım testi ile % 30 oranında organifikasyon defektine rastlamışlardır (23). Bizim çalışmamızla benzerlik taşımamaktadır. Bir başka çalışmada 147 hastaya yapılan tiroid sintigrafisi sonucunda % 21.8 oranında atiroidi, % 42.2 oranında ektopik tiroid, % 36 oranında ötopik bez saptandı (24). Bizim çalışmamızla sıklık açısından benzerlik taşımaktadır. Aynı çalışmada perklorat boşaltım testi ile % 13 oranında organifikasyon defektine rastlanmıştır (24). Bizim çalışmamızda perklorat boşaltım testi uygulanmamıştır. Tiroid sintigrafisi ve perklorat boşaltım testi neonatal tarama ile saptanmış konjenital hipotiroidili infantların klinik incelenmesinde faydalı etyolojik, genetik, prognostik bilgi sağlayabilir (24).

Hanukoglu ve ark (14) tarama TSH değerlerini atiroitik grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da tarama TSH değeri atiroitik grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.

Hanukoglu ve ark (14) T4 değerini atiroitik grupta diğer gruplara göre daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da T4 değeri atiroitik grupta diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.

Hanukoglu ve ark (14) tanı yaşını atiroitik grupta diğer gruplara göre daha erken (düşük) olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tanı yaşı en erken olarak bulunan grup dishormonogenetik gruptur.

Konjenital hipotiroidide tüm gruplarda tedavinin esası levotiroksin tedavisine bağlıdır. Levotiroksinin kendine göre yan etkileri vardır. Özellikle çoğu yan etkisi yüksek doz tedaviye bağlıdır. Bunlar arasında konsantrasyonu zayıflatma, artmış anksiyete, sosyal geriçekilme yer alır. Yüksek doz tedavi entellektüel yönden olumlu etkiler, ancak birtakım davranışsal bozukluklar gibi yan etkileri gözlenebilir (23). Bunlardan bilinen bir yan etkisi de tedavi başlangıcından sonra gelişen saç dökülmesidir. Biz çalışmamızda % 21.2 hastada tedavi sonrası gelişen saç dökülmesi oranı saptadık. Literatür bilgilerine göre düşük tiroksin düzeyi telojen fazını artırarak saç dökülmesine yol açar. Aynı etkinin yüksek doz tiroksin ile de olabildiği düşünülmektedir (26). Konjenital hipotiroidi tedavisi başlanan bebeklerde ilk aylarda saç dökülmesinin olabileceği ebeveynlere hatırlatılmaktadır. Çünkü bazı ebeveynler ilacın zararlı olduğunu düşünerek tedaviyi kesmektedirler.

Alvarez ve ark (27) fetal ve neonatal hipotiroidizmin hayatın ilk iki yılında beyin gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu vurgulamışlardır.

Rovet ve ark (28) konjenital hipotiroidili infant ve okul öncesi dönemdeki olgularda kontrol gruplarına kıyasla entellektüel gerileme olduğunu tespit etmişler ve tiroid hormonun önemini vurgulamışlardır.

Salerno ve ark(29) başlangıçta düşük tiroid hormon düzeyi ve 1.yıl ortalama düşük tiroid hormonu düzeyleri (iyi ve erken tedavi edilmemiş) ile zeka testleri arasında doğru orantı saptamışlardır. Denver testi yaptığımız hastalarda ilk yıl ortalama FT3 ile Denver testi arasında korelasyon bulamadık. İlk yıl ortalama FT4 ile Denver testi arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu durum tedavinin ilk yılında yeterli FT4 düzeyi sağlamanın önemini ortaya çıkarmaktadır. Buna karşılık WISC-R testi yapılan hastalarda ilk yıl ortalama FT3, FT4 ile WISC-R testi arasında anlamlı korelasyon bulamadık.

Heyerdahl ark (30) serum tiroksin düzeyi ile zeka testleri sonuçları (6 yaş öncesi Bayley skorlaması, 6 yaşından itibaren WISC-R testi) arasında doğru orantı saptamışlardır. Serum tiroksin düzeyi ne kadar yüksekse o kadar iyi zeka testi sonuçları gözlemlemişlerdir.

Klett M. Almanya'da 69 konjenital hipotiroidili hasta üzerinde yaptığı IQ çalışmasında diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında (104-106) daha düşük IQ değerini (96) saptamıştır. Unachak ve arkadaşları (10) 9 yaşındaki konjenital hipotiroidili hastaların ortalama IQ değerlerini 116 olarak bulmuşlardır.

Kurinczuk ve ark (8) taradıkları 136 konjenital hipotiroidili hastaların hiçbirinde entelektüel bozukluğa ya da serebral palsy'e rastlamamışlardır. Bu bizim çalışmamızla uygunluk sağlamamaktadır. Bizim çalışmamızda Denver testleri sonucu % 40 anormal sonuç, WISC-R testleri sonucu % 20 oranında mental retardasyona rastlanmıştır.

Kreisner ve ark (31) konjenital hipotiroidili hastalarında % 25 oranında düşük IQ puan saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek olarak bulunmuştur.

Klein ve ark (32) 9-10 yaş grubu konjenital hipotiroidili hastalara WISC-R testi yapmışlar kontrol gruplarına göre düşük bulmuşlardır. Bu nedenle erken tedavinin önemine işaret etmişlerdir.

Bongers-Schokking JJ ve ark (8) erken tedavi (hayatın ilk onüç gününde) ve yüksek doz levotiroksin dozuyla tedaviye başlamasının önemini ortaya koymuşlardır.

Klein RZ ve ark (32) konjenital hipotiroidili olgularda kontrol gruplarına göre zeka düzeylerini daha düşük bulmuşlar, bunu erken teşhis edilememelerinden ve erken tedavi başlanmamasından kaynaklandığını önemle vurgulamışlardır.

Rovet (9) konjenital hipotiroidide erken teşhis ve tedavinin önemli olduğunu vurgulamıştır. Erken teşhis edilememiş ve geç tedavi edilmiş bir konjenital hipotiroidili olguda progresif beyin hasarı oluşacağını açıklamıştır.

Hrytsiuk ve ark (33) konjenital hipotiroidili olgularda bilinçsel gelişim, büyüme veya davranışın normal süreçte ve boyutta gelişimi için levotiroksinin başlangıç dozunun yüksek (15 mikrogram/kg/gün) ya da standard dozda (10 mikrogram/kg/gün) olması gerektiğini vurgulamışlardır.

Toublanc ve ark (34) başlangıç tedavisinin 10-15 mikrogram/kg/gün dozunda olması gerektiğini vurgulamışlardır.

Rovet ve ark (9) hastaları iki gruba ayırarak, birisine düşük doz (5-10 mikrogr/kg/gün), diğerine yüksek başlama dozu (10-15 mikrogr/kg/gün) şeklinde levotiroksin tedavisi vermiş, yüksek doz tedavi alanların zeka gelişiminin daha normal olduğunu, kan tiroid hormonunun daha çabuk ulaştığını görmüş ve bunu önemle vurgulamıştır.

Rovet ve ark (9) ciddi tip konjenital hipotiroidide ortadoza göre yüksek doz tedaviden daha iyi fayda gördüğünü vurgulamışlardır. IQ açığını kapatmada ciddi tipte daha fazla olmak üzere her iki tipte de yüksek doz tedavinin faydalı olduğunun önemini gözlemlemiştir. Aynı çalışmanın sonucuna göre hem ciddi tip hem de modere tip konjenital hipotiroidide yüksek doz başlangıç tedavisinin faydalı olduğunu söylemelerine rağmen, modere tipte bunun henüz net bir şekilde açık ve belirli olmadığını vurgulamışlardır. Konjenital hipotiroidili olgularda erken teşhise, erken ve yeterli tedaviye, uygun monitörizasyona rağmen kontrol grupları ile karşılaştırıldığında yine de zeka geriliğinin oluşabileceğini vurgulamışlardır.

Simoneau-Roy ve ark (35) hem ciddi tip hem de modere tip konjenital hipotiroidide levotiroksinin yüksek doz şeklinde başlangıcı aynı oranda ve oldukça faydalı bulmuşlardır.

Simoneau-Roy ve ark (35) başlangıç olarak yüksek doz tedavi alan konjenital hipotiroidili hastalarda kontrol gruplarına göre IQ değerlerini düşük bulmalarına rağmen normal ya da normale yakın bulmuşlardır.

Hanukoglu ve ark (14) konjenital hipotiroidide tüm tanı gruplarında başlangıç tedavisine, monitörizasyona (takibe) aynı oranda önem verilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Ancak ajenetik grupta bunlara bir nebze daha fazla titizlik gösterilmesi gerektiğinin de gözardı edilmemesini önemle açıklamışlardır.

Hanukoglu ve ark (14) konjenital hipotiroidide hastaların takibinin hem zihinsel hem de bedensel gelişim açısından mutlaka bir merkezde ve bir çocuk endokrinoloğu tarafından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak konjenital hipotiroidinin erken tanınması (gebelik ve yenidoğan) değerlendirmelerinin çok hızlı yapılarak yüksek doz (10-15 mikrogr/kg/gün) levotiroksin tedavisine başlanması, yakın ve uygun izlemlerin yapılmasının fiziksel ve mental gelişim için önemli olduğunu tekrar vurgulamak istedik.

SONUÇLAR

1. Erkek kız oranı 1.4 bulundu.
2. Cinsiyetler arasında etiyolojik açıdan anlamlı fark bulunmadı.
3. En sık teşhis yaşı 0-1 ay arası olarak bulundu.
4. 0-1 ay arası en sık uzamış sarılık, 1-3 ay arası en sık uzamış sarılık, 3-6 ay arası en sık hipoaktivite, 6-9 ay, 9-12 ay arası, 1 yaş üstü en sık bulgu büyüme geriliği olarak bulundu.
5. Kız ve erkeklerde başlangıçta boy ve ağırlık SDS değerleri belirgin yüksekti. Tedavinin 1.yılında ise kız çocuklarında boyun daha geride kaldığı gözlemlendi.
6. Etiyolojik dağılımda % 39 hipoplazi, % 22 dishormonogenez, % 18 agenezi, % 6 ektopi bulundu.
7. En erken dishormonogenetik grup teşhis edilmiş olarak görüldü.
8. Hipoplazi 0-1 ayda, ektopi 12 ay üstü, agenezi yenidoğan ve 12 ay üstünde daha sık tanı almış olarak görüldü.
9. TSH yüksekliği sıralamasında agenezi, ektopi, dishormonogenezis ve hipoplazi, Tg yüksekliği sıralamasında dishormonogenezis, hipoplazi, ektopi ve agenezi, FT4

ve FT3 dşklg sıralamasında agenezi, dishormonogenez, hipoplazi ve ektopi yer almaktaydı.

10. En sık ekstratiroidal anomali sıklık sırasına göre kardiyak anomali, Down, strabismus, herni, hiperaktivite olarak bulundu.

11. Levotiroksin tedavisi sonucu % 21 oranında sa dökülmesi görüldü.

12. İlk yıl ortalama FT4 düzeyleri ile Denver testi arasında anlamlı korelasyon bulundu.

13. WISC-R'a göre 1/3 hastada (% 33) normal sonuç, 2/3 hastada (% 67) anormal sonuç elde edildi. Anormal sonuçların % 50'si hafif mental gerilik, % 45'i orta mental gerilik, % 5'i ağır mental gerilik şeklinde bulundu..

14. Denver'a göre % 45.3 normal, % 46.7 anormal, % 8 Şüpheli sonuç elde edildi.

KAYNAKLAR

1. Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co 2000;1696-1704.
2. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Bölümü.
3. Savaşır I, Şahin N. Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği. T.C. Milli Eğitim Gençlik ve Spor Bakanlığı.
4. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105(Supple 4):19-23
5. Tarım Ö.F, Yordam N . Congenital hypothyroidism in Turkey: A retrospective evaluation of 1000 cases. Turk J Pediatr 1992; 34: 197-202.
6. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. J Pediatr Child Health 2002;38:187-191.

7. De Bruyn R, Ng WK, Taylor J, Campell F, Milton SG. Neonatal hypothyroidism: comparasion of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Pediatr Scand.*1990;79:1194-8.
8. Bongers-Schokking JJ, Koot HM et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
9. Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:698-700.
- 10.Unachak K, Dejkharnon P. Primary congenital hypothyroidism: Clinical characteristics and etiological study. *J Med Assoc Thai* 2004;87:612-7.
11. Yüksel B, Özer G, Kozanoglu M, Serbest M, Altınbasak S, Tok M, Gali EE. Hipotiroidik olguların tanı sırasındaki semptom ve bulguları. *Ç Ü Tıp Fak Dergisi* 1994;19:189-194.
12. Darcan Ş, Sözeri B, Gökşen D, Büyükinan M, Çoker M. Konjenital hipotiroidili olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2004;11:91-94.
13. Eugster AE, Lemay D, Zerin MJ, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643-7.
14. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac C, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *JCEM* 2001;86:186-191.
15. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 2005;59:59-336.
16. Havaladar PV, Shantaala C, Dhaded SM, Siddibhavi BM. Clinical spectrum and follow-up study of congenital hypothyroidism at district hospital in Indiana *Trop Pediatr* 1993;39:38-41.
17. Seeherunvong T, Churesigaew S. Etiologic study of primary congenital hypothyroidism. *J Med Assoc Thai.* 1998;81:653-7.

18. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Kohel C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet* 1999;42:17-20.
19. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *AJDC* 1988;142:214-216.
20. Bubuteishvili L, Garel C, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:759-64.
21. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001;28:529-533.
22. Kreisner E, Camargo-Netot E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and etiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2003;59:361-365.
23. Pusuwan P, Likitmaskul S, Intarasupt S. Thyroid scintigraphy in children with hypothyroidism. *J Med Assoc Thai* 1998;81:596-601.
24. el-Desouki M, al-Jurayyan N, al-Nuaim A, al-Herbish A. Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in diagnosis of congenital hypothyroidism. *Eur J Med* 1995;22:1005-8.
25. Alm J, Hagenfeldt C, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984;289:1171-5.
26. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Eng J Med* 1999;341:491-497.
27. Alvarez M, Carvajal F, Renon A, Perez C. Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2004;61:17-20.

28. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Psychol* 1992;17:187-213.
29. Salerno M, Militerni R, Di Maio S et al. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105-110.
30. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118:850-7.
31. Kreisner E, Schermann L, Camargo E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2004;60:250-255.
32. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Klein RZ et al.. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;116:27-32.
33. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:485-491.
34. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Acta Pediatr* 1999;88(Supple):13-4.
35. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Vuet VG. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004;144:747-52.