

T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

SAĞLIKLI TERM BEBEKLERDE TİROİD HACMİ VE
TİROİD KAN AKIMI PARAMETRELERİNİN
BELİRLENMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Alparslan Tonbul

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Mansur Tath

ANKARA

2010

TEŐEKKÜR

Fatih Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda geçen yan dal uzmanlık eğitimim s¼resince, eğitimimde çok b¼y¼k katkı ve emekleri geçen değerli hocam Prof. Dr. M. Mansur Tatlı'ya ve diğer hocalarıma teŐekk¼rlerimi sunarım. Ayrıca, tezimin kontrol ve d¼zeltme aŐamasında yardımını esirgemeyen Fatih Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı baŐkanı değerli hocam Doç. Dr. Nesibe Andıran'a, tezimin yapılma aŐamasında radyolojik ölç¼mlerin yapılmasında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Banu akır'a ve tüm yan dal eğitimi gören çalışma arkadaşlarıma teŐekk¼r ederim. Her zaman manevi desteklerini aldığım annem, babam, kardeŐlerim, çok sevdiğim eŐim ve çocuklarıma teŐekk¼r¼ bir borç bilirim.

Dr. Alparslan Tonbul

KISALTMALAR

BH	Büyüme hormonu
DIT	Diiyodotirozin
EDV	End diastolik velosite
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
MIT	Monoiyodotirozin
MSS	Merkezi sinir sistemi
PI	Pulsatilite indeksi
PSV	Pik sistolik velosite
RDUS	Renkli doppler ultrasonografi
RI	Rezistif indeks
TBG	Tiroid hormon bağlayıcı globulin
TRH	Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
US	Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Yenidoğan döneminde görülen tiroid hastalıklarının sınıflandırılması...16
Tablo 2.	Santral hipotirodizmin nedenleri.....18
Tablo 3.	Yenidoğan döneminde klinik bulguları ile hipotiroidizm tanısı alan hastaların fizik bulguları ve görülme sıklıkları.....32
Tablo 4.	Tiroid ölçümleri yapıldığında bebeklerin postnatal yaşı ve yüzdeleri....43
Tablo 5.	Sağ ve sol tiroid loblarının uzunluk, genişlik ve derinlik ölçümleri, her iki lobun hacmi, total tiroid hacmi ve istmus ön arka çapı.....44
Tablo 6.	Cinsiyetin, gebelikte tuz kısıtlamasının ve iyotlu vitamin kullanımının tiroid hacmine etkisi.....45
Tablo 7.	Her iki tiroid lobunun kan akımı parametreleri.....46
Tablo 8.	Tiroid kan akımı parametrelerinin persentil analizi.....46
Tablo 9.	Farklı ülkelerdeki çalışmalarda elde edilen yenidoğan tiroid hacimleri..49
Tablo 10.	Ülkemizde yenidoğan normal tiroid hacimlerinin ölçüldüğü çalışmalarda.....49

İÇİNDEKİLER

ÖZET	2
SUMMARY	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1.Tiroid Bezi.....	8
2.1.1. Embriyolojisi:.....	8
2.1.2 Anatomisi	9
2.1.3 Histolojisi.....	10
2.1.4 Fiziyojisi	10
2.1.5 Fetal tiroid fonksiyonları	12
2.1.6 Yenidoğanda tiroid fonksiyonları ve tiroid hormonlarının etkileri.....	13
2.2 Yenidoğanın Tiroid Hastalıkları	15
2.2.1Konjenital hipotiroidizm.....	15
2.2.2.Geçici tiroid fonksiyon bozuklukları	23
2.2.3.İyotla ilgili hastalıklar.....	27
2.2.5.Konjenital hipotiroidide klinik bulgular	30
2.2.6.Laboratuvar	32
2.3.Tiroid Ultrasonografisi.....	34
2.4.Doppler Ultrasonografi	36
2.4.1.Doppler ultrasonografi yöntemleri	37
3. MATERYAL VE METOD	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

ÖZET

Tiroid hastalıklarının tanısında tiroid ultrasonografisi vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Çeşitli tiroid hastalıklarında tiroid bezi hipoplazik ya da hiperplazik olabilmektedir. Bu nedenle tiroid hacminin normal olup olmadığının değerlendirilmesi tiroid hastalıklarına yaklaşımda kolaylık sağlar. Dünyada bir çok ülkede tiroid hacmi ile ilgili referans değerler belirlenmiş olmakla birlikte, bu değerler ülkeden ülkeye ciddi farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde de yapılan çalışmalar vardır fakat geniş bir coğrafyaya sahip bir ülke için az sayıdadır.

Doppler US ile tiroid kan akımı parametreleri ölçümü, yetişkinlerde graves hastalığı, tiroid nodülü, maligniteler, tirotoksikoz ayırıcı tanısı gibi bir çok konuda klinisyene yardımcı olmaktadır. Yenidoğanlarda henüz bu konuda yapılmış çalışmalar yoktur. Bizim bu çalışmadaki amaçlarımızdan birisi sağlıklı term bebeklerde tiroid hacimlerinin normal değerlerinin belirlenmesi, bir diğer ise tiroid kan akımı parametrelerinin yenidoğandaki normal değerlerini belirlemek ve bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutmaktır.

Çalışmaya sağlıklı term bebekler alındı. Sonuçları etkileyebilecek hastalığı olan ya da annede tiroid hastalığı, antitiroid ilaç kullanma öyküsü olan bebekler çalışmadan dışlandı.

Tiroid hacmi elipsoid yöntemle ölçüldü (uzunluk x derinlik x genişlik x $\pi/6$). Her iki lob ayrı ayrı hesaplandıktan sonra ikisinin toplamı ile toplam tiroid hacmi bulundu. Ortalama değerleri ve persentil değerleri oluşturuldu. Kan akımı parametreleri (Pik sistolik velosite, end diastolik velosite, rezistif indeks ve pulsatilite indeksi) doppler ultrasonografi ile otomatik olarak elde edildi.

Çalışmamızda ortalama tiroid hacmi $0,76 \pm 0,20$ ml olarak bulundu. Pik sistolik velosite ortalama sağda 15,24 cm/sn, solda 15,47 cm/sn ölçüldü. Diğer parametreler de ölçülerek kaydedildi.

Sonuç olarak, ülkemizde sınırlı sayıda inceleme bulunan yenidoğan döneminde tiroid volümünün normal değerleri tespit edilmiş, persentil değerleri oluşturulmuştur. Yenidoğanlarda ilk kez tiroid kan akımı parametreleri ölçülmüş ve normal değerleri kaydedilmiştir.

SUMMARY

Thyroid ultrasonography has an important role on the assesment and diagnosis of the thyroid diseases. The thyroid gland may be hyperplastic or hypoplastic in various thyroid diseases. Thus, measurment of the thyroid volume provide convenience for the evaluation of the thyroid diseases. Alhtough thyroid volume references in newborns have been determined in many countries, these values may differ in distinct countries. There are also few studies in our country but these studies are not enough since Turkey has a large geography. One of our objective in this study is to determine the normal values of thyroid volume in healthy term newborns.

Measurement of the thyroid blood flow parameters with doppler ultrasound assists to the clinicians in some diseases in adult patients (e.g Graves disease, thyroid nodules, malignancies). There is no study yet for newborns on this issue. Another aim of this study is to measure the normal values of the neonatal thyroid blood flow parameters and to encourage for the practice of doppler ultrasound in newborns.

Healthy term newborns were included in this study. The babies who have serious disases and maternal thyroid disorders or maternal usage of anti thyroid drugs are excluded.

Thyroid volume was measured by ellipsoid method (length x, width x, depth x $\pi/6$). After calculating the volumes of each lob seperately, the total thyroid volume is found by the addition of the calculated values. The mean and percentile values were calculated. Blood flow parameters (peak systolic velocity, end diastolic velocity, resistance index and pulsatility index) were obtained automatically by Doppler ultrasound.

The mean thyroid volume was $0,76 \pm 0,20$ ml in our study. Mean systolic velocity was measured 15,24 cm/sc in right lobe and 15,47 cm/sc in left lobe. Other parameters were measured and recorded.

In conclusion, the normal values of the thyroid volumes in the neonatal period have been identified and percentile values was formed for our country which has a limited number of observations. Thyroid blood flow parameters and normal values were measured and recorded for the first time in neonates.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin ultrasonografi (US) ile görüntülenmesi, yenidoğanın tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Konjenital hipotiroidizm etiyolojisi ageneziye bağlı ise tiroid bezi boyunda görüntülenemez. Ektopik tiroid olgularının çoğunda da tiroid bezi normal lokalizasyonunda görüntülenemeyebilir. Tiroid hipoplazisi ya da tiroid stimüle edici hormon (TSH) yanıtızsızlığı durumunda tiroid bezi normalden küçük iken dishormonogenez, maternal antikorların plasenta ile geçişi, annenin antitiroid ilaç ya da guatrojen kullanımı durumlarında tiroid bezi hiperplaziktir. Bunun dışında bir çok tiroid patolojisinde bezin boyutları normal de olabilir. Tiroid US'si ile tiroid bezinin hacminin ölçümü bu hastalıklara yaklaşımda kolaylık sağlar (1,2).

Günümüzde konjenital hipotiroididen şüphelenilen bebeklerin ve çocukların tiroid görüntülenmesinde en geçerli yöntem tiroid sintigrafisidir. Ektopik dokunun belirlenmesinde özellikle başarılıdır. Bununla birlikte tecrübeli bir elde ultrasonografi de başarılı sonuçlar verebilmektedir. Yapılan bir çalışmada lingual tiroid dokusu 8 hastanın tamamında başarılı olarak tespit edilmiştir (3). Sintigrafi pratik açıdan ulaşılması ve uygulaması zor bir yöntemdir.

Dünyada bir çok ülkede tiroid boyutları ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, tiroid hacimleri ülkeden ülkeye ciddi farklılıklar göstermektedir (4-7). Bu nedenle her ülkenin kendine ait tiroid hacimlerini belirlemesi önerilmektedir.

Ülkemizde yenidoğanda tiroid volümünün normal değerlerinin ölçüldüğü ikisi farklı zamanlarda Kayseri'den, biri ise Bursa'dan olmak üzere üç önemli çalışma

bulunmaktadır (8-10). Ancak Türkiye gibi geniş coğrafi alana yayılmış bir ülke için bu çalışmaların sayısı yetersizdir.

Tiroid bezinin vaskülaritesi oldukça fazladır; tiroid kanlanması Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, diffüz guatr gibi hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir (11,12). Doppler US ile elde edilen kan akım parametreleri, yetişkinlerde tiroid nodüllerine yaklaşımda, toksik difüz guatrın ayırıcı tanısında ve tiroid malinitelerine yaklaşımda kullanılmaktadır (13). Yenidoğan döneminde kullanıma girmemiş olmakla birlikte, neonatal hipertiroidi, fetal guatr gibi durumlarda ayırıcı tanıda faydalı olabileceği görülmektedir.

Biz bu çalışmada Ankara'da, sağlıklı term bebeklerde, normal tiroid hacimlerini ve persentil değerlerini bulmayı, bu değerlerin cinsiyet, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, annenin tuz kısıtlaması ya da vitamin kullanımı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri de, yenidoğan dönemindeki tiroid kan akımı parametrelerinin normal değerlerini oluşturmak ve bundan sonra yenidoğanda bu konuda yapılacak çalışmalarını teşvik etmek ve tiroid kan akımı parametrelerinin yenidoğanda kullanımını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi

2.1.1. Embriyolojisi:

Tiroid bezi embriyogenezinin 24. gününde, embriyo yaklaşık 3,5-4 mm iken orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Embriyolojik olarak tiroid primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken, hem ventrale, hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında, hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (14,15).

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler bu yapılanmaya katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (15,16).

Tiroidin aşağı göçü sırasında, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanalı oluşturur. Bu kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (14-16).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroide folliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan

itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin paralel olarak artmaya başlar ve tiroidteki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroit eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, T3 ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (15).

2.1.2 Anatomisi

Tiroid bezi kahverengimsi kırmızı renkli, damar bakımından çok zengin bir iç salgı bezidir. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. Oniki haftalık fetusta tiroid 80 mg, yenidoğanda 1 gr, yetişkinde ise 15-20 gr'dır (17). İki lobdan oluşur, ortada iki lobu birleştiren kısma istmus adı verilir. Her bir lob trakea lateralinde yer alır, superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (18,19).

Tiroid kanlanma yönünden zengin bir organdır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve süperior tiroid arter adını alır. Subklavyan arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan tiroid ima arteri bulunur. Süperior tiroid arter, eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroid kartilajının hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroid lobunun üst kutbuna doğru, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinde bulunarak, inferiora doğru iner. Tiroid ima arteri insanların % 1,5-12,2'sinde bulunur. Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta ve trakeanın önündedir.

Brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi, arkus aorta ve sol ortak karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek istmusu besler (14,16,19).

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Her iki yanda, üstte süperior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri internal juguler venlere, inferior tiroid venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür. Tiroid bezinin lenfatik drenajı, primer olarak internal juguler lenf bezlerine olur. Üst kutup ve istmusun mediali süperior grup lenf bezlerine, alt kutup inferior grup lenf bezlerine drene olur. Daha sonra, pretrakeal ve paratrakeal lenf bezlerine dökülürler (18,19).

2.1.3 Histolojisi

Fibröz bir kapsül ile sarılı olan tiroid bezi her biri 20-40 follikülden oluşan lobüllere ayrılmıştır. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur ve tiroidin temel yapıtaşıdır. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içerip, tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir (20).

2.1.4 Fizyolojisi

Foliküler hücrelerden T3 ve T4, parafoliküler hücrelerden ise kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen

hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler, mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar. Tiroiden T3 ve T4 sekresyonu, anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back) ve TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın (tirotropin releasing hormon, tirotropin serbestleştirici hormon) kontrolü altındadır. (21)

Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen iyot alımına bağımlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) olup tiroid hormonlarının 2/3'ünü bağlar. TBG'nin T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. Tiroid hormonlarının 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine, 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) periferde T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir; çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da; T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP (adenozin trifosfat)

bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (21,22).

2.1.5 Fetal tiroid fonksiyonları

Fetal T3, T4 konsantrasyonları gestasyonun ortasına kadar ya çok düşük ya da saptanamayacak düzeylerde kalmaktadır. İnsanlarda ve hayvan deneylerinde, anneden fetusa düşük fakat anlamlı seviyede T4 geçişi gösterilmiştir ve ötiroid fetuslarda kordon kanında 30-70 nmol/L (2,3-5,4 microgram/dl) gibi düşük T4 düzeyi saptanmıştır. TSH'a karşı plasentanın geçirgen olmadığı bilinmektedir. Gestasyonel 18-24. haftalarda, hipofizer TSH içeriğinde ve fetal serum TSH konsantrasyonunda progresif bir artış mevcuttur. 24. haftada fetal TSH düzeyi maternal değerleri aşar. TSH sentez ve sekresyonundaki bu uyarı, hipotalamohipofizer portal kan akımındaki ve hipotalamik TRH üretimindeki artış ile uyumluluk gösterir. Gestasyonun ortasından doğuma kadar TSH seviyesi göreceli olarak yüksek kalır ve gestasyonun ikinci yarısında fetal T4 düzeyinde göreceli bir artışı da stimüle eder. Gestasyonun ikinci yarısındaki progresif artış sonucu total T4 seviyesi termde yaklaşık 11,5 mikrogram/dL olur. Gestasyonun 20. haftasından önce düşük olan T3 seviyesi, gestasyonel 30. haftadan sonra artmaya başlar ve termde 50 ng/dl seviyesine ulaşır. Hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda ise deiyodinaz izoenzimlerinin varlığı ile T4'ten T3 üretimi olur. Serum r-T3 değeri ise fetusta oldukça yüksektir; 29. haftada 250 ng/ dl ve termde 150 ng/ dl'ye düşer (23,24).

Tiroid bağlayıcı globülin düzeyinde 10-12 ile 30. gestasyonel haftalar arasında progresif bir artış vardır. Tiroid bağlayıcı globülin düzeyindeki artış, muhtemelen fetal karaciğerdeki olgunlaşma ve östrojen stimülasyonuna cevabın bir göstergesidir. Fetal tiroid bezi ikinci trimestir boyunca iyodürü konsantre edebilir ancak, iyodür transport

mekanizmaları olgun değildir. Bu transport mekanizmaları, yüksek plazma iyodür seviyesi varlığında bile baskılanamaz (24,25).

2.1.6 Yenidoğanda tiroid fonksiyonları ve tiroid hormonlarının etkileri

Doğumla birlikte yenidoğan, kimyasal T3 eksikliğinden T3 tirotoksikozuna geçiş yapar. Serum T3 seviyelerinde gözlenen hızlı artış iki fazda olur. Doğuma çok yakın dönemde T3 seviyesi 15'ten 50 ng/dl'ye ulaşır. Yapılan hayvan deneylerinde bu artışın aynı dönemde yükselen fetal kortizol sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Kortizol, fetal karaciğerde T4'ten T3'e dönüşüm sürecinde etkili olarak, T3 düzeyini artırmaktadır (25-27).

Doğum sonrası ilk 30 dakika içinde ani bir TSH sekresyonu olur. Serum değerinin 80-90 mIU/ml'ye çıkmasında ortam ısısının düşmesinin de etken olabileceği düşünülmektedir. İlk 48 saat içinde TSH fizyolojik olarak 30 kat yüksektir. Bununla birlikte ilk 24 saat içinde bir düşüş kaydedilmekte ve 48 saat sonra 10 mIU/ml düzeyine inmektedir. Serum tiroid bağlayıcı globülin konsantrasyonları 2,5 mg/ dl seviyelerinde sebat eder ve yüksek serum T3 seviyeleri 2-3 hafta içinde erişkin değerlerine iner (28).

Doğumu takiben olan tiroid hormon artışının metabolik etkileri belirgin değildir. Ancak tiroid hormonlarının termogenez, kardiyovasküler cevaplar gibi önemli süreçlerde rol aldığı bilinmektedir.

T4 tiroid bezinin temel sekresyon ürünüdür. Bununla birlikte T4 birçok dokuda önemsiz derecede metabolik aktiviteye sahiptir ve T3 için prohormon konumundadır. Başta santral sinir sisteminde olmak üzere, tiroid hormonları birçok dokuda selüler oksidasyon hızının artışında etkilidir. İnsüline benzer şekilde, bir kısım doğrudan

metabolik etkilerinin yanı sıra hücre büyümesi ve fonksiyonunu direkt etkileyen diğer genlerin indüksiyonu ile sonuçlanan etkileri de vardır (29) .

Büyüme ve gelişmeye etkileri

- 1- Hipofizer büyüme hormonu sentezinin uyarılması.
- 2- Epidermal growth faktör sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması.
- 3- Sinir büyüme faktörü sentezinin uyarılması.
- 4- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sentez ve etkisinin BH ile uyarılmasının kuvvetlendirilmesi.
- 5- Eritropoetin üretiminin artırılması.

Metabolik etkiler

- 1- Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanmasının uyarılması.
- 2- Plazma membran glukoz transportunun uyarılması.
- 3- Laktoalbumin sentezinin prolaktin ile ve β -2 globülin sentezinin ise büyüme hormonu ile stimülasyonunun kuvvetlendirilmesi.
- 4- Hepatik lipojenik enzimlerin indüksiyonu (Yağ asidi sentetaz, G-6- PD vb).

Termojenik etkiler

- 1- Mitokondrial enzim sentezinin uyarılması.
 - a- Sitoplazmik m-RNA'nın enzim sentezini uyarılması.
 - b- Membran Na-K ATPaz stimülasyonu.
 - c- Kahverengi yağ dokusunda termogenezin uyarılması.
- 2- Protein sentezinin mitokondrial kodlanması.

2.2 Yenidoğanın Tiroid Hastalıkları

Yenidoğan tiroid hastalıkları, prenatal ya da postnatal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Klinik tablo fetal hayatta başlayabilir, doğumda saptanabilir veya geç neonatal periyotta belirginleşebilir. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıklarının tanı ve yorumunda annenin tiroid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, doğum şekli, doğumda ve daha sonra kullanılan antiseptikler, gebelik haftası, yenidoğan dönemi hastalıkları, yenidoğanda kullanılan ilaçlar, ailedeki tiroid hastalıkları ve bölgenin iyot durumu göz önünde bulundurulmalıdır (26).

Genel değerlendirmede tüm dünyada konjenital hipotiroidizmin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise konjenital hipotiroidizmin en sık nedeni tiroid disgenezileridir (2).

Yenidoğan dönemindeki tiroid hastalıklarını konjenital kalıcı hipotiroidizm, geçici tiroid fonksiyon bozuklukları, iyotla ilgili hastalıklar ve neonatal hipertiroidi olarak 4 başlıkta inceleyebiliriz. Tablo 1’de yenidoğan dönemindeki tiroid hastalıklarının bir sınıflaması görülmektedir.

2.2.1 Konjenital hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidizm, yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur. Bu hastalığın önemi toplumda sık rastlanması ve önlenemez zeka geriliğinin en önemli nedeni olmasıdır; ayrıca tedavisi etkin, kolay ve ucuzdur (2). Tiroid hormonu, beyin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan bir hormondur; nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda görev alır (30). Doğumda nadiren bulgu vermesi ve %95 vakanın asemptomatik olması nedeni ile, konjenital

hipotiroidili infantlarda, erken tanı ve tedaviye olabildiğince erken başlanması, irreversible beyin hasarını önlemede çok önemlidir (26,31,32).

Tablo 1. Yenidoğan döneminde görülen tiroid hastalıklarının sınıflandırılması (2)

I. Konjenital kalıcı hipotiroidizm

a. Santral hipotiroidizm

1. Hipotalamus

Hipotalamik displazi
İzole TRH eksikliği

2. Hipofiz

Hipofizer aplazi veya hipoplazi
İzole TSH eksikliği
Biyolojik inaktif immünreaktif TSH

3. Hipotalamus-hipofiz

TSH'nin nokturnal salınımında yetersizlik

b. Primer hipotiroidizm

1. Ontogenez bozuklukları

Agenezi
Hipoplazi
Ektopik tiroid

2. Dishormonogenez

3. Tiroid hormonuna periferik rezistans

II. Geçici tiroid fonksiyon bozuklukları

a. Prematürenin geçici hipotiroidizmi

b. Düşük T3 sendromu

c. Geçici primer hipotiroidizm

d. Geçici hipertirozinemi

III. İyot ile ilgili hastalıklar

IV. Neonatal hipertiroidi

Konjenital hipotiroidi sıklığı ülkeden ülkeye, etnik özellikler ve diğer birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Yenidoğan tarama programları öncesinde insidans ortalama 1/5000-1/10000 olarak bildirilirken, tarama programları ile birlikte oranın 1/3000-1/4000 arasında olduğu saptanmıştır (29). Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde yapılan konjenital hipotiroidizm tarama programı çalışmasında konjenital hipotiroidizm sıklığı 2376 doğumda bir olarak bulunmuştur (33).

Hipotiroidili vakalarda kız/erkek oranı yaklaşık 2-2,3/1 olarak bildirilmektedir. Konjenital hipotiroidi insidansı beyaz ırkda siyah ırka göre daha yüksektir (28,29).

2.2.1.1 Konjenital kalıcı hipotiroidizm

A) Santral hipotiroidizm

Santral hipotiroidi, tiroidin TSH tarafından yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizmi tanımlar. Bu durum hipotalamus ve/veya hipofizin anatomik veya fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkar. Santral hipotiroidi oldukça nadirdir. Hastalığın sıklığı genel popülasyonda yaklaşık %0,005 olarak bildirilmektedir. Konjenital hipotiroidilerin %5'inden daha azını oluşturur. Hasta bebeklerin yakalanması T4 ölçümü ile mümkün olmaktadır. T4 düzeyinin düşük olduğu olgularda TSH değerinin 20-25 mIU/l'den düşük olması santral hipotiroidizm için karakteristiktir (2,34).

Santral hipotiroidizm etiyolojisinde yer alan konjenital ve akkiz nedenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Santral hipotiroidizmde klinik bulgular genel olarak primer hipotiroididekine benzemekle birlikte daha hafif derecededir. Hastalarda soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, bradikardi, hipotermi, derin tendon reflekslerinde relaksasyon fazının uzaması bulguları görülür. Bu olgularda guatr gözlenmez. Genellikle diğer hipofizer hormon eksiklikleri de eşlik ettiğinden bu eksikliklere özgü bulgular çıkar. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan bulgular hipoglisemi (%74), mikropenis, inmemiş testis (%71) ve uzamış sarılıktır (35).

Tablo 2. Santral hipotiroidizmin nedenleri

1.Konjenital

a.Hipotalamik

Anensefali

Holoprozensefali

Septooptik displazi

İzole TRH eksikliği

b.Hipofizer

Aplazi, hipoplazi

Pit-1 eksikliği, Prop-1 eksikliği, Hesx-1 eksikliği

TSH reseptör mutasyonu

TSH β mutasyonu

2.Akkiz

Hipofiz-hipotalamus tümörleri, infiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositoz)

İyatrojenik (cerrahi, radyoterapi), iskemik nekroz, otoimmün hipfizit

Kafa travması, MSS enfeksiyonu, idiyopatik

Santral hipotiroidizm tanısı konulduğunda diğer hipofizer hormon düzeyleri de tetkik edilmelidir. Bu hastalarda hipofizer bölge magnetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmelidir.

Santral hipotiroidizm’de sT4 düzeyi düşük ve TSH düzeyi düşük veya normaldir. TSH salınımı diurnal ritmi bozular. Klasik olarak TRH stimülasyon testinde hipofizer hipotiroidizmde TRH’ya TSH yanıtı çok düşük, hipotalamik hipotiroidizmde

ise normal veya gecikmiş TSH yanıtı beklenir. Bununla birlikte ayırım her zaman yapılamaz (2).

B) Primer hipotiroidizm

B.1 Ontogenez bozuklukları (tiroid disgenezileri)

Tiroid disgenezisine yol açan embriyolojik defektler, konjenital hipotiroidi etyolojisinde ilk sırada yer alır. Konjenital hipotiroidi, vakalarının % 80-85'inde tiroid disgenezisine bağlıdır. Kızlarda erkeklerden iki kat fazla görülür. Sıklığı ülkemizde 1/3517 olarak bildirilmiştir (2).

Tiroid gelişimi sırasında santral komponentin gelişmemesi tiroid bezi yokluğu, diğer bir deyişle "agenezis veya atirozis" olarak adlandırılır. Tiroid hemigenezisi ise tiroidin sadece bir lobunun geliştiği gelişimsel bir bozukluktur. Olguların %80'inde sol lob yoktur. Var olan diğer tiroid lobu normalden büyüktür. Tiroid hipoplazisinde, tiroid bezi normal yerinde iken daha küçük boyutlardadır. Ektopik tiroid, tiroid gelişimi sırasında tiroid dokusunun bir kısmı veya hepsinin normal yerleşim bölgesine inişinde duraklama sonucu gelişir. Olguların %70'inde normal yerleşim yerinde bir tiroid dokusu bulunmaz. Tiroid dokusu, vakaların yaklaşık yarısında dil altında, dörtte birinde dil ile hiyoid kemik arasında, geri kalanlarda ise hiyoid kemik ile normal anatomik lokalizasyonu arasında bulunur (37).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, tiroid disgenezisinde genetik faktörlerin rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle transkripsiyon faktörlerinden TTF-1, TTF-2, Pax-8 mutasyonu olan olgularda tiroid disgenezi saptanmıştır. Yapılan bir taramada 2472 vakadan 48'inin ailesel olduğu ve bu oranın normal topluma göre 15 kat

yüksek olduğu görülmüştür. Genetik olarak heterojen bir geçiş olmakla birlikte inkomplet penetranslı otozomal dominant kalıtıma sık rastlanmaktadır (37,38).

Tiroid disgenezilerinin tanısında tiroid US'si önemlidir. Hem bezin yerinde olup olmadığının değerlendirilmesi hem de tiroid hipoplazilerinde bezin volümünün ölçümünde faydalıdır (39).

B.2 Dishormonogenez

Tiroid bezinin görevi dolaşımdan iyotu yakalayarak aktif tiroid hormon sentezini gerçekleştirmek ve bu hormonları periferal dokulara geri döndürmektir. Tiroid hormon sentezi için gereken en önemli maddeler iyodid ve tirozindir. Bu maddelerden tiroid hormon sentezi için hız sınırlayıcı olan iyodiddir (2).

Tiroid hormon biyosentezi, TSH'nın follikül hücreleri üzerinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanması ile uyarılır. Bu uyarılma sonucu cAMP aktive olur ve ardından bazı biyokimyasal olaylar gerçekleşir:

1. Hücre membranından iyot transportu
2. Tiroglobulin sentezi
3. İyotun oksidasyonu ve organifikasyonu
4. Kolloid endositozun aktivasyonu ve hücre içi fagolizozom oluşumu
5. Tiroglobulinin hidrolize olarak MIT ve DIT salıverilmesi
6. MIT ve DIT'in iyodotirozin deiyodinaz ile aktivasyonu
7. T4 ve T3'ün dolaşıma salıverilmesi

Tiroid hormon biyosentez bozukluğu, konjenital hipotirodizmin %10'undan sorumludur, sıklığı 1/30000'dir (40). Genellikle otozomal resesif geçiş göstermektedir. Dishormonogenezin etyolojisinde, tiroid bezinin iyot yakalama ve organifikasyonunda sentez basamaklarında herhangi bir enzim kusuru rol alabilir. Ailevi dishormonogenezli

bir grup hastada, Tg ve peroksidaz sentezinde genetik bozukluk varlığı bildirilmiştir (28).

Dishormonogenezli olguların karakteristik özelliği guatr olması ve ailevi geçişin gösterilmesidir. Hastaların tiroidindeki büyüme doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabilir. Bu nedenle dishormonogenezli olgularda US ile volüm ölçümü önemli yere sahiptir (2).

B.2.a İyot yakalama kusuru

Oldukça nadirdir. Tanı guatr varlığında sintigrafik olarak iyot tutulumunda yokluk veya yetersizlik olmasıyla konulur. İyodür yakalama defekti olan vakalar, tanı amaçlı verilen iyotlu maddeleri de alamadığı için agenezi ile karışabilir. Bu vakalarda tiroid bezi normalin iki-üç katı büyüyebilir. İyodür yakalama parsiyel varlığında da, tiroid ve tükrük bezlerinde radioiodin tutulmasında azalma vardır (2).

İlk olarak 1996 yılında sodyom-iyot taşıyıcı geni klonlanmış olup konjenital hipotiroidizmi bazı olgularda bu mutasyon bildirilmiştir (41).

B.2.b İyodür organifikasyon defektleri (peroksidaz sistem bozuklukları)

İyodun organifikasyonu sırasında hem oksidasyon hem de tiroglobuline bağlanma işlemleri tiroid peroksidaz enzim sistemi ile katalize edilir. Tiroid peroksidaz enziminde bir defekt veya enzim aktivasyonunda ve hidrojen peroksit üretiminde rol oynayan kofaktörlerde eksiklik sonucu iyot organifikasyon bozukluğu oluşabilir (2).

En sık görülen tiroid hormon biyosentez bozukluğudur. Tam eksikliklerin tanısında perklorat deşarj testi yardımcı olabilir. Bu test ile organifikasyon bozukluklarında perklorat ile tiroide tutulan radyoaktif iyodun hızlı bir şekilde tiroidden atıldığı gözlenir (2).

Pendred sendromu

Otozomal resesif kalıtım gösteren, ailevi guatr ve konjenital sağırlık ile karakterize bir hastalıktır. İyot organifikasyonunda hafif veya orta dereceli defkt vardır. Çoğunlukla çocuklar iyot eksikliği ile karşılaştığında bulgular belirginleşir. Bu hastalıktaki tiroid peroksidaz enzim aktivitesi normal bulunurken perklorat deşarj testinde organifikasyon bozukluğu saptanır (41).

Tiroid beta reseptörlerinin koklea ve işitmeyle ilgili beyin alanlarında yer aldığı bilinmektedir. Genel popülasyonda saptanan %0,24 oranına karşılık, tarama programları ile tanı konulan ve erken tedavi başlanan konjenital hipotiroidili bir grupta yapılan retrospektif çalışmada %20 oranında işitme kaybı saptanmıştır (42). Bu grupta, tedavinin hayatın üçüncü haftasına kadar ertelendiği kişilerde işitme kayıpları ile birlikte konuşma ve okuma sorunlarının da sebat ettiği bildirilmiştir.

B.2.c Tiroglobulin sentez bozuklukları

Tiroglobulin organifikasyondaki ana madde özeliğini taşır. Tiroglobulin geni 8. kromozom üzerinde yer alır, bu gendeki defektler tiroglobulin eksikliğine, yapısal veya fonksiyonel bozukluğa yol açabilir. 1/80000-1/100000 yenidoğanda görülür (41).

B.2.d.Tiroid bezinin TSH'a cevapsızlığı

Tiroid bezinin TSH'a cevapsızlığı, guatrsız konjenital hipotiroidi vakalarında bildirilmiştir. Tiroid sintigrafisinde tiroid bezinin görülmemesi, ultrasonografide ise normal lokalizasyonunda, küçük bir tiroid dokusu saptanması karakteristiktir. Serum TSH değerleri yüksektir ve eksojen TSH stimülasyonuna normal tiroid cevabı alınamaz. Tiroid bezinde TSH reseptörlerinin TSH bağlayan bölgesinde mütasyon varlığı gösterilmiştir (43).

B.2.e İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları

İyodinaz defektinde MIT ve DIT deiyodine olamaz ve idrarla atılarak iyot kaybına neden olur. Hastalar genellikle hipotiroid olup, doğumda veya hemen sonra gelişen guatr dikkat çekicidir (41).

B.3 Tiroid hormonlarına periferik doku direnci

Bazı konjenital hipotiroidi vakaları ise tiroid hormonuna periferik direnç nedeniyle T3, T4 ve TSH'nun yüksek oluşu ile karakterizedir ve bu durum ilk olarak 1967' de Refetoff tarafından aynı adı taşıyan bir sendrom olarak üç sağır dilsiz kardeşte bildirmiştir. Tiroid hormonuna direnç insidansı 1/50000 canlı doğumdur. Periferik direnç durumunda serum T3, T4 değerleri oldukça yüksek, TSH değerleri ise normal veya hafif yüksek olmaktadır. Yüksek tiroid hormon değerlerine rağmen TSH, TRH uyarısı ile artmakta ve TSH süpresyonu için normalden daha yüksek tiroid hormon seviyesi gerekmektedir. Nükleer T3 reseptör proteinlerinin iki geninde (17. kromozomda alfa- reseptör gen ve 3. Kromozomda beta reseptör gen) defekt sonucu, dokularda değişik oranlarda bulunan T3 alfa-1 ve beta-1 reseptörlerinde cevapsızlık ortaya çıkmaktadır. Esas olarak beta genindeki mütasyon sorumludur. Bu durum yenidoğan tarama programlarında da T4'de yükseklik ve TSH 'da ise hafif yükseklik veya normal değerler nedeni ile saptanamamaktadır (43).

2.2.2.Geçici tiroid fonksiyon bozuklukları

A) Geçici idiyopatik hipertirotropinemi

Nadir görülen bir tiroid fonksiyon bozukluğudur. Serum TSH değerleri yüksek fakat T4 değeri normal sınırlar içindedir. Tiroid fonksiyon testleri TSH yüksekliği dışında normaldir ve bu değerlerin de 3 ila 9 ay içinde normalleşmesi beklenir. Japonya'da

idiyopatik hipertropineminin prevalansı 1/16000-19000 yenidoğan iken, Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha düşük oranlar bildirilmektedir. İskoçya'da yapılan bir taramada geçici TSH yüksekliği insidansı % 25,6 olarak saptanmış ve bunlarında % 14,8'inde doğumsal malformasyon varlığı bildirilmiştir (44). Fetal dönemde maruz kalınan antitiroid ilaçlar, iyot alımında fazlalık, TSH'a tiroid bezi cevabında gecikme, TSH sekresyonunun feed back kontrolünde bozukluk sebebler arasında sayılmaktadır ancak etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Ektopik guatr ve tiroid disgenezisi ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Tedavi gerekmemekle birlikte, özellikle süt çocukluğu döneminde yakın takip gerekmektedir (44).

B) Geçici primer hipotiroidi

Prevalansı Avrupa'da 1/2000-1/8000, ABD'de 1/50000 olduğu bildirilmiştir. İnsidansı ülkemizde de olduğu gibi endemik iyot eksikliği olan ülkelerde daha yüksektir. Ülkemizde Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgelerinde daha sık görülmektedir. Bu bölgelerdeki taramalarda TSH değerleri yüksek seyretmekte, dolayısıyla tarama programında geri çağırılma oranları artmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı da, iyot eksiklik oranının ağırlığı ile paralellik gösterir. Günlük iyot alımı normal sınırların altına inince, TSH sekresyonu ve tiroid bezinde iyot tutulumu artar. İyot eksikliği sürdükçe tiroid bezi büyür ve guatr oluşur. Serumda, genellikle T4 düşük, T3 ve TSH artmıştır ancak normal değerler içinde de olabilir. İdrar iyot düzeylerindeki düşüklük, diyetle yetersiz iyot alımının, önemli bir neden olduğu görüşünü desteklemektedir.

Geçici primer hipotiroidi insidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır ve pretermelerde daha yüksektir.

Prenatal ve postnatal aşırı iyota maruz kalma da geçici hipotiroidinin önemli bir sebebidir. Radyolojik kontrast maddeler, amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar, gebelikte,

laktasyonda, cerrahi girişimlerde iyotlu lokal antiseptiklerin aşırı kullanımı, pediatrik kardiyak kateterizasyon sırasında iyot içeren kontrast madde alımı sonucu yenidoğanlar aşırı iyota maruz kalır (45).

İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde, geçici hipotiroidi insidansı ortalama 1/40000 gibi düşük değerlerdedir. Bu bölgelerde etiyojide rol alan en sık sebep antitiroid ilaçlar ve anneden fetusa geçen TSH reseptör blokan antikordur. Antitiroid ilaçlar (tiyüre deriveleri olan propiltiyürasil, metimazol, karbimazol) plasentayı geçerek hipotiroidiye yol açabilir. Bu tip geçici hipotiroidide IgG tipi blokan antikordur TSH'nin reseptörlerine fiksasyonunu engellemektedir. Bu antikordur, fetal serumda uzun süre yüksek seyrederek ve diğer kardeşlerde de saptanabilir (46).

C) Düşük T3 sendromu

Enfeksiyon, solunum sıkıntısı, uzun süren açlık, cerrahi girişim, travma, miyokard enfarktüsü gibi durumlarda T4'ün T3'e dönüşüm hızının azalmasına bağlı T3 düzeyi geçici olarak düşüktür. İlk olarak 1973'te Sullivan ve ark. ciddi ve uzamış hastalığı olan bir vakada serum ve dokularda T3 eksikliği saptamış ve bu durumu "ötiroid hasta sendromu" olarak tanımlamıştır. Serum T3 değeri düşük, r-T3 düzeyi ise yüksektir. Gestasyonel yaşı 34 haftanın altındaki infantlarda da gestasyon haftası ile ters orantılı olarak artan respiratuar distres sendromu, doğum travması, hipoksi, hipoglisemi hipokalsemi, enfeksiyon, T4'den T3'e dönüşüm hızını azaltır (47).

Pretermelerde, postnatal ilk haftalarda belirgin olan düşük T3 değerlerinin, karaciğerde T4'ten T3'e dönüşüm hızındaki yetersizliğin sonucu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör-alfa gibi sitokinlerdeki artışın da ötiroid hasta sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. T3 düşüklüğü postnatal 6-8 hafta sebat eder ve tedavi gerektirmez.

Tedavi amacıyla bazı infantlarda verilen T4 ise, r-T3 seviyesini artırırken T3'ü etkilemez (47).

D) Prematürenin geçici hipotiroksinemisi

Ekstrauterin yaşama geçen prematüre bebeklerde tiroid sistemi yeterince olgunlaşmamıştır. Hipotalamik TRH üretim ve sekresyonunun düşüklüğü, TSH'ya tiroid bezinin duyarlılığının az olması, tiroid foliküler hücrelerinin depolama kapasitesinin düşük olması, TBG düzeylerinin rölatif olarak düşük olması ve T4'ün T3'e dönüşüm kapasitesinin düşük olması prematürelere tiroid aksının iyi gelişmemiş olduğunu göstermektedir. Prematüre hipotiroksinemisi, postnatal ilk bir haftada serum TSH düzeyi normal iken tiroksin düzeyinin düşük olmasıdır. Genellikle tiroksin düzeyi postnatal 6-8. haftalarda normal düzeye yükselir. Ekstrauterin yaşama geçen prematüre bebek eş gebelik haftasındaki intrauterin fetusla kıyaslandığında normal veya düşük TSH ve T3 değerleri ile rölatif olarak hipotiroksinemiktir. Aynı zamanda serum FT4 değerleri düşük, tiroglobulin düzeyi yüksektir ve bu yetersiz iyotlanmış tiroid hormon prekürsörlerinin tiroid bezinde üretiminin arttığını gösterir. TRH'ya TSH ve T4 yanıtının normal olması hipotiroksineminin, düşük TBG konsantrasyonu ile birlikte rölatif bir hipotalamik olgunlaşma yetersizliği olduğu görüşünü desteklemektedir (48).

Den Ouden ve arkadaşlarının 32. gebelik haftasının altında ve doğum kilosu 1500 gramın altında olan bebeklerde yaptığı çalışmada, beş yaşında bu bebeklerin %13,3'de nörogelişimsel bozukluk saptanmış, dokuz yaşında bu hastaların %27'de okul başarısızlığı saptanırken, %18,3'ü özel eğitim almak zorunda kalmış (49). Diğer bir çalışma Reuss ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak 32. gebelik haftası altındaki ve 2000 gr'dan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılmıştır (50). Bebekler hafif hipotiroksinematik ve ağır hipotiroksinematik olarak iki gruba ayrılmış ve iki yaşında

şiddetli hipotiroidizm olan grupta IQ`da azalma 17,5 puan iken, hafif hipotiroidizminli grupta 5 puan olarak bulunmuştur.

Preterm bebekler düşük T3 ve T4 düzeylerine sahiptir ve hipotermi, sarılık, sürfaktan yetersizliği, apne, bradikardi, beslenme güçlüğü, konstipasyon, ödem, letarji, hipotoni ve tedavi edilenlere göre düşük büyüme ve gelişme hızı gibi hipotiroidizmin nonspesifik klinik bulgularını gösterirler (2).

Nörolojik gelişimde T4 tedavisinin etkisini araştıran çalışmalardan biri Van Wassenaer ve arkadaşları tarafından gebelik süresi 30 haftanın altındaki 30 bebeğe altı hafta boyunca 8 mg/kg/gün T4 verilerek plasebo kontrollü, çift-kör olarak yapılmıştır (51). 24. ayda her iki grup arasında mental, psikomotor skor ile nörolojik gelişim sonuçları arasında fark bulunmamıştır. 27. gebelik haftası altındaki bebeklerden oluşan grupta Bayley Mental Gelişim İndeksine göre T4 ile tedavi edilen grup plasebo grubundan 10 puan fazla skor almıştır. Prematürenin geçici hipotiroidizminde hormon replasmanı konusunda daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (51,52).

2.2.3.İyotla ilgili hastalıklar

A)İyot eksikliği

Ülkemizin de aralarında bulunduğu dünyanın birçok bölgesi iyot eksikliği problemini yaşamaktadır (53).

Fetal iyot eksikliği: Gebelik döneminde annenin en az 200 microgram/gün iyot alması gerekmektedir. Bu miktarın 100 mcg/günün altına inmesi iyot kısıtlılığı, 50 mcg/günün altına inmesi ağır iyot eksikliğini gösterir(54).

Yetersiz iyot alımı hem anneyi hem de fetusu etkiler. Annede tiroid volumü 22 ml'yi geçer, T4 düzeyi azalırken T3 normal veya yüksek bulunur. Serum tiroglobulin düzeyi 30 ng/ml'yi geçerken orta-şiddetli TSH yükselmesi görülür. Fetal iyot yetersizliğinin bulgu ve belirtileri arasında ölü doğum, erken ve geç düşükler, düşük doğum ağırlığı (toplumda %6,8 iken, iyot eksikliği grubunda %22), myelomeningosel başta olmak üzere konjenital malformasyonlarda artış, mikrosefali, perinatal mortalitede artış, fetal guatr, tiroid bezinin nükleer radyasyona duyarlılığında artış, kretenizm, tirod disgenezinde artma, orta derecede iyot eksikliği gösteren gebelerin çocuklarında dikkat eksikliği hiperaktivite, psikomotor ve mental defektler sayılmaktadır (53-56).

Neonatal iyot eksikliği: Neonatal tiroid bezinde 0,1 mg gibi çok düşük iyot rezervi vardır. Bu nedenle postnatal iyot desteğinin sürmesi şarttır. Yetersiz iyot alımı devam eden anneler (iyotsuz tuz alımı, vejeteryan diyet), anne sütü yolu ile de yeterli iyot desteği yapamadıklarından neonatal iyot eksikliğine sebep olurlar. Yenidoğan servislerinde yatan bebeklerde ise mamalarda iyot düşüklüğü, uzun süre parenteral beslenme, diüretik kullanımı iyot eksikliğine yol açabilir. Neonatal dönemde iyot eksikliği guatr, neonatal hipotiroidi, konjenital hipotiroidi taramasında geri çağrılma oranında artma, neonatal hipotirotropinemde artma şeklinde sonuçlanabilir (28).

B) İyot yüklenmesi

Gebelikte annenin aşırı iyot alması fetusu etkiler. İyot plasenta yoluyla fetusa geçer ve fetusta iyot yüklenmesine yol açar. Fetal yüklenme ile tiroid hormon sentezi duraklar (Wolf-Chaikoff etkisi), guatr ve hipotiroidi ortaya çıkar. Perinatal dönemde ise iyotlu antiseptiklerin kullanımı iyot yüklenmesi ve TSH yüksekliğine yol açabilmektedir. İyot yüklenmesi olan anneler, anne sütü yolu ile de bebeğe iyot yüklemeye devam edebilirler. Perinatal iyot yüklenmesi konjenital hipotiroidi taramalarında geri çağrılma

oranını 13 kat artırır. Neonatal dönemdeki iyot yüklenmesi daha çok tiroid fonksiyonlarının baskılanması ile sonuçlanmaktadır. İyot yüklenmesi varsa idrar iyot düzeyi 20 mcg/dl üzerinde bulunur (28,56).

2.2.4. Fetal ve neonatal hipertiroidi

En sık görülen nedeni annenin Graves hastalığıdır. Graves hastalığı gebelikte % 0,2 oranında görülür ve hastaların % 0,6-1'inde ise fetal neonatal hipertiroidizm tablosu oluşur (57,58).

Fetal hipertiroidizm: En sık nedeni annenin Graves hastalığı olsa da, annede artan tiroid hormon direnci nedeni ile artan T4 düzeyi plasental regülasyonun yetersizliği ile fetusa geçerek tirotoksikoz yapabilir. İntauterin gelişme geriliği, prematür doğum, fetal taşikardi (>160/dk), kalp yetmezliği, guatr, ileri kemik yaşı, kraniosinositoz, artmış fetal hareketler, fetal hidrops, fetal ölüm görülür. Fetal tirotoksikoz son trimestirde belirginleşirse de 19-22. gebelik haftalarında bile izlenebilir. Fetal taşikardi ve intauterin gelişme geriliği varsa şüphe edilmeli, diğer nedenler ekarte edilemiyorsa kordosentezle FT4, TSH ve tiroid stimulan antikorlar ölçülmelidir (26,57,58).

Neonatal hipertiroidizm: Annenin Graves hastalığı, aktive TSH reseptör mutasyonları, McCune Albright sendromu, iyot yüklenmesi, iatrojenik T4 yüklenmesi ve yenidoğanın tiroid hormon direnci nedenler arasında görülmektedir (28). Doğumda veya yaşamın 5-10. günlerinde ortaya çıkabilir. Doğumdan sonra IgG3 yapısında olan blokan antikorlar temizlenir ve daha uzun yarı ömürlü uyarıcı antikorlarla geç hipertiroidi tablosu ortaya çıkar. Bu tablo bazen 45 güne kadar gecikebilmektedir (23).

Klinik olarak taşikardi, aritmi, takipne, kalp yetmezliği, guatr, hipereksitabilite, jitterines, aşırı iştaha rağmen kilo alamama, karaciğer dalak büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapağı retraksiyonu, periorbital ödem, jinekomasti, kusma, ishal,

ateş, terleme, eritem, sistemik pulmoner hipertansiyon, hipertansif ensefalopati, konvülsiyonlar, hiperbilirubinemi, polisitemi-hipervizkozite, trombositopeni saptanabilir (37).

2.2.5.Konjenital hipotiroidide klinik bulgular

Konjenital hipotiroidinin klinik bulguları sıklıkla doğumda yoktur veya gözden kaçacak kadar hafiftir. Klinik bulgulara göre tanı 6-12. haftalar ya da daha geç döneme kadar gecikebilir. Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) nöronların büyümesinde gecikme, aksodentritik bağlantılarda azalma, myelinazasyonda bozulma gibi hasarlar çok büyük oranda doğum ile tedavinin başlaması arasında geçen sürede meydana geldiği için kesin tanının olabildiğince erken konulması önem kazanmaktadır (59).

Erken klinik bulgular arasında hipotoni, letarji, periorbital ödem, geniş arka fontanel (çap> 1cm), beslenme güçlükleri, solunum sıkıntısı, perioral siyanoz, uzamış sarılık, vokal kordlardaki ödeme bağlı kalın boğuk sesle ağlama, deri kuruluğu, kaba kırılğan ve seyrek saçlar, konstipasyon, sebat eden hipotermi, umbilikal herni sayılabilir (60).

Büyük ve dışarıda tutulan bir dil, abdominal şişkinlik, hiporefleksi, bradikardi, büyümede duraklama da bulgular arasında sayılabilir. Hipotiroidili bebeklerde demir tedavisine cevapsız anemi sık bir bulgudur. Hipotiroidinin klasik bulguları 6. aydan sonra belirgin olmaktadır. Burun kökünde basıklık, dar alın, şiş göz kapakları, soğuk kuru deri, kaba saçlar gibi bulguları içeren dokularda miksödem artışına bağlı tipik yüz görünümü vardır. Ağır hipotiroidide EKG ve EEG'de düşük voltaj, iletim zamanında uzama, kardiomegali ender olarak da atrioventriküler tam blok gibi bulgular vardır. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu hiponatremiye yol açabilir (60).

Konjenital hipotiroidi tanısında tiroid hormon ölçümlerinin yanısıra, kemik olgunlaşması hakkında aydınlatıcı olan diz ve ayağın radyolojik olarak değerlendirilmesi önemlidir. Kalkaneus ve talusun kemikleşme merkezleri çıkmış ise 26-28, distal femurun epifizleri çıkmış ise 34-36, proksimal tibial epifiz yeni çıkmış ise 37-38, küçük distal epifiz çıkmış ise 31-33 gebelik haftasını gösterir. Kemik matürasyonunda gecikme olguların % 40-73'ünde görülmektedir (59).

Kemik matürasyonunda gecikme prenatal başlangıcı gösterir ve genellikle sebep agenezi olup olumsuz prognoz işaretidir. Kemik yaşının geri olmaması hafif perinatal bir nedeni gösterebilir. 3000 gr ya da üzerindeki bir yenidoğanda distal femoral epifizin, 2500- 3000 gram arasındaki bir yenidoğanda distal femoral ve proksimal tibial epifizin yokluğu intrauterin tiroid hormon eksikliği lehine değerlendirilebilir (61).

Konjenital hipotiroidili vakalarda tiroid dışı konjenital anomaliler oldukça sıktır. Yapılan tarama çalışmalarında vakaların %20 ile %32'sinde bir veya daha fazla malformasyon olduğu bildirilmiştir. Bu oran toplumun genelinde konjenital malformasyon insidansının % 3,2 olduğu gözönünde tutulursa oldukça yüksektir. Down sendromlu 1130 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada kalıcı konjenital hipotiroidi insidansının 1/141 yani normal popülasyona göre 28 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (49). Asimetrik ağlama yüzü, timik hipoplazi, hipoparatiroidi, konjenital kalp hastalığı, dismorfik bulgular, konuşma bozukluğu, mental retardasyon ve büyüme geriliği ile seyreden geniş bir spektrum 22q11.2 delesyonu ile birlikte bulunmaktadır (62).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminde klinik bulguları ile hipotiroidizm tanısı alan hastaların fizik bulguları ve görülme sıklıkları Tablo 3'te görülmektedir (2).

Tablo 3. Yenidoğan döneminde klinik bulguları ile hipotiroidizm tanısı alan hastaların fizik bulguları ve görülme sıklıkları

Bulgular	Sıklık (%)
Uzamış sarılık	64,5
Hipotoni	41,9
Ödemli ve kaba yüz	41,9
Dil büyüklüğü	35,5
Umbikal herni	32,3
Cilt kuruluğu	29,0
Guatr	25,8
Kabızlık	22,6
Livedo retikularis	6,5

Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidide tanı için gereken klinik bulguların hayatın erken döneminde oluşmaması ya da çok az olması da tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır. İntrauterin etkilenme nedeniyle erken tedaviyle bile düşük düzeyde beyin hasarı olabileceği bildirilse de tarama programlarıyla erken tanı konan ve tedaviye başlanan vakalarda mental retardasyonun önlenildiği ya da en aza indirildiği bilinmektedir (49).

2.2.6.Laboratuvar

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olan laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerini kapsar:

1-) Endokrin testler: Bebeklerde serum total ve serbest T3, T4, TSH ve Tiroglobülin düzeyi ölçümü yapılır. Primer hipotiroidide T4 ve FT4 düşük TSH düzeyi yüksektir. Tg düzeyi agenez, hipoplazi ve Tg sentez defektinde düşük, ektopide biraz yüksek, iyot eksikliği ve dishormonogenezde oldukça yüksek bulunmaktadır. Dishormonogenezde genellikle 600 ng/ml üzerinde bulunmuştur (31,32). Elde edilen tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken gebelik haftası, postnatal yaş, bebeğin hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar yöntemleri dikkate alınmalıdır. İhtiyaç duyulan olgularda TRH testi yapılabilir. İntravenöz verilen TRH sonrası, TSH düzeyinde 30 dakika sonra artma (en az 2 mIU/ml) daha sonra 90 dakika içinde normal değere dönme beklenir. TRH testi primer ve santral hipotiroidi ayırımında yol göstericidir. TRH uyarımı ile TSH'un 35 üzerine çıkması abartılı cevap olarak yorumlanır ve primer hipotiroidiyi destekler. Cevap alınamaz ise hipofizer problem vardır. Normal ve/veya uzayan (60, 120 dk) TSH cevabı hipotalamik TRH eksikliğini destekler. Ayrıca 4. saatte yeterli T4 düzeyinin oluşması da TRH eksikliğini gösterebilir (31,32).

2-) İyot tutulumu: Oral veya intravenöz I-131 veya I-123 verilerek , tiroid bezinin iyotu yakalama oranı değerlendirilir (63).

3-) Tiroid Sintigrafisi: İyot-123 veya teknesyum 99 ile yapılır. Tiroid bezinin anatomik değerlendirilmesinde sintigrafik inceleme iyi bir modalitedir. Bununla birlikte, TSH-blokan antikör veya iyot yakalama kusuru varlığında yetersiz görüntü alındığı, yenidoğanın gama-irradiyasyonun onkojenik etkisine maruz kaldığı da göz önünde tutulmalıdır. Tiroid sintigrafisi maliyet, yapılabilirlik, tedaviyi etkilemesi bakımından tiroid ultrasonografisine göre dezavantajlıdır. Ancak sintigrafik çalışmalar ektopik tiroid dokusunu göstermede ultrasondan daha etkilidir (63).

4-) Tiroid antikorlarının ölçümü: Tiroid antimikrozomal, antitiroid peroksidaz, antitiroglobülin antikorlar, tiroid uyarıcı antikor, TSH bağlanmasını bloke edici antikorlar ölçülebilir (28).

5-) Tiroid hormon bağlayıcı protein ölçümü

6-) Diğer laboratuvar bulgular: Konjenital hipotiroidili bebeklerde hipoglisemi, kreatinin yüksekliği, hiponatremi, alfa fetoprotein yüksekliği, EKG’de bradikardi, voltaj düşüklüğü, QT uzaması, R dalgasından sonra basık ve uzun T dalgası (kubbe-minare bulgusu) saptanabilir. Sözü edilen EKG bulguları yenidoğan döneminde fazla belirgin olmayıp tanı ve tedavisi geciken olgularda görülmektedir (60).

7-) Moleküler ve genetik çalışmalar: Hastalarda TSH reseptör, TTF1, TTF2, PAX-8 (T-24), DUOX 1-2, Pendrin gen mutasyonları çalışılabilir (26).

8-) Annenin incelenmesi: Annede guatr, iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, tiroid disgenezi, Hashimoto ve Graves Hastalığı araştırılır.

2.3.Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi, yoğunluk farkı ve bununla ilişkili olarak akustik fark gösteren yapıların farklı eko vermesinden faydalanılarak uygulanan, radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir. Diagnostik US’de kulağın işitebileceğinden daha yüksek frekanslı sese (2-10 MHz) ihtiyaç vardır. Bu yüksek frekanslı sesi elde edebilmek için mekanik ve elektrik enerjilerinin birbirine çevrilmesi temeline dayanan “piezoelektrik” olayından yararlanır. Enerji çevirici olarak “transducer” adı verilen seramik diskler kullanılır. Çeviriciler, ses dalgasını oluşturur ve geriye doğru toplar. Rutin uygulamada kullanılan çeviriciler real-time şeklindedir. Çeviriciler prob olarak adlandırılan bir başlıkla taşınmaktadır (64). Tiroid bezinin boyutlarının doğru bir şekilde belirlenmesi,

tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi, iyot eksikliği ile ilgili sorunların yaşandığı coğrafi bölgelerin taranması ve radyoyodür tedavisi için doz ayarlanmasında faydalı olmaktadır (5,65-69). US erişkinlerde daha sık olmak üzere tiroidin solid ve kistik yapılarının ayırımında, ekstratiroidal lezyonların intratiroidal yapılardan ayırt edilmesinde etkili bir yöntemdir (65). Yüksek rezolüsyonlu gerçek zamanlı tiroid US kolay uygulanan, noninvazif bir görüntüleme yöntemi olup yenidoğan tarama testlerinde özellikle yüksek TSH değeri elde edilen vakalarda yararlı olmaktadır. Tiroid US'i özellikle konjenital hipotiroidi tarama programalarında hipotiroidi saptanan yenidoğanlarda etiyojolojiyi aydınlatmada, ektopi ve agenezisi göstermede yararlıdır (39).

Yenidoğan dönemi de dahil her yaşta oldukça güvenilir bir yöntem olan tiroid volümü hesaplanır ve bezin ekojenitesi değerlendirilir. Tiroid volumünün hesaplanmasında Brunn formülü ya da elipsoid formül dediğimiz formül kullanılır (70). Ovoid hacmi formülünden yararlanarak her iki lob içinde ayrı ayrı üç boyut ($b_1=en$, $b_2=boy$, $b_3=derinlik$) ölçülür ve milimetre cinsinden olan üç boyut birbirleri ile çarpılır. Elde edilen sonuç 0.523 ($=\pi/6$) katsayısı ile bir kez daha çarpma işlemi uygulanır ($b_1 \times b_2 \times b_3 \times 0.523$). Sonrasında her iki lob volümleri toplanarak total tiroid volümü bulunur. US ile elde edilen sonuç ile gerçek tiroid volümü arasında $\pm\% 10$ gibi bir fark olabileceği ileri sürülmüştür. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada bir grupta aynı gözlemcinin farklı ölçümlerinde $\% 8.4 \pm 6.7$, farklı gözlemciler arasında ise $\% 13.3 \pm 8.2$ gibi bir farklılık varlığı bildirilmiştir (71).

İyot eksikliği, dishormonogenez gibi hastalıklarda tiroid bezi normalden büyükken, tiroid hipoplazisi, TSH yanıtızsızlığı durumunda tiroid normalden küçüktür. Tiroid US'si ile tiroid volümü ölçümü bu hastalıklara yaklaşımda yarar sağlar (2).

2.4.Doppler Ultrasonografi

Ultrasonografik ses dalgaları transdüserden salınmakta, farklı ara yüzlerden yansiyarak transdüserine dönmektedir. B-mod ultrasonografide görüntü oluşturulurken dönen ekonunun yansıma miktarı ve proba ulaşan ses dalgasının gönderilmesiyle alınması arasındaki süre hesaplanmakta, dönen dalga farklı derinliklerde farklı gri tonlarında kodlanmaktadır (72).

Doppler ultrasonografide akım bilgisi eritrositlerin yüzeyinden yansıyan ses dalgalarının frekans değişiminden yararlanılarak oluşturulur (72). Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi $F = 2 \times V \times f_0 \times \cos \theta / c$ ile tanımlanmıştır. Bu denklemde F = Doppler kayma frekansını, V = kaynağın hızını, θ = ses demetinin açısını, c = ortamdaki ses hızını (1540 m/sn), f_0 = gönderilen ultrason dalgasının frekansını ifade eder. Doppler eşitliğine göre Doppler kayma frekansı, transdüser frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Doppler frekansı ne kadar büyükse, frekans farkı dolayısıyla akıma olan duyarlılık o kadar fazladır (72). Kan birçok değişik çaptaki eritrositin oluşturduğu dağınık inhomojeniteler içeren heterojen bir ortamdır. Gönderilen ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu yansıtıcı yüzeyden (eritrosit) çok büyük olduğunda, temel olay saçılmadır. Bu tip saçılma "Rayleigh- Tyndall saçılması" olarak adlandırılır ve miktarı ses frekansının 4. dereceden üssü ile doğru orantılıdır. Bu nedenle kullanılan transdüserin frekansı önem taşımaktadır (72). Ses dalgalarının insan dokusu içerisindeki hızı ortalama 1540 m/sn olarak varsayılır. Doppler eşitliğinde diğer parametreler de önceden belirlenmiş durumda olduğundan frekans farkı ağırlıklı olarak açığa bağlı olur (72).

Doppler denkleminde θ , akımın yönü ile ultrason demeti arasındaki açıdır. Doppler açısı ölçülebilirse, akım hızı hesaplanabilir. Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler, $\cos \theta$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük hatalara neden olabilir (73).

2.4.1.Doppler ultrasonografi yöntemleri

Klinikte Doppler US'un sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi birkaç farklı uygulaması vardır.

Sürekli Dalga Doppler: Başlıkta biri sürekli ses dalgası yayan, diğeri ise yansıyan ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transdüser vardır. Bu yöntem Doppler verilerini değerlendirmenin en kolay yöntemidir. Dezavantajı, ultrasonografi dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel çözünürlüğün olmamasıdır. Yani dalgaların nereden geldiği tesbit edilemez. Frekans değişikliği ses olarak verilir. Deneyimli bir inceleyici dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansını değerlendirebilir (73).

Spektral (Pulsed Wave-PW) Doppler: Ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İnsan vücudunda ses hızı nispeten sabit olduğundan Doppler kaymalarının lokalizasyonu, ultrasesin üretimi ile saptanması arasındaki gecikmeden hesaplanabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler adını alır. Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde gösterilir. Frekans ya da hız ise kHz ya da cm/sn olarak y ekseninde gösterilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Periferik damar çalışmalarında genellikle transdüserden uzaklaşan akım çizginin üstünde, yaklaşan akım

ise altında gösterilir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir (73).

Renkli Doppler Sonografi (RDUS) : Radyoloji uygulamalarında Doppler US'un en sık formu RDUS görüntüleridir. Bu gerçekte hareketli yapılardan kaynaklanan frekans şiftlerinden oluşturulmuş bir renk haritasıdır. Renkli akım görüntüleme sistemlerinde Doppler ölçümlerinden elde edilen akım bilgileri, B-mod görüntü ile birlikte gösterilir (73).

RDUS'da her piksel için akım hızının belirlenmesi, özel bir sinyal işlem sistemi yardımıyla gerçekleşmektedir. Bir tarama çizgisi boyunca var olan ortalama Doppler kayması frekansları ve lokalizasyonları otokorelasyon detektörleri aracılığıyla hesaplanmaktadır. Sabit ya da yavaş hareket eden hedefler, B-mod görüntünün temelini oluşturur. Sinyal fazı, hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgi sağlar ve eko sinyal frekansındaki değişiklikler ise hedefin hızı ile ilgilidir. Kırmızı kan hücrelerinden geri yansıyan sinyaller, transdüserine doğru ve transdüserden uzağa olan hareketlerinin fonksiyonu olarak renklendirilir. Rengin saturasyon derecesi, hareketli kırmızı hücrelerin hızlarını göstermede kullanılır. RDUS akım hakkında kalitatif bilgiler sağladığı için pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklinde Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır ve bu yöntemde de "Renkli Dupleks Doppler Görüntülerne (tripleks) " adı verilir (73).

Transdüserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar ise kırmızı ile gösterilir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir. Dupleks incelemenin spektral analizinde spektral genişleme olarak görülen türbülant akım, RDUS'da renk karmaşası olarak izlenir. Damar lümeni içinde akımın oluşturduğu kontrast, konvansiyonel görüntülerde izlenemeyen küçük damarların görülmesine

olanak verir ve duvar düzensizliğinin görülebilirliğini artırır. RDUS akımın yönünün kesin olarak belirlenmesine ve Doppler açısının ölçümüne yardım eder. Açı bağımlılığı, “aliasing” artefaktı, tüm Doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü artefaktları RDUS 'un sınırlamalarını oluşturur (73).

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri 3 başlık altında toplanabilir :

1. Kalitatif :

-Akım varlığı ve yönü, akım karakteristiği

2. Kantitatif :

- Akım hızı

- Akım volümü

3. Yarı-kantitatif :

- Pik sistolik velosite- enddiastolik velosite (hız indeksi, birimi cm/sn)

- Rezistif indeks = $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{pik sistolik}}$

- Pulsatilite İndeksi = $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{ortalama}}$

Yarı kantitatif ölçümlere Doppler kan akımı indeksleri ya da parametreleri de denilmektedir. Bu indeksler gebelikte, göz hastalıklarında, kalp hastalıklarında, renal hastalıklarda kullanılmaktadır (74-76).

Tiroid doppler ultrasonografisi ve tiroid kan akımı parametreleri yetişkinlerde tiroid nodülüne yaklaşımda, tiroid malinitelerinin ayırıcı tanısında, tirotoksikoz ayırıcı tanısında giderek artan oranda kullanıma girmiştir (11-13,77,78). Yenidoğanlarda ise bizim şu ana kadarki bilgilerimize göre her hangi bir veri yoktur.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ekim 2008 - Haziran 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya bu tarihler arasında hastanemizde 37-42. gestasyonel haftalarda doğan ve Gairdner ve Pearson büyüme kartlarına göre doğum ağırlığı 10. ile 90. persentil arasında bulunan bebekler alındı. Annelerinde tiroid hastalığı olan, tiroid hormonu ya da antitiroid ilaç kullanımı olan, intrauterin gelişme geriliği, makrozomisi, konjenital anomalisi olan, hafif sarılık ve yüzeysel cilt enfeksiyonları dışında klinik hastalığı olan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Yapılan incelemeler sonucunda hipotiroidi tespit edilen ve tiroid nodülü olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Etik kuruldan gerekli izin alındıktan sonra tüm bebeklerin aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya alınan bebekler için bir çalışma formu oluşturularak bebeğin yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, annede tiroid hastalığı olup olmadığı, gebelikte tuz kısıtlaması yapılıp yapılmadığı, yapılmadıysa iyotlu tuz mu iyotsuz tuz mu kullandığı, vitamin kullanımı varlığı ya da yokluğu, varsa kullanılan vitaminin iyot içerip içermediği kaydedildi.

Gestasyon haftası annenin son adet tarihinin ilk günü esas alınarak belirlendi. Vücut ağırlığı ölçümü ise çıplak olarak 0,001 kg ağırlığa duyarlı yenidoğan terazisi ile yapıldı.

Ultrasonografi ve doppler ölçümleri, 13,5 MHz lineer prop ile Sonoline Anteres sistem (Siemens,Germany) US cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler postnatal 2-7. günler içinde aynı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Tiroid ölçümleri bebek supin pozisyonda ve boyun hiperekstansiyon şeklinde iken elde edildi. Tiroid bezi taranarak her iki lobtan transvers ve longitudinal kesitler alındı. Sagittal olarak maksimum boy ölçülerek kaydedildi. Transvers görüntülerden ise maksimum tranvers çap ve maksimum derinlik ölçülerek kaydedildi (7). Anatomik işaretler kullanılarak probun her zaman aynı pozisyonda olduğundan emin olundu. Tiroid boyu ölçülürken, larinksin sagittal görüntülerini elde etmek için, prop boyun orta hattında longitudinal olarak yerleştirildi. Ardından prob, tiroid bezinin maksimum boyunu bulmak için oblik olarak hareket ettirildi. Transvers görüntüler, trakea ve karotid damarlar gözönünde bulundurulurken alındı.

Tiroid volümü hesaplanmasında elipsoid yöntem kullanıldı.

Tiroid volümü= Uzunluk x genişlik x derinlik x $\pi/6$ (0,523)

Tiroid hacmi ölçümü ile ilgili olmamakla birlikte tüm hastaların istmus lobu ön arka çapı da ölçüldü.

Doppler US ölçümleri, ölçümlerin sağlıklı olması için bebekler uyurken ya da sakin iken yapıldı. Tiroid kan akımı ölçümlerinde intraparankimal arterler kullanıldı. Pik sistolik velosite, end-diastolik velosite, rezistif indeksi ve pulsatilite indeksi otomatik olarak elde edildi.

Tüm istatiksel analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatikler yapıldıktan sonra istatiksel analizler için student t testi, paired t testi ve Pearson korelasyon testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 150 yenidoğan alındı. Altı bebek tiroid nodülü tespit edilmesi, 2 bebek ise hipotiroidi tanısı alması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı ve çalışma 142 yenidoğan ile tamamlandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin gestasyon yaşları $38,9 \pm 0,9$ hafta (37-41 hafta) idi. Doğum ağırlıkları 3392 ± 400 (2650-4190) gram, 77'si erkek (%54,2), 65'i kız (%45,8) idi. Otuzdokuzu normal spontan doğum (%27,5) ile, 103'ü C/S (%72,5) ile doğmuştu.

Tiroid ile ilgili ölçümün yapıldığı sırada bebeklerin yaşları Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Tiroid ölçümleri yapıldığında bebeklerin postnatal yaşı ve yüzdeleri

Postnatal yaş	Bebek sayısı	Bebeklerin yüzdesi
3	6	4,2
4	28	19,7
5	36	25,4
6	27	19,0
7	45	31,7

Tablo 5' te her iki tiroid lobunun uzunluk, genişlik, derinlik ölçümleri, her iki lobun hacmi, total tiroid hacmi ve istmus ön-arka çapının uzunluğu görülmektedir.

Tablo 5. Sağ ve sol tiroid loblarının uzunluk, genişlik ve derinlik ölçümleri, her iki lobun hacmi, total tiroid hacmi ve istmus ön arka çapı

	Lob	Ortalama \pm SD	Aralık
Derinlik (cm)	Sağ	0,70 \pm 0,09	0,50 - 1,03
	Sol	0,68 \pm 0,08	0,45 - 0,90
Genişlik (cm)	Sağ	0,66 \pm 0,08	0,48 - 0,90
	Sol	0,66 \pm 0,09	0,50 - 0,90
Uzunluk (cm)	Sağ	1,57 \pm 0,19	1,00 - 2,20
	Sol	1,54 \pm 0,17	1,00 - 2,10
Hacim (ml)	Sağ	0,39 \pm 0,12	0,19 - 0,75
	Sol	0,37 \pm 0,10	0,16 - 0,72
Toplam hacim (ml)		0,76 \pm 0,20	0,30 - 1,24
İstmus (cm)		1,72 \pm 0,38	1,00 - 2,70

Sağ lob ile sol lob tiroid hacmi karşılaştırıldığında sağ lob tiroid hacminin sol lob tiroid hacmine göre anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (sağ lob 0,39 \pm 0,12 ml, sol lob 0,37 \pm 0,1 ml, p<0,001).

Toplam tiroid hacmi için persentil analizi yapıldığında 10. persentil 0,57 ml, 50. persentil 0,76 ml, 90. persentil değeri 1,10 ml olarak bulundu.

Tablo 6'da cinsiyet, tuz kısıtlaması ve vitamin kullanımının tiroid hacmine etkisinin karşılaştırılması görülmektedir. Tuz kısıtlaması olan anne bebeklerinin tiroid hacmi, tuz kısıtlaması yapılmayan anne bebekleri ile karşılaştırıldığında, kısıtlama yapılmayan grupta tiroid hacmi anlamlı yüksek bulundu (p=0,016).

Tuz kısıtlaması yapılmayan annelere iyotlu tuz mu iyotsuz tuz mu kullanıldığı sorulmuş, annelerin tamamı (%100) iyotlu tuz kullandıklarını belirtmişlerdir.

Tablo 6. Cinsiyetin, gebelikte tuz kısıtlamasının ve iyotlu vitamin kullanımının tiroid hacmine etkisi

		Sayı (yüzde)	Tiroid hacmi	P değeri
Tuz kısıtlaması	yok	125 (%88)	0,74 ± 0,19	0,016
	var	17 (%12)	0,87 ± 0,22	
İyotlu vitamin	yok	60 (%41,8)	0,75 ± 0,19	0,74
	var	82 (%58,2)	0,76 ± 0,22	
Cinsiyet	erkek	77 (%54,2)	0,77 ± 0,18	0,37
	kız	65 (%45,8)	0,74 ± 0,21	

Doğum ağırlığı ve tiroid hacmi ölçümünün yapıldığı gün ile tiroid hacmi arasında bir korelasyon olup olmadığı açısından bakıldığında, iki parametre için de anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tiroid kan akımı ölçümleri bebekleri sakin ve ağlamaz durumda tutmanın güçlüğü nedeni ile 90 hastada yapılabildi. Bu hastalardan 44'ü erkek, 46'sı kızdı. 28'i normal spontan doğum ile 62'si C/S ile doğmuştu.

Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası ile kan akımı parametreleri arasında da korelasyon saptanmadı. Her iki loba ait tiroid kan akımı parametreleri Tablo 7 ve tiroid kan akımı parametrelerinin persentil analizi Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 7. Her iki tiroid lobunun kan akımı parametreleri

		Ortalama±SD	Aralık
PSV (cm/sn)	Sağ	15,24 ± 6,63	6,00 - 30,00
	Sol	15,47 ± 6,89	4,00 - 43,00
EDV (cm/sn)	Sağ	6,10 ± 2,94	2,00 - 13,00
	Sol	6,14 ± 3,15	2,00 - 19,00
PI	Sağ	1,02 ± 0,31	0,52 - 2,27
	Sol	1,00 ± 0,29	0,32 - 1,85
RI	Sağ	0,61 ± 0,11	0,32 - 0,88
	Sol	0,60 ± 0,14	0,22 - 1,38

PSV: Pik sistolik velosite, EDV:End-diaistolik velosite, PI: Pulsatilite indeksi, RI:Rezistif indeksi

Tablo 8. Tiroid kan akımı parametrelerinin persentil analizi

		10.persentil	50.persentil	90. persentil
PSV (cm/sn)	sağ	8,00	13,50	25,00
	sol	8,50	14,50	24,00
EDV (cm/sn)	sağ	3,00	5,00	11,00
	sol	3,00	5,00	10,00
PI	sağ	0,67	0,98	1,42
	sol	0,69	1,00	1,47
RI	sağ	0,46	0,59	0,76
	sol	0,46	0,59	0,76

PSV: Pik sistolik velosite, EDV:End-diaistolik velosite, PI: Pulsatilite indeksi, RI:Rezistif indeksi

Tüm kan akımı parametrelerinin cinsiyetten etkilenip etkilenmediğine bakıldığında yalnızca sağ lob rezistif indeksin anlamlı şekilde farklı olduğu, diğer parametreler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Sağ lob rezistif indeksi erkek bebeklerde $0,57\pm0,10$ iken, kız bebeklerde $0,64\pm0,10$ ölçüldü ($p=0,003$). Doğum şeklinin, tuz kısıtlamasının ve iyotlu vitamin kullanımının ise hiçbir parametreyi etkilemediği görüldü.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ilki tiroid hacmi ölçümü, ikincisi ise tiroid kan akım parametreleri ölçümü yapılan iki kısımdan oluşmuş bir çalışmadır. İlk bölümde ülkemizdeki normal yenidoğanların tiroid hacimlerinin referans değerlerini oluşturmak ve tiroid hastalığı olan bebeklerin bu boyutlara göre değerlendirilmesine yardımcı olmak; ikinci bölümde ise henüz yenidoğanlarda kullanıma girmemiş olmakla birlikte, kullanımının kolaylığı, yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle ileride kullanıma gireceğini düşündüğümüz “tiroid doppler kan akımı parametrelerinin” referans değerlerini yenidoğan döneminde ilk kez oluşturmak ve çeşitli yenidoğan tiroid hastalıklarında bu parametrelerin kullanımını teşvik etmek amacıyla yapıldı.

Tiroid bezinin aktivitesinin değerlendirmesinde tiroid fonksiyon testleri halen en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla sT3, sT4, serum tiroglobulin ve sensitif TSH düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak ayrıca özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde serumda tiroid otoantikörleri (Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb) serumda ölçülebilmektedir. Görüntüleme yöntemleri açısından sintigrafi önemli bir yöntem olmakla birlikte son yıllarda, tiroid US’si kolay uygulanabilirliği, yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle en çok kullanılan yöntemlerden biri olmuştur (39).

Tiroid hastalıklarında tiroid US kullanımının en önemli rolü tiroid dokusunun olup olmadığı ve yerinin doğruluğunun belirlenmesidir. Bununla birlikte, bezin boyutunun normal olup olmadığının belirlenmesi de önemlidir ve bezin üç boyutlu yapısından dolayı daha zor bir işlemdir.

Yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda tiroid volümü için bir çok ülkede farklı değerler ortaya çıkmıştır (Tablo 9) (4-7).

Tablo 9. Farklı ülkelerdeki çalışmalarda elde edilen yenidoğan tiroid hacimleri

Çalışmayı yapanlar	Yer	Yılı	Tiroid hacmi (ml)
			Ortalama \pm SD
Chanoine ve ark (5).	Belçika	1991	0,84
Ares ve ark (4).	Norveç	1995	0,76
Klingmuller ve ark (6).	Almanya	1992	1,10
Perry ve ark (7).	İngiltere	2002	1,62

Ülkemizde de tiroid hacimleri ile ilgili ikisi Kayseri'den (9,10) diğeri ise Bursa' dan (8) olmak üzere üç önemli çalışma vardır (Tablo 10).

Tablo 10: Ülkemizde yenidoğan normal tiroid hacimlerinin ölçüldüğü çalışmalar

Çalışmayı yapanlar	Yer	Yılı	Ortalama tiroid hacmi (ml)
Kurtoglu ve ark (10).	Kayseri	1995	1,26
Kurtoğlu ve ark. (9).	Kayseri	2008	0,72
Köksal ve ark (8).	Bursa	2008	0,84

Bununla birlikte her iki bölgenin de iyot eksikliği olan bölgeler olması ve ülkemizin geniş bir yüzey ölçümü olduğu da göz önünde bulundurulduğunda tiroid hacmi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Kayseri'de ilkinden 13

yıl sonra yapılan ikinci çalışmada bulunan tiroid hacmindeki belirgin azalma iyot eksikliğinde azalma ile ilişkilendirilebilir.

Bizim çalışmamızda idrar iyot düzeyleri ölçülememiş olmakla birlikte hastanemizin özel bir hastane olması, gelen ailelerin sosyokültürel düzeylerinin yüksek olması nedeni ile iyot eksikliğinin düşük seviyede olduğunu düşünüyoruz. Tuz kısıtlaması yapılmayan annelerin tamamının iyotlu tuz kullanıyor olması da iyot eksikliğinin düşük olabileceğini göstermektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında, 1995 yılında Kayseri’de yapılan çalışmada bulunan tiroid hacminin, biri yine aynı yörede ve diğeri Bursa’da 2008 yılında yapılan diğeri iki çalışmada ve bizim çalışmamızda elde edilen tiroid hacimlerinden oldukça büyük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ülkemizdeki iyot eksikliği ile mücadeleyi, iyotlu tuz kullanımı teşvikinin başarılı ve iyot eksikliğinde azalma olduğunun bir göstergesi olabilir.

Kayseri’de 2008 yılında yapılan çalışmada elde edilen ortalama tiroid hacmi (0,72ml) ile çalışmamızda elde edilen ortalama tiroid hacmi (0,76ml) birbirine çok yakın bulunmuştur. Kayseri’de yapılan çalışmada tiroid hacmi hesaplanmasında daha önce Klingmüller ve ark. kullandığı formüldeki 0,479 katsayısı kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise Perry ve ark. kullandığı 0,523 katsayısı kullanılmıştır. Hacim hesaplamasındaki bu farklılık da göz önünde bulundurulduğunda elde edilen değerlerin daha da yakın olduğu görülmektedir.

Tiroid büyüklüğünü etkileyen bir diğeri önemli faktör annenin sigara içiciliği olabilir. Yapılan bir çalışmada sigara içen Fransız yetişkinlerin tiroid volümlerinin içmeyenlere göre % 25 daha fazla olduğu görülmüştür (79). Yenidoğanlarda yapılan bir

çalışmada ise annenin günde 10'dan fazla sigara içmesinin, bebeğin tiroid hacmini anlamlı şekilde artırdığı gözlemlenmiştir (80).

Daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda da her iki cinsin tiroid volümleri arasında farklılık saptanmamıştır (4-7,10).

Yapılan iki çalışmada (5,7) her iki lob tiroid hacminin birbiri ile karşılaştırıldığında birbirinden oldukça farklı olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak bu çalışmada da sağ tiroid lobu sola göre anlamlı derecede büyük bulunmuştur. Bu verilere göre, yapılacak hesaplamalarda tek lobun hacminin hesaplanması yanlış sonuç vereceğinden, her iki lobun ölçümlerinin yapılarak tiroid hacminin hesaplanması gerekmektedir.

Bu çalışmada gebeliğinde herhangi bir nedenle tuz kısıtlaması yapılan annelerde tiroid volümü kısıtlama yapılmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç toplumumuz için tuzlarımızın iyotlanmasının önemini ve gebeliğinde tuz kısıtlaması yapılan annelerin iyot eksikliği açısından takibi ve gerekirse iyot takviyesi yapılmasının faydalı olacağı düşünüldü.

Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada istmus ön-arka uzunluğu ölçülmüş ve normal değerleri tespit edilmiştir.

Tiroid bezinin vaskülaritesi oldukça fazladır; tiroid kanlanması Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, diffüz guatr gibi hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir (11,12). Doppler US ile elde edilen kan akım parametreleri, yetişkinlerde tiroid nodüllerine yaklaşımda, toksik difüz guatrın ayırıcı tanısında ve tiroid malinitelerine yaklaşımda kullanılmaktadır (13)

Literatürde, tiroid kan akımı parametrelerinin intraparakimal, inferior tiroidal arter ve superior tiroidal arterden yapılabildiği görülmektedir (13,77). Yenidoğan bebeklerde superior ve inferior tiroid arterleri tespit edip akımları ölçmek zor olduğundan bu çalışmada intraparakimal ölçüm tercih edildi.

Yetişkinde Graves hastalığı ile destrüktif tirotoksikoz ayırıcı tanısı 2009 yılında yapılan bir çalışmada inferior tiroid arter pik sistolik velositelerinin Graves hastalığında belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (11).

Subklinik hipotiroidisi ve hipertiroidisi bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ise intraparakimal olarak yapılan ölçümlerde subklinik hipotiroidi grubunda, inferior tiroid arterden yapılan ölçümlerde ise subklinik hipertiroidi grubunda pik sistolik velosite yüksek çıkmış. Tiroid otoantikor pozitifliği ile renkli doppler bulguları arasında güçlü bir birliktelik tespit edilmiştir. (77).

Yapılan başka bir çalışmada ortalama PSV değerleri tedavi edilmemiş Graves'li hastalarda 15 cm/sn, toksik adenomlu hastalarda 11 cm/sn, ötiroid Hashimoto tiroiditinde 4,3 cm/sn, hipotiroid hashimoto tiroiditnde 5,6 cm/sn, subakut tiroditli hastalarda ise 4,2 cm/sn olarak bulunmuştur (81). Boggazzi ve ark. bu çalışmalarını sonucunda hipertiroidizmli hastalarda hem intraparakimal kanlanmanın, hem de kan akım hızlarının artış gösterdiğini, tirotoksikozlu (hipertiroidizme bağlı olmayan) olgularda ise bu değerlerin artmadığını belirtmişlerdir. Tiroid kanlanması ve kan akımının tiroid hormon düzeylerinden (sT3, sT4) bağımsız olduğunu, tiroid bezinde kan akımı artışından TSH ve uyarıcı TSH-reseptör antikorlarının sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada pediatrik yaşta guatrı olan hastalarda PSV ve RI'in nasıl etkilendiği incelenmiştir. RI, guatrlı hastalarda 0,58 bulunurken kontrol grubuna göre (0,70) anlamlı düşük bulunmuştur.. Ortalama PSV değerleri guatrlı grupta 36,7 cm/sn olarak kontrol grubuna göre (18,3 cm/sn) anlamlı yüksek bulunmuştur. Hormon düzeyleri ile kan akımı indeksleri arasında korelasyon saptanmamıştır (82).

Yenidoğan döneminde görülen hipertiroidi ya da hipotiroididen de kanlanması iyi olan bu organın etkilenmesi muhtemeldir. Biz çalışmamızda yenidoğan döneminde intraparakimal olarak ölçülen tiroid kan akımı parametrelerinin normal değerlerini elde etmeye çalıştık. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda yenidoğan dönemindeki tiroid hastalıklarının tiroid kan akımında ne gibi değişiklikler yaptığının araştırılması yol gösterici olabilir düşüncesindeyiz.

Yetişkinlerde doppler kan akımı indekslerinin referans değerlerinin oluşturulduğu bir çalışmada (83), PSV superior tiroid arterde ortalama 25,8, inferior tiroid arterde ortalama 21,5; PI, superior tiroid arterde ortalama 1,04, inferior tiroid arterde ortalama 0,88; RI superior tiroid arterde ortalama 0,62, inferior tiroid arterde ortalama 0,57 olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ölçümler intraparakimal olarak yapılmıştır. Sonuçlara bakıldığında yenidoğan döneminde PSV' nin yetişkinlere göre düşük olduğu, PI ve RI 'nin ise yetişkin değerlerine yakın olduğu görüldü.

Çalışmamızda sağ tiroid lobu RI erkek bebeklerde yüksek olarak bulunmakla birlikte bu yüksekliğin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü.

6. SONUÇLAR

1. Ülkemizde üzerinde sınırlı sayıda inceleme bulunan yenidoğan döneminde tiroid hacminin normal değerleri ($0,76\pm 0,20$ ml) bulundu ve persentil değerleri (10. Persentil 0,57 ml, 90. persentil 1,1 ml) oluşturuldu.
2. Sağ tiroid lobu hacminin soldan anlamlı olarak fazla olduğu ve tiroid hacmi hesaplaması için her iki tiroid lobunun ölçümlerinin ayrı yapılması gerektiği sonucuna varıldı.
3. Cinsiyetin, doğum ağırlığının ve postnatal yaşın (3-7 gün) tiroid hacmi üzerinde fark oluşturmadığı bulundu.
4. Tuz kısıtlaması yapılan annelerin bebeklerinde tiroid hacmi anlamlı şekilde yüksek bulundu. Gebeliğinde tuz kısıtlaması yapılan annelerin iyot eksikliği açısından takibi ve gerekirse iyot takviyesi yapılmasının faydalı olabileceği düşünüldü.
5. Yenidoğanlarda ilk kez tiroid kan akımı parametreleri ölçüldü ve normal değerleri kaydedildi. Doppler US ile elde edilen tiroid kan akımı parametrelerinin yenidoğan döneminde henüz kullanıma girmemiş olmakla birlikte, yetişkinlerde yapılan çalışmalar incelendiğinde yenidoğan döneminde de bazı hastalıklarda bu parametrelerin yol gösterici olabileceği ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.
6. Yetişkinlerdeki referans değerler ile karşılaştırıldığında tiroid Doppler US'sinde tiroid PSV'nin ortalama değerinin yenidoğanlarda yetişkinlere göre daha düşük olduğu, PI ve RI' nin ise yetişkin değerlerine yakın olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RW, Donaldson MD. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child*. 1997; 76 (5): 411-5.
2. Gönç E, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Ed: Günöz H, Öcal, G, Yordam, N, Kurtoğlu, S. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1. ed. s212-19, Kalkan Matbaacılık, Kayseri, 2003.
3. Ueda D, Yoto Y, Sato T. Ultrasonic assessment of the lingual thyroid gland in children. *Pediatr Radiol*. 1998; 28 (2): 126-8.
4. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1995; 84 (1): 58-62.
5. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr*. 1991; 150 (6): 395-9.
6. Klingmuller V, Fiedler C, Otten A. [Characteristics of thyroid sonography in infants and children]. *Radiologe*. 1992; 32 (7): 320-6.
7. Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MD. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87 (3): F209-11.
8. Koksall N, Aktürk B, Sağlam H, Yazıcı Z, Cetinkaya M. Reference values for neonatal thyroid volumes in a moderately iodine-deficient area. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31 (7): 642-6.
9. Kurtoglu S, Covut, IE, kendirci, M, Uzun, K, Durak, AC, Kırıs, A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study in Kayseri province. *IDD Newsletter*. 1995; 11(1): 41-2.
10. Kurtoglu S, Oztürk MA, Koklu E, Gunes T, Akcakus M, Yikilmaz A, Buyukkayhan D, Hatipoglu N. Thyroid volumes in newborns of different

- gestational ages: normative data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93 (2): F171.
11. Hari Kumar KV, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, Rayudu BR, Modi KD. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. Endocr Pract. 2009; 15 (1): 6-9.
 12. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, Bartolozzi C, Pinchera A, Martino E. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 1995; 18 (11): 857-61.
 13. Iared W, Shigueoka DC, Cristofoli JC, Andriolo R, Atallah AN, Ajzen SA, Valente O. Use of color Doppler ultrasonography for the prediction of malignancy in follicular thyroid neoplasms: systematic review and meta-analysis. J Ultrasound Med. 2010; 29 (3): 419-25.
 14. Henry J. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Ed: Clark O.H D Q Y Textbook of endocrine surgery. . pp. 8-14. W.B. Saunders Philadelphia,1997
 15. Yilmaz C. Embriyoloji. Ed: Yilmaz C Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. pp. 6-8. Nobel tıp kitabevi İstanbul, 2005
 16. Sadler GP CO. Thyroid and parathyroid. Ed: Schwartz SI S G, Spencer FC Principles of Surgery. pp. 1661-87. McGraw-Hill, New York, 1999
 17. Di Laura R, De Felice, M Thyroid gland: Anatomy and development. Ed: Degroot L, Jameson, JL. Endocrinology. Vol. 2., Saunders, Philadelphia, 2001
 18. Skandalakis JE SPN, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Ed: Skandalakis JE Surgical Anatomy and Technique. pp. 31-44. Springer Verlag New York, 1995
 19. Arıncı K, Elhan, A. Anatomi. Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç organlar. s349-51. Güneş Kitabevi ltd. şti. Ankara, 2001
 20. Junquera L, Carneiro, J. Basic Histology. pp. 423-35. McGraw Hill comp. Philedelphia, 2003
 21. Braverman L, Utiger RD. The thyroid: A fundamental and Clinical Text. Ed: Van V, Hyothyroidism in infants and children. pp. 1029-47. Lippincott Williams& Wilkins New York, 2005

22. Delange F. Biochemistry and physiology. Ed: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC. Pediatric endocrinology. Physiology, pathophysiology, and Clinical Aspects. ed. pp. 242-51. Williams&Wilkins Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, 1993
23. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (4): 1768-77.
24. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res.* 2001; 55 (3): 109-14.
25. Guibourdenche J, Noel M, Chevenne D, Vuillard E, Volumenie JL, Polak M, Boissinot C, Porquet D, Luton D. Biochemical investigation of foetal and neonatal thyroid function using the ACS-180SE analyser: clinical application. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38 (Pt 5): 520-6.
26. Vliet G, Polak, M. Thyroid disorders in infancy. Ed: Lifshitz Pediatric Endocrinology. pp. 391-403. Informa Health USA, New York, 2007
27. Raymond J ,LaFranchi SH. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 17 (1): 1-7.
28. Ares S, Quero J, de Escobar GM. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol.* 2008; 32 (6): 407-12.
29. Foley T, Morishima, A. Thyroid disorders. Ed: Fanarof AA Neonatal-Perinatal Medicine. pp. 1502-26. St. Louis: Mosby year book inc., 2005
30. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid.* 1999; 9 (7): 741-8.
31. Gruters A ,Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5: 107-11.
32. Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr.* 2008; 75 (4): 363-7.
33. Yordam N, Çalikoğlu, AS, Hatun, Ş, Özalp, İ. Yenidoğan dönemi konjenital hipotirodizm tarama programı pilot çalışması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1994; 37(3): 227-35.

34. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008; 11 (2): 181-6.
35. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr*. 1986; 109 (6): 959-64.
36. Brown R. The thyroid gland. Ed: Brook C, Hindmarsh, PC *Clinical Pediatric endocrinology*. ed. pp. 288-90. Blackwell science, 2001
37. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (5): 2009-14.
38. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2000; 343 (6): 441-2.
39. Hart JL, Lloyd C, Harvey CJ. Ultrasound of the thyroid. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008; 69 (5): M68-71.
40. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*. 1999; 9 (7): 735-40.
41. Fisher DA. Disorders of thyroid in the newborn infant. Ed: Sperling M *Pediatric Endocrinology*. pp. 161-85. Saunders. Philadelphia, 2002
42. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1996; 128 (6): 776-83.
43. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21 (2): 277-305.
44. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RW, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr*. 1998; 132 (4): 726-30.
45. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010; 205 (1): 1-13.

46. Borck G, Topaloglu AK, Korsch E, Martine U, Wildhardt G, Onenli-Mungan N, Yuksel B, Aumann U, Koch G, Ozer G, Pfaffle R, Scherberg NH, Refetoff S, Pohlenz J. Four new cases of congenital secondary hypothyroidism due to a splice site mutation in the thyrotropin-beta gene: phenotypic variability and founder effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (8): 4136-41.
47. Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2006; 82 (12): 797-802.
48. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol.* 2008; 32 (6): 387-97.
49. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1996; 39 (1): 142-5.
50. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med.* 1996; 334 (13): 821-7.
51. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001 (4): CD001070.
52. Kok JH, Briet JM, van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol.* 2001; 25 (6): 417-25.
53. Kurtoglu S. İyot eksikliği sorunun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi.* 1997; 32: 4-13.
54. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30 (4): 376-408.
55. Azizi F ,Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70 (5): 803-9.
56. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (2): 668S-72S.
57. Aslam M ,Inayat M. Fetal and neonatal Graves disease: a case report and review of the literature. *South Med J.* 2008; 101 (8): 840-1.
58. Peter F ,Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38 (3): 491-507.

59. Kurtoglu S, Atabek, ME. Yenidoğanın endokrin sorunları. Ed: Günöz G, Yordam, N, Kurtoglu, S. *Pediatric Endocrinology*. pp. 653-97. Kalkan Matbaası Ankara, 2003
60. Asami T, Suzuki H, Yazaki S, Sato S, Uchiyama M. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenitally hypothyroid neonates. *Thyroid*. 2001; 11 (8): 765-8.
61. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC, Lin CY. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dysmorphogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 2004; 93 (10): 1301-6.
62. Fagman H, Liao J, Westerlund J, Andersson L, Morrow BE, Nilsson M. The 22q11 deletion syndrome candidate gene *Tbx1* determines thyroid size and positioning. *Hum Mol Genet*. 2007; 16 (3): 276-85.
63. Gupta V. *Physiopathologic atlas of thyroid scintigraphy*. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2007; 5 (4): 583-90.
64. Oyar O. *Ultrasonografi fiziği*. Ed: Oyar O *Radyolojide temel fizik kavramları*. s213-44. Nobel Tıp Kitabevi İzmir,1998
65. Bakshi D, Seth A, Narula MK, Shankar R. Ultrasonographic assessment of thyroid volume in Delhi children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16 (6): 843-9.
66. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 11 (2): 118-22.
67. Tas F, Bulut S, Egilmez H, Oztoprak I, Ergur AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr*. 2002; 22 (4): 375-9.
68. Vitti P ,Rago T. Thyroid volume in children: role of iodine intake. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25 (8): 666-7.
69. B. ZM, Y. HS, L. M, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA, Shishiba Y. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (2): 231-7.

70. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981; 106 (41): 1338-40.
71. Ozgen A, Erol C, Kaya A, Ozmen MN, Akata D, Akhan O. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140 (4): 328-31.
72. Mitchell DG. Color Doppler imaging: principles, limitations, and artifacts. *Radiology.* 1990; 177 (1): 1-10.
73. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology.* 1994; 190 (3): 853-6.
74. Bustos JC, Paublo M, Ramirez P, Sepulveda W. Umbilical artery half peak systolic velocity deceleration time throughout pregnancy and its role in fetuses with bradycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (7): 952-7.
75. Kay MD. Color Doppler imaging in disorders of the orbit, retina, and optic nerve. *Semin Ophthalmol.* 1995; 10 (3): 242-50.
76. Tedrow UB, Kramer DB, Stevenson LW, Stevenson WG, Baughman KL, Epstein LM, Lewis EF. Relation of right ventricular peak systolic pressure to major adverse events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (12): 1737-40.
77. Ishay A, Pollak Y, Chervinsky L, Lavi I, Luboshitzky R. Color Flow Doppler Sonography in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Pract.* 2010; 9: 1-17.
78. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (11): 5145-9.
79. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52 (3): 273-8.

80. Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98 (1): 65-8.
81. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140 (5): 452-6.
82. Mahmutyazicioglu K ,Turgut M. Doppler evaluation of the thyroid in pediatric goiter. *J Clin Ultrasound.* 2004; 32 (1): 24-8.
83. Macedo TA, Chammas MC, Jorge PT, Pereira de Souza L, Farage L, Pegoraro BL, Pessa SU, Cerri GG. Reference values for Doppler ultrasound parameters of the thyroid in a healthy iodine-non-deficient population. *Br J Radiol.* 2007; 80 (956): 625-30.