T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TİROİD AGENEZİLİ ÇOCUK VE ERGENLERDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE EŞLİK EDEN PSİKİYATRİK BELİRTİLERİN İNCELENMESİ

Dr. Tuğba GÜNAY POYRAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2026

İZMİR/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TİROİD AGENEZİLİ ÇOCUK VE ERGENLERDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE EŞLİK EDEN PSİKİYATRİK BELİRTİLERİN İNCELENMESİ

Dr. Tuğba GÜNAY POYRAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatma Sibel DURAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2026

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... İİİ

TABLO VE FİGÜRLER ..... İV

ÖZET ..... Vİ

ABSTRACT ..... Vİİ

TEŞEKKÜR ..... Vİİİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ VE TİROİD AGENEZİSİ 3

2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER 7

2.3. PSİKİYATRİK VE NÖROGELİŞİMSEL KOMORBİDİTE: TİROİD AGENEZİSİ PERSPEKTİFİ 9

3. GEREÇ VE YÖNTEM 12

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ 12

3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ 12

3.3 ÖRNEKLEM SEÇİMİ 14

3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 15

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 20

4. BULGULAR 22

4.1. OLGULARA AİT SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 22

4.2. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN HASTALIK ÖZELLİKLERİ 27

4.3. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN PSİKOPATOLOJİ BULGULARI 28

4.4 GRUPLAR ARASINDAKİ VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 29

4.5. GELİR DÜZEYİ VE ANNE EĞİTİM DÜZEYİNİN GRUPLAR ARASINDAKİ FARKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ 35

4.6. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA TANI ANINDAKİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 40

4.7. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA WISC-R PUANLARI İLE KLİNİK ÖLÇEKLER ARASI KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 41

4.8. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA WISC-R PUANLARINI YORDAYAN DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 44

5. TARTIŞMA.....47

5.1. SOSYODEMOGRAFİK, GELİŞİMSEL VE AKADEMİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ 47

5.2. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ 51

5.3. BİLİŞSEL İŞLEVLERİN İNCELENMESİ 52

5.4. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN İNCELENMESİ..... 60

5.5. TİROİD AGENEZİLİ HASTALARDA PSİKİYATRİK BELİRTİLER VE EŞLİK EDEN TANILAR 67

5.6. REGRESYON ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 77

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....80

6.1. KISITLILIKLAR 81

6.2. GÜÇLÜ YANLAR 83

KAYNAKÇA 85

7.EKLER.....HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

KISALTMALAR

CBCL: Child Behavior Checklist

ÇDDÖ: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği

ÇDŞG-ŞY: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

IQ: Intelligence Quotient

KH: Konjenital Hipotiroidi

K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children-Present and Lifetime Version

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

LT4/L-T4: Levotiroksin

sT4: Serbest tiroksin

T3: Triiyodotironin

TBAG: TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu

TSH: Tiroid stimülan hormon

WISC-R: Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği – Gözden Geçirilmiş Formu

YBT: Yavaş Bilişsel Tempo

YDB-TDÖ: Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

YİYDDE: Yürütücü İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri

TABLO ve FİGÜRLER

Tablo 1: Olguların cinsiyet dağılımı 22
Tablo 2: Olguların yaş dağılımı 22
Tablo 3: Sosyodemografik değerlendirme 23
Tablo 4: Eğitim özelliklerinin değerlendirilmesi 25
Tablo 5: Gebelik ve doğum değerlendirmesi 26
Tablo 6: Gelişimsel basamakların değerlendirilmesi 26
Tablo 7: Tiroid agenezili olguların hastalık özellikleri 27
Tablo 8: Tiroid agenezili grupta olgu ve/veya ebeveyn tarafından bildirilen güncel yakınmalar 28
Tablo 9: Tiroid agenezili olgularda psikiyatrik tanı dağılımları 29
Tablo 10: Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının WISC-R Sonuçlarının Karşılaştırılması 30
Tablo 11: Tiroid agenezili olgularla sağlıklı kontrol gruplarının YİYDDE Sonuçlarının Karşılaştırılması 31
Tablo 12: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının Stroop-TBAG Testi sonuçlarının karşılaştırılması 32
Tablo 13: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının ÇDDÖ T puanlarının karşılaştırılması 33
Tablo 14: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının YDB-TDÖ puanlarının karşılaştırılması 34
Tablo 15: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının Barkley Çocuk Dikkat Anketi puanlarının karşılaştırılması 34
Tablo 16: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının YBT-ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılması 35
Tablo 17: Total IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 36
Tablo 18: Sözel IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 36
Tablo 19: Performans IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 36
Tablo 20: Total IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 37
Tablo 21: Sözel IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 38
Tablo 22: Performans IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi 38
Tablo 23: YİYDDE toplam puanı için iki yönlü ANOVA analizi 39
Tablo 24: WISC-R puanlarının tanı anındaki serbest T4 düzeylerine göre karşılaştırılması 40
Tablo 25: WISC-R puanlarının tanı anındaki TSH düzeylerine göre karşılaştırılması 40
Tablo 26: WISC-R puanları ile YİYDDE arasındaki korelasyonlar 41
Tablo 27: WISC-R puanları ile ÇDDÖ alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar 42
Tablo 28: WISC-R puanları ile YDB-TDÖ arasındaki korelasyonlar 43
Tablo 29: WISC-R ile Barkley Çocuk Dikkat Anketi, YBT-ÇDDÖ puanı ve Stroop-5 süre puanı arasındaki korelasyon 43
Tablo 30: Total IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi 44

Tablo 31: Sözel IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi 45
Tablo 32: Performans IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi 46

Şekil 1: Gelir düzeyi ve grup değişkenine göre Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanlarının dağılımı 37
Şekil 2: Anne eğitim düzeyi ve grup değişkenine göre Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanlarının dağılımı..... 38
Şekil 3: Anne eğitim düzeyi ve grup değişkenine göre YİYDDE toplam puanının dağılımı 39

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tiroid agenezisi tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde bilişsel fonksiyonlar, yürütücü işlevler ve eşlik eden psikiyatrik belirtileri sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak; ayrıca tiroid agenezili grupta bilişsel performansın dikkat, yürütücü işlevler, psikiyatrik belirtiler ve klinik değişkenlerle ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, kesitsel, tanımlayıcı-analitik olgu-kontrol araştırması olarak planlandı. Çalışmaya 6–16 yaş aralığında 37 tiroid agenezili çocuk ve ergen ile 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılar sosyodemografik veri formu, WISC-R, Stroop Testi-TBAG Formu, YİYDDE, ÇDDÖ, Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve Barkley Çocuk Dikkat Anketi ile değerlendirildi. Psikiyatrik tanılar ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi ve klinik değerlendirme ile araştırıldı. Tiroid agenezili grupta hastalığa ve tedavi sürecine ilişkin klinik veriler kaydedildi.

Bulgular: Tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Tiroid agenezili grupta yürütücü işlev güçlükleri, dikkat sorunları ve duygusal-davranışsal belirti düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. Tiroid agenezili grupta olguların %62,2'sinde en az bir psikiyatrik tanı saptandı. En sık görülen psikiyatrik tanılar Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve anksiyete bozukluklarıydı. ÇDDÖ'de somatik yakınmalar dışındaki problem alanlarında tiroid agenezili grup sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldı. Bilişsel performans ile dikkat belirtileri ve yürütücü işlev sorunları arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Anne eğitim düzeyi total IQ ve sözel IQ puanları için anlamlı bir yordayıcı olarak öne çıkarken, tedaviye başlanma zamanının modele anlamlı katkı sağlamadığı görüldü.

Sonuç: Tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel performans, dikkat, yürütücü işlevler ve psikiyatrik belirtiler açısından belirgin etkilenme olduğu görülmüştür. Bulgular, tiroid agenezisinin yalnızca endokrinolojik açıdan değil, nörobilişsel ve psikiyatrik açıdan da izlem gerektirdiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bilişsel fonksiyonlar, çocuk ve ergen psikiyatrisi, konjenital hipotiroidi, psikiyatrik belirtiler, tiroid agenezisi, yürütücü işlevler

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare children and adolescents with thyroid agenesis with healthy controls in terms of cognitive functions, executive functions, and accompanying psychiatric symptoms, and to examine factors associated with cognitive performance in the thyroid agenesis group.

Materials and Methods: This cross-sectional, descriptive-analytical case-control study included 37 children and adolescents aged 6–16 years with thyroid agenesis and 40 healthy controls. Participants were evaluated using a sociodemographic data form, WISC-R, Stroop Test-TBAG, Behavior Rating Inventory of Executive Function, CBCL, Barkley Child Attention Scale, and the DSM-IV-Based Disruptive Behavior Disorders Screening and Rating Scale. Psychiatric diagnoses were assessed using the K-SADS-PL DSM-5 interview and clinical evaluation. Clinical data related to the disease and treatment process were recorded in the thyroid agenesis group.

Results: Total IQ, Verbal IQ, and Performance IQ scores were significantly lower in children and adolescents with thyroid agenesis than in healthy controls. Executive function difficulties, attention problems, and emotional-behavioral symptom levels were higher in the thyroid agenesis group. At least one psychiatric diagnosis was identified in 62.2% of the thyroid agenesis group; the most common diagnoses were attention deficit hyperactivity disorder and anxiety disorders. The thyroid agenesis group had significantly higher scores than healthy controls in CBCL problem areas except somatic complaints. Cognitive performance was significantly associated with attention symptoms and executive function problems. Maternal education level was a significant predictor of total IQ and verbal IQ scores, whereas age at treatment initiation did not significantly contribute to the model.

Conclusion: Children and adolescents with thyroid agenesis showed marked impairment in cognitive performance, attention, executive functions, and psychiatric symptoms. These findings suggest that thyroid agenesis requires follow-up from neurocognitive and psychiatric perspectives, in addition to endocrinological monitoring.

Keywords: Cognitive functions, child and adolescent psychiatry, congenital hypothyroidism, executive functions, psychiatric symptoms, thyroid agenesis

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimini her zaman paylaşan, mesleki kimliğimin gelişmesinde büyük rol oynayan, motivasyonumu her zaman destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Sibel DURAK'a ve Doç. Dr. Nagihan CEVHER BİNİCİ'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, mesleki gelişimime katkı sağlayan kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Canem KAVURMA ve Başasistan Uzm. Dr. Binay KAYAN OCAKOĞLU'na

Bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen Doç. Dr. Hüseyin Anıl KORKMAZ'a,

Erişkin Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Bir meslektaştan öte, asistanlık yolculuğum boyunca destekleri, dostlukları ve sevgileri ile yanımda olan başta canım arkadaşlarım Dr. Ece PABUŞÇU ve Dr. Tuğba YILDIRIM TUFAN olmak üzere eşkıdemlerime,

Asistanlık sürecim boyunca akran süpervizyonu ile çok şey öğrendiğim birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Süreç boyunca birlikte çalıştığımız tüm tıbbi sekreterlerimiz ve klinik psikologlarımıza,

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelere ve çocuklara,

Sevgileri, emekleri ve koşulsuz destekleriyle yanımda olan, beni bugünlere getiren ve bana hep inanan canım anneme ve sevgisini ve izini her zaman kalbimde taşıdığım sevgili babama,

Hayatımın her alanında yanımda olan, bana yol gösteren, hekimlik mesleğine adım atmamda beni motive eden sevgili abim Dr. Mesut GÜNAY'a,

Tıp fakültesinden bu yana beraber sürdüğümüz bu yolculukta sevgisini ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Bora POYRAZ'a ve onun değerli ailesine teşekkür ederim.

Dr. Tuğba GÜNAY POYRAZ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH), tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından veya hormon biyosentezindeki kusurlardan kaynaklanan tiroid hormonlarının yetersizliği ile karakterize bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde erken tanı ve tedavi gerektiren en sık konjenital endokrin hastalıklardan biridir (1). Günümüzde yenidoğan taraması ile KH olguları yaşamın ilk günlerinde saptanarak erken tedavi ile ağır nörogelişimsel sonuçlar önlenebilmektedir. Bununla birlikte, erken tedavi edilen olgularda dahi bilişsel işlevlerde ve duygusal-davranışsal alanlarda güçlüklerin devam edebildiği bildirilmektedir (1,2).

Tiroid hormonları prenatal dönemden başlayarak nörogenez, nöronal göç, sinaptogenez, dendritik organizasyon ve miyelinizasyon gibi merkezi sinir sistemi gelişimi süreçlerinde önemli rol almaktadır. Bu nedenle prenatal dönemdeki tiroid hormon eksikliğinin beyin gelişimi üzerinde kalıcı etkiler bırakabileceği bildirilmektedir (3).

Konjenital hipotiroidi etiyolojik açıdan heterojen bir tablodur. Tiroid agenezisi tiroid bezinin tamamen yokluğu ile seyreden ve kalıcı konjenital hipotiroidinin ağır etiyolojik alt tiplerinden biridir (1,2). Tiroid bezinin gelişmediği bu alt tipte prenatal dönemde tiroid hormon eksikliğinin daha belirgin olabileceği ve bunun nörogelişimsel etkilenmeyi artırabileceği düşünülmektedir (1–3). Bu nedenle tiroid agenezisinin, KH'nin diğer etiyolojik alt tiplerinden ayrılarak daha homojen bir örneklem olarak incelenmesi hem bilimsel hem de klinik açıdan anlamlı görünmektedir.

Erken tanı ve tedavi ile KH'ye bağlı ağır zihinsel yetersizlik büyük ölçüde önlenebilmekle birlikte, hafif bilişsel güçlüklerin sürebildiği; bu sonuçlarda hastalık şiddetinin yanı sıra sosyoekonomik etkenlerin de rol oynayabildiği bildirilmektedir (1,4,5). Literatür incelendiğinde, KH'li çocuklarda bilişsel etkilenmenin yalnızca genel zekâ düzeyi ile sınırlı kalmayabileceği; dikkat, işlemleme hızı, bellek, bilişsel esneklik ve görsel yapılandırma becerileri gibi alanlarda da güçlükler görülebileceği bildirilmektedir (5). Bu nedenle, çalışmamızda bilişsel profil Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) ile değerlendirilmiştir (6).

Konjenital hipotiroidili çocuklarda dikkat performansının bozulabildiği, özellikle neonatal dönemde daha ağır hormon yetersizliği olan olgularda sorunların

daha belirgin olduğu gösterilmiştir (7,8). KH'li çocuklarda sorunların yalnızca dikkat performansı ile sınırlı olmayabileceği; sürdürülen dikkat, seçici dikkat, yanıt ketleme/inhibisyon ve bilişsel kontrol gibi yürütücü işlev bileşenlerini de içerebileceği bildirilmektedir (9,10). Bu nedenle çalışmamızda Stroop Testi-TBAG Formu ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİYDDE), yürütücü işlevlerin hem performans temelli sonuçlarını hem de günlük yaşamdaki yansımalarını değerlendirmek amacıyla birlikte kullanılmıştır (11–14).

KH'nin duygusal ve davranışsal sonuçları üzerine yapılan çalışmalar bilişsel alandaki bulgular kadar tutarlı olmamakla birlikte özellikle okul çağı ve ergenlik döneminde davranışsal sorunlar, dikkat sorunları, içe yönelim belirtileri ve psikolojik uyum güçlükleri bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16). Mevcut çalışmaların çoğunda psikiyatrik belirtiler bildirim ölçekleriyle değerlendirilmiş olup, yapılandırılmış klinik görüşmeye daha sınırlı yer verilmiştir. Bu doğrultuda çalışmamızda psikiyatrik belirtilerin tanısal değerlendirilmesi için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY), boyutsal olarak incelenmesi için Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) kullanılmıştır (17–19).

Bu araştırmanın birincil amacı, tiroid agenezisi tanısı bulunan çocuk ve ergenlerde bilişsel profil ile dikkat ve yürütücü işlev örüntüsünü ortaya koymak ve bunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. İkincil amacı ise duygusal-davranışsal özellikleri ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukları değerlendirerek bu hasta grubunun psikiyatrik açıdan genel klinik profilini tanımlamaktır. Bu yolla bu alanlardaki sorunların erken tanınmasına ve uygun klinik yönlendirme yapılarak işlevsellik kayıplarının önlenmesine yönelik katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ VE TİROİD AGENEZİSİ

2.1.1. Tanım ve temel kavramlar

Konjenital hipotiroidi (KH), doğumdan itibaren tiroid hormon yetersizliği ile karakterize, erken tanı ve tedavi gerektiren en sık görülen konjenital endokrin hastalıklardan biridir (1).

Tiroid agenezisi, embriyonik dönemde tiroid bezinin gelişmemesi sonucu tiroid dokusunun tamamen yokluğu ile karakterize bir tiroid disgenezisi formudur. Tiroid disgenezisi kalıcı primer KH'nin başlıca nedenlerinden biridir (20). Tiroid agenezisi gibi tiroid dokusunun bulunmadığı durumlarda intrauterin ve erken postnatal dönemde tiroid hormon yetersizliğinin daha belirgin olabileceği ve bunun nörogelişimsel etkilenme riskini artırabileceği düşünülmektedir (20,21).

2.1.2. Etiyoloji

Konjenital hipotiroidi etiyolojik açıdan heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak KH, kalıcı ve geçici olarak sınıflandırılabilir. Kalıcı KH yaşam boyu tedavi gerektiren tiroid hormon yetersizliğini; geçici KH ise doğumda saptanan hormon yetersizliğinin ilerleyen dönemde düzelmesiyle seyreden tabloyu ifade eder (20)

Konjenital hipotiroidi primer, sekonder/santral ve periferik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Primer KH, tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları, tiroid hormon sentez kusurları veya TSH reseptör/sinyal yolak bozuklukları sonucunda gelişirken; santral KH hipotalamo-hipofizer aksa bağlı TSH eksikliği ile ilişkilidir. Periferik KH ise tiroid hormon taşınması, metabolizması veya hormon etki bozukluklarından kaynaklanabilir (20).

İyot yeterli bölgelerde kalıcı primer konjenital hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenezisidir. Tiroid disgenezisi, tiroid bezinin gelişimindeki anomalileri ifade eder ve ektopi, agenezi/atireoz ve hipoplazi olmak üzere üç formda incelenir. Tiroid ektopisi tiroid dokusunun normal anatomik yerleşim dışında bulunmasını, hipoplazi bezin küçük ve yetersiz gelişmesini, agenezi ise tiroid dokusunun tamamen yokluğunu ifade eder (20).

Tiroid disgenezi olgularının çoğunun sporadik olduğu kabul edilmekle birlikte, az sayıda olguda tiroid embriyogenezinde rol alan genlerdeki değişiklikler etiyolojiyi

açıklayabilmektedir (20). Bununla birlikte, olguların önemli bir kısmında altta yatan kesin neden belirlenememekte; ırksal/etnik farklılıklar, kızlarda daha sık görülmesi ve bazı ailelerde birden çok gelişimsel tiroid anomalisi bulunması da henüz tam tanımlanmamış genetik ve çevresel etkenlerin de etiyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20,22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Konjenital hipotiroidi yenidoğanlarda en sık saptanan endokrin bozukluktur (22,23). Yenidoğan tarama programları öncesinde KH insidansı 1/7000 olarak bildirilirken tarama stratejileriyle birlikte bu oranın bölgeye, etnik kökene, kullanılan tarama stratejilerine göre değişmekle birlikte yaklaşık 1/2000–1/3000 aralığına yükseldiği bildirilmektedir (1,22,23). Bu artışta, özellikle taramada kullanılan TSH eşik değerlerinin düşürülmesiyle daha hafif olguların da saptanabilmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, insidanstaki artışın esas olarak tiroid bezi yerinde olan vakaların daha sık tanınmasına bağlı olduğu; ageneziye bağlı olgu sayısının büyük ölçüde değişmediği vurgulanmaktadır. Tiroid disgenezisinin kızlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu da bildirilmektedir (22,23).

Uluslararası literatürde tiroid agenezisine özgü toplum temelli insidans verileri sınırlı olup, agenezi çoğunlukla primer KH veya tiroid disgenezisi olguları içindeki oranı üzerinden bildirilmektedir. Literatürde, çalışılan popülasyon ve tarama stratejisine göre değişmekle birlikte, kalıcı KH olgularının yaklaşık %80–85'inin tiroid disgenezisine, yaklaşık %15'inin ise dishormonogeneze bağlı olduğu bildirilmektedir. Tiroid disgenezisi olgularının yaklaşık üçte birinde tiroid dokusu bulunmamakta, yani agenezi görülmekte; diğer olgularda ise ektopi veya hipoplazi saptanmaktadır (23). Türkiye'de ageneziye özgü ulusal insidans verisi kısıtlıdır. Ulusal tarama programından yönlendirilen olguları değerlendiren bir çalışmada, yenidoğanda yüksek TSH tanısı alan olgular içinde tiroid disgenezisi oranı %33,3 olarak, agenezi ise 1 olguda (%2,08) bildirilmiştir (24). Yerel bir tarama çalışmasında ise 25.188 yenidoğan değerlendirilmiş, tedavi gerektiren 39 KH olgusu saptanmış ve bu olguların 4'ünde tiroid agenezisi bildirilmiştir (25).

2.1.4. Klinik görünüm, tanı ve izlem

Konjenital hipotiroidide yenidoğan döneminde klinik bulgular çoğu zaman siliktir ve tek başına tanı koydurucu olmayabilir. Bu durum maternal tiroid

hormonunun plasental geçişi ve bazı olgularda rezidüel tiroid dokusunun sınırlı hormon üretimi ile ilişkilidir (20). Bununla birlikte özellikle ağır primer olgularda uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü, kabızlık gibi yakınmalar olabilir. Muayenede geniş fontanel, makroglossi, umblikal herni, hipotoni gibi bulgular görülebilir (20,23).

Konjenital hipotiroidide tanı çoğunlukla yenidoğan taraması ile konur ve serum TSH ve serbest T4 ölçümleri ile doğrulanır. Primer hipotiroidide TSH genellikle yükselmiştir ve ağır olgularda >100 mIU/L düzeyine çıkabilir. Güncel kılavuzlarda, serum TSH düzeyinin 20 mIU/L'nin üzerinde olması durumunda serbest T4 düzeyi normal olsa bile levotiroksin tedavisine başlanması önerilmektedir. Ağır KH, tedavi öncesi serbest T4 düzeyinin 5 pmol/L'nin altında olması, yani yaklaşık <0,39 ng/dL olması veya total T4 düzeyinin çok düşük olması ve buna yüksek TSH düzeyinin eşlik etmesiyle tanımlanmaktadır. Ağır biyokimyasal etkilenme gösteren olgular, hızlı hormon replasmanı gerektiren grup olarak ele alınmakta ve başlangıç levotiroksin dozunun daha yüksek doz aralığında düzenlenmesi önerilmektedir. Etiyolojiye yönelik sintigrafi, ultrasonografi ve tiroglobulin düzeyi kullanılabilir; ancak görüntüleme ve etiyolojik değerlendirme tedavi başlanmasını geciktirmemelidir (1,20).

Güncel kılavuzlar, KH izleminde biyokimyasal kontrolün düzenli ve sık aralıklarla yapılmasını önermenin yanı sıra, psikomotor gelişim ve okul ilerlemesinin de periyodik olarak değerlendirilmesini vurgulamaktadır. Konuşma gecikmesi, dikkat ve bellek sorunları ile davranışsal sorunlar varlığında ek değerlendirme önerilmektedir (1).

2.1.5. Erken dönem hipotiroidinin beyin gelişimindeki etkileri

Tiroid hormonları, beyin gelişiminde prenatal dönemden başlayarak erken postnatal döneme uzanan kritik bir role sahiptir. Nörogenez, nöronal göç, dendritik olgunlaşma, sinaptogenez ve miyelinizasyon gibi temel süreçlerde etkili olmaları nedeniyle, erken dönem hormon yetersizliğinin nöral ağların kurulumu ve işlevsel organizasyonu üzerinde kalıcı etkiler bırakabileceği düşünülmektedir (9,21). Fetal tiroid hormon salınımı gebeliğin 18–22. haftalarında belirginleştiğinden, gebeliğin erken döneminde fetal beyin maternal hormona bağımlıdır. Tiroid agenezisi gibi fetal tiroid dokusunun bulunmadığı durumlarda maternal T4 doğuma kadar kısmi koruyucu katkı sağlasa da doğumdan sonra bu katkı olmadığı için erken ve uygun levotiroksin tedavisi bu olgularda kritik önem taşır (26).

Tiroid hormon eksikliğinin serebral korteks, hipokampus, serebellum ve bunlarla ilişkili bağlantısal ağların gelişimini etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu yapı ve ağların dil, dikkat, işlemleme hızı, görsel-uzamsal işlemleme, bilişsel esneklik, öğrenme-bellek ve motor koordinasyon gibi işlevlerle ilişkili olması nedeniyle, erken dönem tiroid hormon yetersizliğinin KH'li çocuklarda bu alanlarda görülebilen nöropsikolojik güçlüklerin biyolojik zeminine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (9,21,27,28).

Tiroid hormonu sadece beynin yapısal gelişiminde değil; nörokimyasal düzenlemede de rol almaktadır. GABAerjik sistemin yetersiz olgunlaşmasının, beynin uyarıcı ve baskılayıcı sistemleri arasındaki dengeyi bozarak dikkati sürdürme, dürtü kontrolü, çalışma belleği ve davranışsal düzenleme alanlarında güçlüklerin biyolojik zeminine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte kolinerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerin olgunlaşmasının da etkilenebileceği bildirilmektedir (9,29).

2.1.6. Konjenital hipotiroidide nörogelişimsel etkilenme

Erken tanı ve uygun tedavi konjenital hipotiroidide ağır nörogelişimsel etkilenmeyi büyük ölçüde azaltmış olsa da, literatürde özellikle agenezili ve/veya biyokimyasal olarak daha şiddetli olgularda bilişsel, dilsel ve motor alanlarda daha olumsuz sonuçlar bildirilmektedir (30,31).

Erken tedavi edilen olgularda bildirilen etkilenme bilişsel-davranışsal sorunlar ve duyu-motor sorunlar olarak iki grupta ele alınabilir (30). Dil ve konuşma gelişimi açısından erken tedaviye rağmen gelişimin tam olarak korunamayabildiği; özellikle ağır biyokimyasal profile sahip olgularda erken konuşmada gecikme, fonolojik gelişimde gecikme, alıcı dil becerilerinde zayıflık, okuma-yazma alanında zorluk ve sözel bellek sorunları bildirilmektedir (32,33). Benzer biçimde, yaşamın ilk yılında dahi bilişsel gelişim, alıcı dil, ince ve kaba motor alanlarda artmış gelişimsel risk saptanabildiği ve bu riskin biyokimyasal şiddet arttıkça belirginleşebildiği gösterilmiştir (32,34). Tiroid agenezisi gibi ağır biyokimyasal alt tiplerde zekâ düzeyinde hafif düşüklük, görsel-uzamsal becerilerde, dikkat ve bellekte sorunlar bildirilmektedir (35,36).

Motor işlevler açısından da norm popülasyona göre daha fazla etkilenme olduğu ve en belirgin etkilenmenin ağır KH grubunda olduğu bildirilmiştir (37). KH'li

çocuklarda işitsel gelişimde de risk artışı olduğu, işitme sorunlarının konuşma gelişimi ve okul başarısını etkileyebileceğinden izlem yapılması önerilmektedir (1).

2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.2.1. Bilişsel işlevlerin tanımı

Bilişsel işlevler, bireyin bilgiyi edinme, işleme, depolama, geri çağırma ve kullanma süreçlerini içeren zihinsel işlevlerdir. Algı, hafıza, öğrenme, dikkat, karar verme ve dil gibi birden çok alanı içerir ve günlük işlevsellik, akademik başarı ve sosyal uyum açısından önem taşır (38).

2.2.2. Zekâ ve konjenital hipotiroidide bilişsel profil

Zekâ, akıl yürütme, planlama, problem çözme, soyut düşünme, karmaşık fikirleri kavrama, öğrenme ve deneyimden öğrenme gibi süreçleri içeren zihinsel kapasiteyi ifade eder (39). Wechsler ise zekâyı bireyin amaçlı davranma, mantıklı düşünebilme ve çevresiyle etkili biçimde başa çıkabilme yeteneği olarak tanımlamıştır (40).

Çocuklarda zekâ değerlendirilmesi, çocuğun akranlarına göre zihinsel işleyiş düzeyinin belirlenmesine dayanır. Psikometrik yaklaşımda bu değerlendirme çoğunlukla Wechsler ve Stanford-Binet gibi standartlaştırılmış testlerle yapılır. Wechsler ölçekleri alt test örüntüleri üzerinden çocuğun bilişsel güçlü ve zayıf yanlarını da göstermeleri nedeniyle klinik açıdan değerlidir (6,40).

Konjenital hipotiroidide, yenidoğan taraması ve erken tedavi sayesinde ağır entelektüel yetersizlik büyük ölçüde önlenmiş, çoğu olguda genel zekâ düzeyinin normal sınırlar içinde kalabildiği gösterilmiştir (1). Bununla birlikte, özellikle biyokimyasal olarak ağır olgular ve agenezili olgularda genel IQ normal sınırlar içinde olsa bile kontrollere/kardeşlere göre daha düşük olabildiği bildirilmektedir. Bu etkilenme total IQ ile sınırlı olmayıp performans IQ, görsel-uzamsal beceriler, işlemleme hızı, dikkat ve aritmetik gibi alt bilişsel alanlarda daha belirginleşebilmektedir (34,35,41,42). Ancak erken dönemde yüksek doz levotiroksin başlanan ve yakın izlem yapılan KH'li çocuk ve genç erişkinlerin IQ, motor gelişim ve diğer bilişsel ölçümlerde kardeş kontrollerden anlamlı farklılık göstermediğini bildiren bazı çalışmalar da mevcuttur (43,44). Bu doğrultuda KH'de bilişsel sonuçlar yalnız tanının varlığıyla değil; hastalık şiddeti, başlangıç T4 düzeyi, tedaviye başlama

zamanı, başlangıç tedavi dozu, TSH normalleşme hızı ve sosyoekonomik/ailesel eğitim düzeyi gibi değişkenlerle ilişkili olarak öne çıkmaktadır (35,43–45).

2.2.3. Dikkat

Dikkat, bireyin çevresindeki çok sayıda uyaran arasından davranış açısından anlamlı olanı seçebilmesini, buna odaklanabilmesini ve zihinsel çabasını sürdürebilmesini sağlayan çok boyutlu bir bilişsel işlevdir. Öğrenme, akademik başarı, özdüzenleme ve sosyal işlevsellik açısından önemlidir (46,47).

Güncel kuramsal yaklaşımlarda dikkat, üç temel bileşende ele alınmaktadır: uyarılma/uyanıklık, yöneltme ve yürütücü dikkat. Uyarılma optimal uyanıklık düzeyinin sağlanması ve sürdürülmesini; yöneltme, dikkatin belirli bir uyarana kaydırılmasını; yürütücü dikkat ise uyaranlar arasından uygun olanın seçilmesini, hatanın fark edilmesini ve ketlemeyi sağlar (46). Dikkat gelişimi erken çocuklukta daha çok dış uyaranlara yönelmeye dayalıyken, ilerleyen yaşlarda istemli dikkat kontrolü ve hedefe yönelik davranış düzenlenmesi giderek belirginleşir (47).

Literatürde KH'li çocuk ve ergenlerde sürdürülen dikkat, odaklanma, seçici dikkat, dikkatin kaydırılması, çeldirici uyaranlara direnç ve yanıt inhibisyonu gibi dikkat ve yürütücü işlev bileşenlerinde güçlükler bildirilmektedir (7–10,35). KH'de dikkat sorunları yalnızca tanısal DEHB çerçevesiyle ele alınmamalıdır. DEHB ve KH gruplarını sürekli performans testleriyle karşılaştıran bir çalışmada, DEHB grubunda dikkat performansındaki bozulmanın daha çok yanlış alarm/komisyon hataları ve dürtüsel yanıt örüntüsüyle ilişkili olduğu; KH grubunda ise hedef uyaranı ayırt etme, dikkati sürdürme ve bilgiyi zihinde tutma süreçlerindeki güçlüklerin daha ön planda olabileceği bildirilmiştir (48).

2.2.4. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler, bireyin hedef yönelimli davranışlarını planlamasını, başlatmasını, sürdürmesini, izlemesini ve gerektiğinde değiştirmesini sağlayan üst düzey bilişsel kontrol süreçleridir. Güncel yaklaşımlarda çalışma belleği, ketleme/inhibisyon ve bilişsel esneklik/dikkat kaydırma, yürütücü işlevlerin temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Planlama, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme gibi daha karmaşık süreçlerin ise bu temel bileşenlerin etkileşimiyle ortaya çıktığı belirtilmektedir. Gelişimsel açıdan bu beceriler erken çocuklukta hızla gelişir ve okul çağı ile ergenlik boyunca olgunlaşmayı sürdürür (49–51).

Çalışma belleği, bilginin kısa süreli zihinde tutulması ve işlenmesi ile öğrenme, akıl yürütme ve hedefe yönelik davranışın sürdürülmesinde rol alır. Ketleyici kontrol, bireyin baskın ancak bağlama uygun olmayan tepkisinin engellenmesini, dikkat dağıtıcı uyaranlara rağmen hedefe odaklanabilmesini ve davranışını düzenleyebilmesini sağlar. Bilişsel esneklik ise bireyin değişen koşullara uyumunu, yeni bilgi ya da koşullara göre strateji değiştirebilmesini sağlar (49).

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi, hem performansa dayalı nöropsikolojik testlerle hem de günlük yaşamdaki işlevselliği değerlendiren ölçeklerle yapılabilir. Performansa dayalı testler belirli bilişsel bileşenleri yapılandırılmış koşullarda değerlendirmeye olanak sağlarken, günlük yaşamda yaşanan güçlükleri yeterli ölçüde yansıtmayabilir. Bu nedenle nöropsikolojik testler ile davranışsal değerlendirmelerin birlikte yorumlanmasının tamamlayıcı olduğu düşünülmektedir (50,52).

Konjenital hipotiroidide yürütücü işlevlere ilişkin literatür, genel zekâ ve dikkat alanlarına göre sınırlıdır. KH'li çocuk ve ergenlerde dikkat, inhibisyon, bellek/çalışma belleği, işlemleme hızı, bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevlerle ilişkili alanlarda sorunlar bildirilmektedir (5,9,10). Ağır etiyolojik alt tiplerde, başlangıçta belirgin hormon yetersizliği olan olgularda ve erken dönem hormon yetersizliğinin uzun sürdüğü durumlarda daha belirgin olabileceği belirtilmektedir (35). Tiroid hormonlarının beyin gelişimindeki rolü göz önüne alındığında, yürütücü işlevlerdeki etkilenmenin prefrontal, frontoparietal ve yaygın bağlantısal ağların gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21,49).

2.3. PSİKİYATRİK VE NÖROGELİŞİMSEL KOMORBİDİTE: TİROİD AGENEZİSİ PERSPEKTİFİ

Psikiyatrik komorbidite, birincil tıbbi hastalığa eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozuklukların varlığını ifade eder. Çocuk ve ergenlerde bu komorbiditeler DSM ölçütlerine dayalı tanısal düzeyde ya da içe yönelim, dışa yönelim, dikkat sorunları ve sosyal güçlükler gibi boyutsal belirtiler düzeyinde ele alınabilir.

2.3.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)

Konjenital hipotiroidide dikkat sorunları literatürde en sık gündeme gelen alanlardan biridir. Erken tedavi edilen KH ergenlerde dikkat sorunlarının özellikle odaklanma ve inhibisyon alanlarında belirginleşebildiği bildirilmiştir (9). Daha güncel

epidemiyolojik verilerde, KH'li çocuklarda DEHB riskinin kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir (53). Nörogelişimsel bozuklukların değerlendirildiği bir KH çocuk kohortunda DEHB'nin en sık görülen tanı olduğu ve %26 oranında saptandığı bildirilmiştir (54). Erken dönem tedavinin değerlendirildiği bir çalışmada da aşırı tedavi epizodlarının DEHB-benzeri davranış puanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

2.3.2. Özgül öğrenme bozukluğu

Erken tedavi edilmiş KH'li çocuklarda okul başarısı ve öğrenme alanında güçlükler bildirilmektedir. Erken tedavi edilmiş KH'li çocukları izleyen bir çalışmada, 3. sınıfta öğrenme güçlüğü riskinin hafif arttığı; özellikle okuduğunu anlama ve aritmetik alanlarında kontrollere göre daha düşük performans gösterdikleri, 6. sınıfta ise temel akademik becerilerde kısmi yakalama olduğu bildirilmiştir (56). Yakın zamanlı bir kohortta DSM-5 ölçütlerine göre öğrenme bozukluğu KH grubunda %19,6 olarak saptanmıştır (54). Bir çalışmada KH'li çocukların yaklaşık beşte birinde yaygın öğrenme güçlükleri bildirildiği; özellikle sembol kopyalama, geometrik kopyalama, cümle tekrarı ve spontan yazı gibi alanlarda zayıflıklar görülebileceği belirtilmiştir (57). Bu nedenle öğrenme bozukluğu ve akademik güçlükler okul çağı KH olgularının değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gereken önemli alanlardan biridir.

2.3.3. Dil ve konuşma bozuklukları

Güncel kılavuzlar, konuşma gecikmesini konjenital hipotiroidili çocuklarda ek değerlendirme gerektiren bulgular arasında saymakta; işitme bozukluğunun konuşma gelişimini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle işitme izleminin de sürdürülmesini önermektedir (1).

Erken tedaviye rağmen KH'li çocuklarda, özellikle ağır neonatal hipotiroidisi olan olgularda, dil ve konuşma alanında güçlükler bildirilmektedir. İzlem çalışmalarında ifade edici dil gecikmesi ve fonolojik bozuklukların görülebildiği; fonolojik sorunların okul çağına kadar sürebildiği gösterilmiştir. Ayrıca erken tedavi edilmiş KH'li çocuklarda özellikle 6–7 yaş döneminde fonolojik edinimde gecikme ve tam fonolojik sistem edinme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (33,58,59).

2.3.4. Anksiyete ve depresif belirtiler

Konjenital hipotiroidide anksiyete ve depresif belirtilere ilişkin bulgular nörogelişimsel bozukluklara göre daha heterojendir. Erken tedavi edilmiş KH'li

ergenlerde klinik görüşme ile yapılan bir çalışmada anksiyete bozukluğu belirtileri %44, depresif belirtiler ise %16 oranında bildirilmiştir (15). Buna karşılık başka çalışmalarda KH'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında anksiyete ve depresyon puanları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (60).

2.3.5. Otizm spektrum bozukluğu (OSB)

Lin ve arkadaşları büyük örneklemli kohortlarında KH'li çocuklarda OSB riskinin yaklaşık dört kat arttığını bildirmiştir (53). Bir çalışmada özellikle ağır KH olgularında yetersiz tedavinin otizm-benzeri davranış puanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Bununla birlikte bu alan görece yenidir ve etiyolojik alt gruplara özgü veriler sınırlıdır.

2.3.6. Duygusal ve davranışsal sorunlar

KH'de ebeveyn bildirimlerine dayalı değerlendirmelerde içe yönelim ve dışa yönelim belirtilerinde artış bildirilen örneklemler bulunmakta; bazı çalışmalarda ise özellikle tiroid agenezisi olanlarda içe dönüklük ve motor sakarlık örüntüsünün daha belirgin olduğu gösterilmektedir (16,61).

Sonuç olarak mevcut literatür, KH'li çocuklarda dikkat sorunları, DEHB, öğrenme güçlükleri, dil-konuşma sorunları, OSB riski ve bazı duygusal-davranışsal belirtilerin görülebileceğini desteklemektedir. Ancak bu bulguların büyük bölümü genel KH örneklemlerinden elde edilmiştir. Ulaşabildiğimiz literatürde, tiroid agenezisi grubunu psikiyatrik komorbidite, duygusal-davranışsal sorunlar ve nörogelişimsel tanılar açısından ayrı ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma, tiroid agenezisi tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde bilişsel fonksiyonların, yürütücü işlevlerin ve eşlik eden psikiyatrik belirtilerin değerlendirilmesi; bu değişkenlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amacıyla planlanmış tek merkezli, kesitsel, analitik olgu-kontrol araştırmasıdır. Çalışma ilaç dışı, girişimsel olmayan klinik araştırma niteliğindedir. Araştırma, S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüştür. Değerlendirmeler Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniğinde gerçekleştirilmiş; olgu grubu, çocuk endokrinoloji polikliniklerinde konjenital hipotiroidi nedeniyle izlenen ve tiroid agenezisi tanısı çocuk endokrinoloji hekimi tarafından doğrulanan çocuk ve ergenlerden oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran ve daha önceden sertifikasyonu tamamlanmış çocuk psikiyatri uzmanı ve araştırmacı tarafından ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi ile psikiyatrik bozukluk tanısı saptanmayan çocuk ve ergenlerden oluşturulmuştur. Çalışmanın etik kurul onayı 2025/15-03 olarak 02.10.2025 tarihinde alınmıştır (Ek-8). Katılımcılar Ekim 2025- Mart 2026 tarihleri arasında araştırmaya alınmıştır.

Araştırmacılar, bu çalışmaya ilişkin herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir. Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniklerine başvuran tiroid agenezisi tanısı ile takip edilen 6–16 yaş aralığında olan olgular çalışma grubunu, SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılım gösteren ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi sonucunda herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı saptanmayan, son 6 ayda psikotrop ilaç kullanımı olmayan 6–16 yaş arası çocuk ve ergenler kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma / Dışlama Kriterleri:

Çalışmaya Alınma Kriterleri Olgular İçin

- Tiroid agenezisi tanısıyla takip edilen, 6–16 yaş aralığında olan kız ve erkek olgular
- Çalışma hakkında bilgilendirilip katılmayı kabul eden olgular
- Türkçe yönergeleri anlayabilecek ve değerlendirmelere katılım sağlayabilecek bilişsel ve iletişimsel yeterliliğe sahip olmak
- Ebeveynin ölçekleri doldurabilecek düzeyde Türkçe okur-yazar olması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri Olgular İçin

- 6 yaşından küçük, 16 yaşından büyük olması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olunmaması
- Tiroid agenezisi dışında bilinen bilişsel değerlendirmeyi etkileyebilecek nörolojik, genetik, duyusal veya ağır sistemik hastalığı olması (epilepsi, serebral palsi vb.)
- Araştırmada kullanılacak psikiyatrik değerlendirmelere katılımını engelleyebilecek bilinç ve yönelim bozukluğuna sahip olunması
- Son 6 ayda psikiyatrik tedavi/ psikotrop ilaç kullanımının olması

Çalışmaya Alınma Kriterleri Sağlıklı Kontroller İçin:

- 6–16 yaş arasında olmak
- Çalışma hakkında bilgilendirilip katılmayı kabul eden olgular
- Türkçe yönergeleri anlayabilecek ve değerlendirmelere katılım sağlayabilecek bilişsel ve iletişimsel yeterliliğe sahip olmak
- ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi ile psikiyatrik bozukluk tanısı saptanmaması
- Ebeveynin ölçekleri doldurabilecek düzeyde Türkçe okur-yazar olması

Dışlama Kriterleri Sağlıklı Kontroller İçin:

- 6 yaşından küçük, 16 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması
- Bilişsel değerlendirmeyi etkileyebilecek nörolojik, genetik, duyusal veya ağır sistemik hastalığı tanısı olması

- ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi ile psikiyatrik bozukluk tanısı saptanması
- Araştırmada kullanılacak psikiyatrik değerlendirmelere katılımını engelleyebilecek bilinç ve yönelim bozukluğuna sahip olunması
- Son 6 ayda psikiyatrik tedavi/ psikotrop ilaç kullanımının olması

3.3 ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi endokrin polikliniklerine etik kurul onayı alındıktan sonra tiroid agenezisi tanısı ile takip edilen 6–16 yaş aralığında olan çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı alan hastalar ve ebeveynleri önceden bilgilendirilmiş, onam veren hastalardan psikiyatrik değerlendirme esnasında, tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılımcılar tarafından, araştırmacı gözetiminde, yönlendirici müdahale olmaksızın doldurulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden ailelere 4–18 Yaş Çocuklar ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL), Yürütücü İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİYDDE), Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Barkley Çocuk Dikkat Anketi uygulanmıştır. Çalışmayı kabul eden çocuk ve ergenlere Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) ve Stroop Testi- TBAG formu eğitimini tamamlamış psikolog tarafından uygulanmıştır. Daha önceden sertifikasyonu tamamlanmış çocuk psikiyatri uzmanı ve araştırmacı tarafından Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdiki boyutu (ÇDŞG-ŞY) uygulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen aileler çalışma dışı bırakılmıştır. Tiroid agenezisi dışında düzenli ilaç kullanmayı gerektirecek kronik tıbbi hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Sağlıklı kontrol grubuna, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi sonucunda herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan, son 6 ayda psikiyatrik tedavi/psikotrop ilaç kullanımı olmayan ve nörogelişimsel bozukluğu bulunmayan 6–16 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerden alınmıştır. Bu çocuk ve ergenler için ÇDŞG-ŞY DSM-5 görüşmesi dışında ayrıntılı klinik psikiyatrik değerlendirme yapılmış, ruhsal bozukluk varlığı ve genel gelişim düzeyleri

değerlendirilmiştir. Kliniğimize başvuran ve psikiyatrik tanıyı karşılamayan olgular sağlıklı kontrol grubuna alınmıştır. Bu kontrol kaynağına bağlı seçim yanlılığı olasılığı çalışma sınırlılığı olarak tartışılmıştır.

3.3.1. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamızda kullanılan tiroid agenezisi grubu, konjenital hipotiroidinin tiroid disgenezisi grubunda yer alan daha nadir ve biyokimyasal olarak ağır etiyolojik alt tipidir. Literatürde tiroid agenezisine özgü sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan yeterli çalışma bulunmadığından örneklem hesabında konjenital hipotiroidi olguları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışma referans alındı.

Örneklem büyüklüğü, G*Power 3.1.9.7 programı kullanılarak iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın saptanmasına yönelik hesaplanmıştır. İki yönlü test için $\alpha=0,05$, güç $(1-\beta)=0,80$ ve etki büyüklüğü (Cohen's d)=0,70 kabul edilmiştir. Bu parametrelerle her bir grup için minimum 34 katılımcı gereksinimi hesaplanmış ve çalışmaya en az 34 tiroid agenezi olgusu ile en az 34 kontrol alınması planlanmıştır. Veri toplama süreci sonunda 37 tiroid agenezisi olgusu ve 40 kontrol grubu katılımcısına ulaşılmıştır.

3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çocuk endokrinoloji hekimlerinin de görüşü alınarak hazırlanan veri formu, araştırmacı tarafından olgulardan, aileden ve tedaviyi sürdüren hekimden alınan bilgiler doğrultusunda doldurulmuştur. Olgu ve kontrol grupları için yaş, cinsiyet, doğum öyküsü, konuşma zamanı, yürümeye başlama zamanı, okumayı öğrenme zamanı, okul başarısı, eğitim durumu, aile yapısı, sosyoekonomik durum, ailede ve çocukta fiziksel/ruhsal hastalık öyküsü, çocuğun doğumu sırasındaki anne ve baba yaşı, anne ve babanın meslek ve eğitim durumları gibi değişkenler kaydedilmiştir. Tiroid agenezili olgu grubunda ayrıca tanı anındaki TSH ve serbest T4 değerleri, tedaviye başlama günü, değerlendirme sırasındaki tedavi dozu, son ölçülen TSH ve serbest T4 değerleri ile komplikasyon varlığı kaydedilmiştir. Biyokimyasal parametreler ve tedaviye başlama günü hastanenin merkez biyokimya laboratuvarı kayıtları ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması-ÇDŞG-ŞY (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version, K-SADS-PL)

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe uyarlaması-ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan psikopatolojileri değerlendirmek amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir (19). Ölçeğin Türk örneklemi için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (18,62). Form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde çocuğun demografik özellikleri, genel sağlık durumu, önceki psikiyatri başvurusu ve tedavisi, aile ve akran ilişkileri ile okul bilgileri sorgulanır. İkinci bölüm özgül psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerini içermektedir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa o tanı alanını ayrıntılandıran ek belirti listesi sorgulanmaktadır. Belirtilerin varlığı ve şiddeti, çocuk/ergen, ebeveyn ve klinisyen görüşleri birleştirilerek değerlendirilmektedir. ÇDŞG-ŞY ile duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir.

Üçüncü bölüm çocuğun değerlendirme yapıldığı zamanda işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeğidir. Çalışmamızda araştırma amacı doğrultusunda güncel psikiyatrik tanılar değerlendirmeye alınmıştır.

3.4.3. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)

Çalışmada olguların bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla WISC-R kullanılmıştır. WISC-R, 6–16 yaş grubundaki çocukların bilişsel performansını değerlendiren, ülkemizde standardizasyonu yapılmış bireysel bir zekâ testidir (6). Test, sözel ve performans olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Sözel bölüm; genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama ve sayı dizisi alt testlerinden; performans bölümü ise resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent alt testlerinden oluşmaktadır. Sayı dizisi ve labirent yardımcı alt testlerdir. Alt testlerden elde edilen puanlar yaşa göre standardize edilerek sözel zekâ bölümü puanı, performans zekâ bölümü puanı ve toplam zekâ puanı hesaplanmaktadır. WISC-R alt testleri genel olarak sözel bilgi ve kavramsal akıl yürütme, dikkat ve çalışma belleği, sayısal işlemleme, görsel algılama ve

organizasyon, görsel-uzamsal beceriler, psikomotor hız ve görsel-motor koordinasyon gibi bilişsel alanlar hakkında bilgi sağlamaktadır (6,63). Çalışmamızda sözel zekâ bölümü puanı, performans zekâ bölümü puanı, total zekâ puanı ve alt test puanları değerlendirmeye alınmıştır.

3.4.4. Stroop-TBAG Testi

Çalışmada seçici dikkat, işlemleme hızı, bozucu etkiye karşı koyma ve tepki ketlenmesi gibi yürütücü işlev bileşenlerini değerlendirmek amacıyla Stroop Testi-TBAG Formu kullanılmıştır. Stroop testi, otomatik bir tepkinin baskılanması ve dikkat odağının sürdürülmesi temeline dayanan nöropsikolojik bir testtir (64). Ülkemizde kullanılan TBAG formu, orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşturulmuş, Türk kültürüne standardizasyon, güvenirlik ve geçerlik çalışmaları yapılmış bir formudur (14,65) . Test beş bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde siyah olarak basılmış renk isimleri okunmakta, ikinci bölümde farklı renklerde basılmış renk isimleri okunmakta, üçüncü bölümde renkli dairelerin rengi söylenmekte, dördüncü bölümde nötr kelimelerin basıldığı rengin adı söylenmekte, beşinci bölümde ise farklı renklerde basılmış renk isimlerinin yazı rengi söylenmektedir. Beşinci bölüm bozucu etkinin en belirgin olduğu bölümdür; seçici dikkat, bozucu etkiye direnç ve tepki ketlenmesinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Her bölüm için tamamlanma süresi, hata sayısı ve kendiliğinden düzeltme sayısı olmak üzere puanlar hesaplanmaktadır.

Stroop-TBAG Formu'nun çocuk örneklemindeki standardizasyon çalışmasında süre puanlarının güvenirlik katsayılarının anlamlı olduğu, hata ve düzeltme sayısı puanlarının güvenirlik katsayılarının ise düşük bulunduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda Stroop Testi-TBAG Formundan elde edilen süre ve hata ölçümleri değerlendirmeye alınmıştır. Test, uygulama eğitimi olan psikolog tarafından bireysel olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada Stroop-TBAG Formu, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde dikkat ve yürütücü kontrol süreçlerini değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır.

3.4.5. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri-YİYDDE (Behavioral Rating Inventory of Executive Function- BRIEF)

Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİYDDE), 5–18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin yürütücü işlevleri, günlük sorunları çözme

becerileri ve uyum sağlayabilme yeteneklerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (13). YİYDDE, öğretmen ve ebeveyne yönelik iki ayrı formdan oluşmaktadır; formların her birinde 86 adet soru bulunmakta, değerlendirme üçlü likert tipi ölçek ile yapılmaktadır. Her iki form da 8 adet alt ölçek ve 2 adet indeks içermektedir. Çalışmamızda ebeveyn formu kullanılmıştır.

Alt ölçekler: Bastırma, Duygusal Kontrol, Set Değiştirme, Çalışma Belleği, Başlatma, Planlama/ Organize Etme, İzleme ve Düzenli Olma'dır. Bunlardan Bastırma, Set Değiştirme ve Duygusal Kontrol'ün toplamı Davranışsal Düzenleme İndeksini verir. Başlatma, Planlama-Organize Etme, İzleme, Düzenli Olma ve Çalışma Belleği ölçeklerinin toplamı ise Üstbiliş İndeksini oluşturur. Üstbiliş İndeksi ve Davranışsal Düzenleme İndeksi toplamı ile Global Yönetici Puanı elde edilir. Yüksek ham puan, T puanı ve yüzdelik değerler, yürütücü işlevlerde daha fazla güçlüğe işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Batan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12).

3.4.6. 4–18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Check List-CBCL)(ÇDDÖ)

4–18 yaş arası çocuk ve ergenlerin yeterlilik alanları ile duygusal ve davranışsal sorunlarını ebeveyn bildirimine dayalı olarak değerlendirmek amacıyla Achenbach tarafından geliştirilmiştir (66). Ölçek sosyal yeterlilik ve sorun davranışlar olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Çalışmamızda sorun davranışlar bölümü değerlendirmeye alınmıştır. Sorun davranışlar bölümünde toplam 113 madde yer almakta olup, bu maddeler son altı ay içindeki görülme sıklığına göre 0 "hiçbir zaman", 1 "bazen" ve 2 "sık sık" olarak puanlanmaktadır. Ölçekten içe yönelim ve dışa yönelim olmak üzere iki ana davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe yönelim grubu; sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar ve anksiyete/depresyon alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Dışa yönelim grubu; suça yönelik davranışlar ve saldırgan davranışlar alt ölçeklerini içermektedir. Sosyal sorunlar, düşünce sorunları ve dikkat sorunları alt ölçekleri ise bu iki gruba dahil edilmeden ayrıca değerlendirilmektedir. Toplam problem davranış puanı, sorun davranış maddelerinden elde edilen puanların değerlendirilmesiyle hesaplanmaktadır. Ölçek tanı koydurucu olmaktan çok davranışsal ve duygusal sorunların standart ve boyutsal biçimde değerlendirilmesini sağlamaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve farklı ülkelerde

standardizasyonu yapılmış ölçeğin Türkçe uyarlama ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (67). Çalışmamızda 4–18 yaş ÇDDÖ/CBCL ebeveyn formu uygulanmıştır. Ham puanlar ilgili bilgisayar programı kullanılarak yaş ve cinsiyete göre T puanlarına dönüştürülmüş; analizlerde alt ölçek T puanları değerlendirilmiştir.

3.4.7. Barkley Çocuk Dikkat Anketi

Çalışmada yavaş bilişsel tempo belirtilerini değerlendirmek amacıyla Russell Barkley tarafından geliştirilen Barkley Çocuk Dikkat Anketi kullanılmıştır (68). Ölçek ebeveyn veya öğretmen tarafından doldurulabilen, 12 maddeden oluşan, dörtlü Likert tipinde bir değerlendirme aracıdır. Maddeler "asla veya nadiren", "bazen", "sık sık", "çok sık" seçenekleriyle puanlanmakta olup yüksek puanlar belirti şiddetinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin orijinal formunda faktör analizinde iki alt boyut tanımlanmıştır. Bunlar, hayale dalma/gündüz düşleri ve yavaşlık alt boyutlarıdır. Hayale dalıp gitme alt boyutu gündüz düşleri, boş bakma ve zihinsel bulanıklık gibi belirtileri; yavaşlık alt boyutu ise hareket azlığı, letarji ve davranışlarda yavaşlama gibi belirtileri kapsamaktadır (68). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (69). Çalışmamızda ölçeğin ebeveyn bildirimi kullanılmış; kesme puanı esas alınmamış ve Yavaş Bilişsel Tempo tanısı konulmamıştır. Analizlerde toplam puan, hayale dalma/gündüz düşleri alt boyut puanı ve yavaşlık alt boyut puanı boyutsal değişkenler olarak değerlendirilmiştir.

3.4.8. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozukluklarına ilişkin belirtileri değerlendirmek amacıyla Atilla Turgay tarafından DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilmiş ebeveyn veya öğretmen bildirimli bir tarama ölçeğidir. Ölçek; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu alanlarını kapsayan toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0 "yok", 1 "biraz", 2 "fazla", 3 "çok fazla" şeklinde puanlanmaktadır. Yüksek puanlar belirti şiddetinin arttığını göstermektedir. Çalışmamızda ölçek ebeveyn tarafından doldurulmuş olup, DEHB ve yıkıcı davranım bozukluğu belirtilerinin boyutsal olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (70).

3.4.9. Kısa Yavaş Bilişsel Tempo Tarama Göstergesi

CBCL ölçeğinde bulunan 13, 17, 80 ve 102 numaralı maddeler kullanılarak hazırlanmış bir tarama anketidir. Bu maddelerdeki soruların 0, 1, 2 olarak puanlanması sonucunda 3 puan ve üzeri alındığında yavaş bilişsel tempo açısından daha detaylı değerlendirme yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu gösterge için Türkçe geçerlik-güvenirlik çalışması bulunmadığından, çalışmamızda tanısal amaçla değil, yardımcı ve boyutsal bir tarama göstergesi olarak kullanılmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Araştırmadan elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak, sürekli değişkenler ise dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum–maksimum) şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve görsel yöntemlerle değerlendirilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üçlü grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi; beklenen hücre frekanslarının düşük olduğu durumlarda Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, değişkenlerin dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde ilişkinin yönü ve gücü korelasyon katsayısı ile gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasındaki farklarda sosyodemografik değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla iki yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Bu analizlerde grup değişkeni ile gelir düzeyi veya anne eğitim düzeyi birlikte modele alınmış; ana etkiler ve grup × sosyodemografik değişken etkileşim etkileri değerlendirilmiştir. İki yönlü ANOVA sonuçlarında etki büyüklüğü partial eta squared (η^2p) ile raporlanmıştır. Tiroid agenezili olgularda bilişsel sonuçlarını yordayan değişkenleri değerlendirmek amacıyla hiyerarşik bloklu regresyon analizleri yapılmıştır. Regresyon modellerinde bağımlı değişken olarak ilgili WISC-R puanları; bağımsız değişken olarak klinik ve sosyodemografik değişkenler değerlendirilmiştir.

Regresyon analizlerinde standardize edilmemiş regresyon katsayısı, standart hata, standardize regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve p değerleri sunulmuştur.

Etki büyüklükleri uygun analizlere göre raporlanmıştır. Normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Cohen's d, iki yönlü ANOVA analizlerinde partial eta squared (η^2p), korelasyon analizlerinde ise korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma, gözlemsel çalışmaların raporlanmasına yönelik STROBE kontrol listesi dikkate alınarak raporlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARA AİT SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmada tiroid agenezili grup 37 çocuktan, sağlıklı kontrol grubu ise kronik hastalığı olmayan 40 çocuktan oluşmuştur. Tiroid agenezili olguların 23'ü (%62,2) kız, 14'ü (%37,8) erkek; sağlıklı kontrol grubundaki olguların ise 20'si (%50,0) kız, 20'si (%50,0) erkekti (Tablo 1). Tiroid agenezili olguların yaş ortalaması 11,1±2,7 yıl, sağlıklı kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 10,7±2,3 yıl olarak saptandı (Tablo 2). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1–2).

Tablo 1: Olguların cinsiyet dağılımı

	Tüm olgular n=77 n (%)	**Tiroid agenezili n=37 n (%)**	**Sağlıklı kontrol n=40 n (%)**	**p değeri**
Cinsiyet				0,283*
Kız	43 (55,8)	23 (62,2)	20 (50,0)	
Erkek	34 (44,2)	14 (37,8)	20 (50,0)	

**Ki-kare testi sonuçları, n (%)*

Tablo 2: Olguların yaş dağılımı

	Tüm olgular n=77 AO ± SS (min-maks)	**Tiroid agenezili n=37 AO ± SS (min-maks)**	**Sağlıklı kontrol n=40 AO ± SS (min-maks)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	10,9 ± 2,5 (6,0-16,0)	11,1 ± 2,7 (6,0-16,0)	10,7 ± 2,3 (6,0-16,0)	0,479*

**Bağımsız örneklem t-testi sonuçları AO±SS. AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma.*

Sosyodemografik özellikler değerlendirildiğinde, gruplar arasında aile tipi, ebeveynlerde fiziksel/ruhsal hastalık öyküsü, ebeveynlerin çocuğun doğumu sırasındaki yaşı, gebelik ve doğum özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3 ve 5). Doğum yeri dağılımının gruplar arasında farklılık gösterdiği görüldü. İl merkezinde doğan olguların oranı sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekken (%87,5), tiroid agenezili grupta bu oran daha düşük bulundu (%59,5); buna karşılık ilçe/köy doğum oranı tiroid agenezili grupta daha yüksekti (%40,5'e karşı %12,5) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005) (Tablo 3). Anne-baba akrabalığı oranı tiroid agenezili grupta daha yüksek görünmekle birlikte (%16,2'ye karşı %2,5), bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,051)

(Tablo 3). Kardeş sayısı değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grubun ortanca kardeş sayısının daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 3).

Anne eğitim düzeyi incelendiğinde, tiroid agenezili grupta düşük eğitim düzeylerinin daha yüksek oranda olduğu; sağlıklı kontrol grubunda ise lise ve üniversite mezuniyet oranlarının daha yüksek olduğu görüldü ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 3). Baba eğitim düzeyi açısından da benzer bir dağılım saptandı; tiroid agenezili grupta ilkokul mezuniyeti daha sık görülürken (%35,1), sağlıklı kontrol grubunda üniversite mezuniyet oranı daha yüksekti (%57,5) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 3).

Aylık gelir düzeyi incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunda iyi gelir düzeyine sahip olguların oranının daha yüksek olduğu (%22,5'e karşı %2,7), tiroid agenezili grupta ise düşük gelir düzeyinin daha sık görüldüğü belirlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017) (Tablo 3).

Anne meslek dağılımı değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grupta annelerin büyük çoğunluğunun çalışmadığı (%83,8), sağlıklı kontrol grubunda ise çalışan anne oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Baba meslek dağılımı açısından ise gruplar arasında benzer bir dağılım olduğu ve anlamlı bir farklılık bulunmadığı görüldü (Tablo 3)

Tablo 3: Sosyodemografik değerlendirme

	Tüm olgular n=77	**Tiroid agenezili n=37**	**Sağlıklı kontrol n=40**	**p değeri**
Doğum yeri n (%)				**0,005***
İl merkezi	57 (74,0)	22 (59,5)	35 (87,5)	
İlçe/köy	20 (26,0)	15 (40,5)	5 (12,5)	
Aile tipi n (%)				0,502*
Çekirdek	68 (88,3)	31 (83,8)	37 (92,5)	
Geniş	5 (6,5)	3 (8,1)	2 (5,0)	
Dağılmış	4 (5,2)	3 (8,1)	1 (2,5)	
Anne-baba akrabalığı n (%)	7 (9,1)	6 (16,2)	1 (2,5)	0,051*
Kardeş sayısı ortanca (min-maks)	1 (0,0-6,0)	2,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-6,0)	**<0,001****
Anne eğitimi n (%)				**<0,001***
Okuryazar değil	4 (5,2)	4 (10,8)	0 (0,0)	

İlkokul	16 (20,8)	**13 (35,1)**	**3 (7,5)**	
Ortaokul	10 (13,0)	6 (16,2)	4 (10,0)	
Lise	22 (28,6)	9 (24,3)	13 (32,5)	
Üniversite	25 (32,5)	**5 (13,5)**	**20 (50,0)**	
Baba eğitimi n (%)				**<0,001***
İlkokul	16 (20,8)	**13 (35,1)**	**3 (7,5)**	
Ortaokul	13 (16,9)	8 (21,6)	5 (12,5)	
Lise	22 (28,6)	13 (35,1)	9 (22,5)	
Üniversite	26 (33,8)	**3 (8,1)**	**23 (57,5)**	
Aylık gelir düzeyi n (%)				**0,017***
Çok düşük	1 (1,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	
Düşük	20 (26,0)	**13 (35,1)**	**7 (17,5)**	
Orta	46 (59,7)	22 (59,5)	24 (60,0)	
İyi	10 (13,0)	**1 (2,7)**	**9 (22,5)**	
Anne mesleği n (%)				**<0,001***
Çalışmıyor	43 (55,8)	**31 (83,8)**	**12 (30,0)**	
İşçi	13 (16,9)	6 (16,2)	7 (17,5)	
Memur	12 (15,6)	0 (0,0)	12 (30,0)	
Emekli	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (5,0)	
Serbest meslek	7 (9,1)	0 (0,0)	7 (17,5)	
Baba mesleği n (%)				0,114*
Çalışmıyor	2 (2,6)	2 (5,4)	0 (0,0)	
İşçi	29 (37,7)	16 (43,2)	13 (32,5)	
Memur	12 (15,6)	3 (8,1)	9 (22,5)	
Emekli	9 (11,7)	6 (16,2)	3 (7,5)	
Serbest meslek	25 (32,5)	10 (27,0)	15 (37,5)	
Anne ve/veya babada fiziksel hastalık n (%)	20 (26,0)	12 (32,4)	8 (20,0)	0,214*
Anne ve/veya babada ruhsal hastalık n (%)	14 (18,2)	4 (10,8)	10 (25,0)	0,107*
Çocuğun doğumunda anne yaşı (yıl) AO±SS	28,5±5,0	27,5±5,4	29,4±4,5	0,088***
Çocuğun doğumunda baba yaşı (yıl) AO±SS	32,0±5,1	31,1±5,9	32,8±4,1	0,164***

**Ki-kare testi sonuçları n (%), **Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks), ***Bağımsız örneklem t-testi sonuçları AO±SS.*

Eğitim özellikleri değerlendirildiğinde, öğrenim durumu açısından gruplar arasında benzer dağılım olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı. Okuma-yazma öğrenme zamanı açısından gecikmiş öğrenme tiroid agenezili grupta daha sık saptanırken; sağlıklı kontrol grubundaki tüm olguların zamanında öğrendiği görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022) (Tablo 4). Ebeveynlerin bildirdiği okul başarısı değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grupta orta ve kötü başarı oranlarının daha yüksek olduğu; buna karşılık sağlıklı kontrol grubunda iyi başarı oranının belirgin olarak daha fazla olduğu (%87,5'e karşı %51,4) saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 4). Sınıf tekrarı tiroid agenezili grupta daha yüksek oranda saptandı (%10,8'e karşı %0,0) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,049) (Tablo 4).

Tablo 4: Eğitim özelliklerinin değerlendirilmesi

	Tüm olgular n=77 n (%)	**Tiroid agenezili n=37 n (%)**	**Sağlıklı kontrol n=40 n (%)**	**p değeri**
Öğrenim durumu				0,129*
Okula gitmiyor	1 (1,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	
İlkokul	21 (27,3)	8 (21,6)	13 (32,5)	
Ortaokul	41 (53,2)	18 (48,6)	23 (57,5)	
Lise	14 (18,2)	10 (27,0)	4 (10,0)	
Okuma-yazma öğrenme zamanı				**0,022***
Zamanında	72 (93,5)	32 (86,5)	40 (100,0)	
Gecikmiş	5 (6,5)	5 (13,5)	0 (0,0)	
Okul başarısı				**<0,001***
Kötü	1 (1,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	
Orta	22 (28,6)	**17 (45,9)**	**5 (12,5)**	
İyi	54 (70,1)	**19 (51,4)**	**35 (87,5)**	
Sınıf tekrarı varlığı	4 (5,2)	4 (10,8)	0 (0,0)	**0,049***

**Ki-kare testi veya beklenen hücre frekansına göre Fisher kesin testi sonuçları n (%)*

Tablo 5: Gebelik ve doğum değerlendirmesi

	Tüm olgular n=77	**Tiroid agenezili n=37**	**Sağlıklı kontrol n=40**	**p değeri**
Gebelikte sigara, alkol, ilaç kullanımı n (%)	12 (15,6)	5 (13,5)	7 (17,5)	0,630*
Gebelikte sorun n (%)	15 (19,5)	8 (21,6)	7 (17,5)	0,648*
Doğum şekli n (%)				0,110*
Normal	30 (39,0)	11 (29,7)	19 (47,5)	
Sezaryen	47 (61,0)	26 (70,3)	21 (52,5)	
Doğum zamanı n (%)				0,333*
Zamanında	63 (81,8)	28 (75,7)	35 (87,5)	
Prematüre	9 (11,7)	5 (13,5)	4 (10,0)	
Geç doğum	5 (6,5)	4 (10,8)	1 (2,5)	
Doğumda problem n (%)	11 (14,3)	6 (16,2)	5 (12,5)	0,642*
Doğum kilosu (gram)	3176,4±623,8	3229,8±611,5	3133,7±638,0	0,520**

**Ki-kare testi sonuçları n (%), **Bağımsız örneklem t- testi sonuçları AO±SS*

Gelişimsel basamaklar incelendiğinde, yürüme zamanı ve tuvalet eğitimi zamanı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Buna karşılık, ilk kelime söyleme zamanının ve cümle kurma zamanının sağlıklı kontrol grubunda daha erken olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,003, p<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6: Gelişimsel basamakların değerlendirilmesi

	Tüm olgular n=77 ortanca (min-maks)	**Tiroid agenezili n=37 ortanca (min-maks)**	**Sağlıklı kontrol n=40 ortanca (min-maks)**	**p değeri**
Yürüme zamanı (ay)	12,0 (8,0-18,0)	12,0 (9,0-18,0)	12,5 (8,0-17,0)	0,651*
İlk kelime zamanı (ay)	12,0 (5,0-18,0)	12,0 (7,0-18,0)	10,0 (5,0-18,0)	**0,003***
Cümle kurma zamanı (ay)	24,0 (9,0-42,0)	24,0 (12,0-42,0)	18,0 (9,0-36,0)	**<0,001***
Tuvalet eğitimi zamanı (ay)	24,0 (11,0-54,0)	24,0 (12,0-54,0)	24,0 (11,0-46,0)	0,291*

**Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks)*

4.2. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN HASTALIK ÖZELLİKLERİ

Tiroid agenezili olguların hastalık özellikleri değerlendirildiğinde, tanı anındaki TSH verisi bulunan 26 olgunun 24'ünde (%92,3) TSH düzeyinin ≥100 mIU/L olduğu, 2'sinde (%7,7) ise 100 mIU/L'nin altında olduğu görüldü. Tanı anındaki serbest T4 düzeyleri incelendiğinde, verisi bulunan 24 olgunun 14'ünde (%58,3) serbest T4 düzeyinin ≤0,4 ng/dL, 5'inde (%20,8) >0,4–0,8 ng/dL aralığında ve 5'inde (%20,8) >0,8 ng/dL olduğu saptandı (Tablo 7).

Tiroid agenezili olguların tedaviye başlanma zamanı incelendiğinde olguların %62,2'sinde tedaviye ilk 14 gün içinde, %37,8'inde ise 14 günden sonra başlandığı görüldü. Tedavi düzenliliği bildirime dayalı değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunun düzenli tedavi aldığı (%94,6), yalnızca iki olgunun tedaviyi düzenli kullanmadığı (%5,4) belirlendi (Tablo 7).

Son kontroldeki biyokimyasal değerlendirmede; tiroid agenezili olguların %51,4'ünde TSH düzeyi normal aralıkta, %37,8'inde yüksek ve %10,8'inde düşük/baskılanmış olarak saptandı. Son serbest T4 düzeyi olguların %86,5'inde normal aralıkta iken, %10,8'inde düşük ve %2,7'sinde yüksek bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Tiroid agenezili olguların hastalık özellikleri

	n (%)
Tedaviye başlanma zamanı (n=37)	
≤ 14 gün	23 (62,2)
>14 gün	14 (37,8)
Tanı anındaki TSH (n=26) (mIU/L)	
≥ 100	24 (92,3)
<100	2 (7,7)
Tanı anındaki serbest T4 (n=24) (ng/dL)	
≤0,4	14 (58,3)
>0,4-0,8	5 (20,8)
>0,8	5 (20,8)
Düzenli tedavi (n=37)	
Alıyor	35 (94,6)
Almıyor	2 (5,4)
En son kontrolde ölçülen TSH (mIU/L) (n=37)	
Düşük/Baskılanmış (<0,51)	4 (10,8)
Normal (0,51–4,3)	19 (51,4)
Yüksek (>4,3)	14 (37,8)
En son kontrolde ölçülen serbest T4 (ng/dL) (n=37)	
Düşük (<0,93)	4 (10,8)
Normal (0,93–1,77)	32 (86,5)
Yüksek (>1,77)	1 (2,7)

Not: Tanı anındaki TSH ve serbest T4 değerleri hastalığın biyokimyasal ağırlığını tanımlamak amacıyla kategorik sunulmuştur. Serbest T4 için ≤0,4 ng/dL kategorisi laboratuvar ölçüm alt sınırı dikkate alınarak oluşturulmuştur. Son kontroldeki tiroid fonksiyon testleri hastanenin biyokimya laboratuvarı referans aralıklarına göre sınıflandırılmıştır.

Tiroid agenezili 37 olgunun 26'sında (%70,3) olgu ve/veya ebeveyn tarafından en az bir klinik yakınma bildirildi. En sık bildirilen yakınma dikkat dağınıklığı olup 16 olguda (%43,2) saptandı. Bunu kolay kilo alımı, kabızlık ve çabuk yorulma yakınmaları izledi; yakınmaların dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Ayrıca bir olguda yüksek doz levotiroksin alımı sonrası hastane yatışı öyküsü bildirildi.

Tablo 8: Tiroid agenezili grupta olgu ve/veya ebeveyn tarafından bildirilen güncel yakınmalar

n=37	**n (%)**
En az bir yakınma bildirimi	26 (70,3)
Dikkat dağınıklığı	16 (43,2)
Kolay kilo alımı	7 (18,9)
Kabızlık	6 (16,2)
Çabuk yorulma	5 (13,5)
Sinirlilik	3 (8,1)
Saç dökülmesi	3 (8,1)
Terleme	2 (5,4)
Aşırı hareketlilik	2 (5,4)
Çarpıntı	1 (2,7)
Çabuk unutma	1 (2,7)

Not: Bir olguda birden fazla güncel klinik yakınma bildirilebildiği için yüzdelerin toplamı %100'ü aşmaktadır.

4.3. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN PSİKOPATOLOJİ BULGULARI

4.3.1. Tiroid Agenezili Olgularda Psikiyatrik Tanı Dağılımı

Tiroid agenezili grupta 37 olgunun 23'ünde (%62,2) en az bir tanı saptanmış, 14 olguda (%37,8) ise tanı kriterlerini karşılayan herhangi bir psikopatoloji saptanmadı (Tablo 9). Tanı dağılımı incelendiğinde en sık Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 10 olguda (%27,0) saptanmış, bunu anksiyete bozuklukları 7 olgu (%18,9) ile izlemiştir. Psikiyatrik tanılar, ÇDŞG-ŞY ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşme,

klinik değerlendirme ve gerekli durumlarda bilişsel değerlendirme bulguları birlikte dikkate alınarak belirlenmiştir. Tanı dağılımları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Tiroid agenezili olgularda psikiyatrik tanı dağılımları

Değişken	n (%)
En az bir psikiyatrik tanı	**23 (62,2)**
Tanı yok	14 (37,8)
Tanı sayısı (yalnızca psikiyatrik tanı saptanan olgular) (n=23)	
1 tanı	16 (69,6)
≥2 tanı (komorbidite)	7 (30,4)
Tanı kümeleri (tüm hasta grubu içinde)*(n=37)	
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	**10 (27,0)**
Anksiyete Bozuklukları *(YAB, SAB, Özgül Fobi)*	7 (18,9)
Konuşma Bozuklukları *(Konuşma sesi bozukluğu, Akıcılık Bozukluğu)*	4 (10,8)
Sınırda Zihinsel İşlevsellik	4 (10,8)
Depresif Bozukluk	3 (8,1)
Enürezis Nokturna	1 (2,7)
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	1 (2,7)
Özgül Öğrenme Bozukluğu	1 (2,7)

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu; SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu.

**Bazı olgularda birden fazla tanı bulunduğu için yüzdelerin toplamı %100'ü aşmaktadır.*

4.4 GRUPLAR ARASINDAKİ VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1. Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının WISC-R Sonuçlarının Karşılaştırılması

Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği (WISC-R) sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili olguların Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptandı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 10).

Sözel alt testler incelendiğinde, genel bilgi, benzerlik, aritmetik, yargılama ve sayı dizisi alt test puanlarının tamamında tiroid agenezili grubun sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük performans gösterdiği ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 10).

Performans alt testleri incelendiğinde, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme ve şifre alt testlerinde tiroid agenezili grubun daha düşük puanlar aldığı ve

bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Resim tamamlama puanları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Dikkatin dağılabilirliği indeksi değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grubun daha düşük puanlara sahip olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (9,2±2,4 vs. 11,7±1,9; p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10: Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının WISC-R Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Test istatistiği (t/Z)**	**p değeri**	**Etki büyüklüğü (Cohen's d/r)**
Total IQ	93,3±17,3	111,2±11,9	-5,32	**<0,001***	1,21 (çok büyük)
Sözel IQ	89,2±16,8	105,9±12,7	-4,92	**<0,001***	1,12 (büyük)
Genel bilgi	5,7±3,5	9,3±3,1	-4,82	**<0,001***	1,10 (büyük)
Benzerlik	10,0 (0,0-18,0)	12,0 (4,0-17,0)	-3,28	**0,001****	0,37 (orta)
Aritmetik	8,8±3,0	11,1±2,6	-3,69	**<0,001***	0,82 (büyük)
Yargılama	8,0 (4,0-16,0)	11,0 (7,0-15,0)	-3,27	**0,001****	0,37 (orta)
Sayı dizisi	9,2±2,9	10,9±2,7	-2,72	**0,008***	0,62 (orta)
Performans IQ	98,2±16,7	114,6±11,6	-4,97	**<0,001***	1,15 (büyük)
Resim tamamlama	9,9±3,0	10,7±1,9	-1,32	0,193*	0,32 (küçük)
Resim düzenleme	9,0 (5,0-17,0)	10,0 (7,0-15,0)	-3,27	**0,001****	0,37 (orta)
Küplerle desen	9,0 (5,0-17,0)	14,5 (8,0-19,0)	-4,81	**<0,001****	0,55 (büyük)
Parça birleştirme	9,0 (7,0-16,0)	11,0 (9,0-15,0)	-4,15	**<0,001****	0,47 (orta)
Şifre	9,0 (3,0-16,0)	12,5 (8,0-19,0)	-4,53	**<0,001****	0,52 (büyük)
Dikkatin dağılabilirliği	9,2±2,4	11,7±1,9	-5,09	**<0,001***	1,16 (büyük)

**Bağımsız örneklem t-testi sonuçları ortalama±SS **Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks), Etki büyüklüğü t-testi yapılan değişkenlerde Cohen's d, Mann-Whitney U testi yapılan değişkenlerde r değeri ile verilmiştir. Cohen's d için 0,2 küçük, 0,5 orta, 0,8 büyük, 1,20 ve üstü çok büyük; r için 0,1 küçük, 0,3 orta, 0,5 büyük etki olarak yorumlanmıştır.*

4.4.2. Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının YİYDDE Sonuçlarının Karşılaştırılması

Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİYDDE) sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili olguların tüm yönetici işlev alanlarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek puanlara sahip olduğu görüldü.

YİYDDE'de yüksek puanlar daha fazla yönetici işlev güçlüğüne işaret ettiğinden, bu bulgu tiroid agenezili grupta günlük yaşamda yönetici işlev güçlüklerinin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Gruplar arasındaki farklar tüm alt ölçek ve indekslerde istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm parametrelerde p≤0,027) (Tablo 11).

Tablo 11: Tiroid agenezili olgularla sağlıklı kontrol gruplarının YİYDDE Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Test istatistiği (t/Z)**	**p değeri**	**Etki büyüklüğü (Cohen's d/r)**
Bastırma	19,0 (15,0-33,0)	16,0 (15,0-33,0)	3,43	**<0,001***	0,39 (orta)
Set değiştirme	17,0 (11,0-27,0)	14,0 (11,0-22,0)	3,65	**<0,001***	0,42 (orta)
Duygusal kontrol	19,0 (10,0-27,0)	13,0 (10,0-22,0)	4,66	**<0,001***	0,53 (büyük)
Başlatma	13,0 (8,0-22,0)	11,0 (8,0-19,0)	3,14	**0,002***	0,36 (orta)
Çalışma belleği	19,0 (11,0-27,0)	14,0 (11,0-23,0)	3,73	**<0,001***	0,43 (orta)
Planlama/Organize etme	23,0 (15,0-41,0)	20,0 (15,0-30,0)	2,45	**0,014***	0,28 (küçük)
Düzenli olma	12,0 (8,0-20,0)	10,0 (8,0-18,0)	2,21	**0,027***	0,25 (küçük)
İzleme	12,0 (8,0-20,0)	10,0 (8,0-15,0)	2,42	**0,016***	0,28 (küçük)
Davranışsal düzenleme indeksi	56,0 (36,0-87,0)	43,5 (36,0-72,0)	4,62	**<0,001***	0,53 (büyük)
Üstbiliş indeksi	81,0±19,7	66,8±10,0	3,94	**<0,001***	0,92 (büyük)
Global yönetici puanı	138,0 (88,0-208,0)	111,5 (86,0-170,0)	3,94	**<0,001***	0,45 (orta)
Toplam puan	119,0 (75,0-176,0)	96,0 (73,0-145,0)	3,88	**<0,001***	0,44 (orta)

**Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks), **Bağımsız örneklem t-testi sonuçları ortalama±SS. Etki büyüklüğü t-testi yapılan değişkenlerde Cohen's d, Mann-Whitney U testi yapılan değişkenlerde r değeri ile verilmiştir. Cohen's d için 0,2 küçük, 0,5 orta, 0,8 büyük, 1,20 ve üstü çok büyük; r için 0,1 küçük, 0,3 orta, 0,5 büyük etki olarak yorumlanmıştır.*

4.4.3. Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop-TBAG Sonuçlarının Karşılaştırılması

Stroop-TBAG sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili olguların tüm süre ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha uzun tamamlanma sürelerine sahip olduğu saptandı. ST-1, ST-2, ST-3, ST-4 ve ST-5 süreleri açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm parametrelerde p≤0,020) (Tablo 12). Hata sayıları değerlendirildiğinde tüm Stroop alt testlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Düzeltme sayıları açısından ise yalnızca ST-2 düzeltme sayısında küçük etki büyüklüğüyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, diğer Stroop alt testlerinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının Stroop-TBAG Testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Test istatistiği (Z)**	**p değeri**	**Etki büyüklüğü (r)**
ST-1 süre	12,0 (8,0-23,0)	10,0 (7,0-14,0)	4,10	**<0,001**	0,47 (orta)
ST-1 hata	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,04	0,298	
ST-1 düzeltme	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,50	0,139	
ST-2 süre	12,0 (8,0-24,0)	10,0 (7,0-20,0)	4,18	**<0,001**	0,48 (orta)
ST-2 hata	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,53	0,595	
ST-2 düzeltme	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,12	**0,034**	0,24 (küçük)
ST-3 süre	19,0 (12,0-35,0)	15,0 (9,0-29,0)	3,15	**0,002**	0,36 (orta)
ST-3 hata	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,55	0,583	
ST-3 düzeltme	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,80	0,424	
ST-4 süre	23,0 (13,0-46,0)	19,0 (11,0-42,0)	2,43	**0,015**	0,28 (küçük)
ST-4 hata	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,056	0,956	
ST-4 düzeltme	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,71	0,477	
ST-5 süre	31,0 (16,0-77,0)	28,0 (15,0-50,0)	2,33	**0,020**	0,27 (küçük)
ST-5 hata	0,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,613	0,540	
ST-5 düzeltme	1,0 (0,0-8,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,425	0,671	

Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks) r için 0,1 küçük, 0,3 orta, 0,5 büyük etki olarak yorumlanmıştır.

4.4.4. Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının ÇDDÖ T Puanlarının Karşılaştırılması

Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) sonuçları değerlendirildiğinde, yüksek T puanlarının daha fazla duygusal ve davranışsal soruna işaret ettiği dikkate alınarak, tiroid agenezili grubun sosyal içe çekilme, anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, toplam sorun, içe yönelim ve dışa yönelim puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Somatik yakınmalar puanı tiroid agenezili grupta daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,071) (Tablo 13).

Tablo 13: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının ÇDDÖ T puanlarının karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Test istatistiği (t/Z)**	**p değeri**	**Etki büyüklüğü (Cohen's d/r)**
Sosyal İçe Çekilme	57,0 (50,0-85,0)	50,0 (50,0-68,0)	4,21	**<0,001***	0,48 (orta)
Somatik Yakınmalar	53,0 (50,0-70,0)	50,0 (50,0-65,0)	1,81	0,071*	0,21 (küçük)
Anksiyete/Depresyon	61,0 (50,0-87,0)	52,5 (50,0-66,0)	3,52	**<0,001***	0,40 (orta)
Sosyal Sorunlar	50,0 (50,0-80,0)	50,0 (50,0-58,0)	2,95	**0,003***	0,34 (orta)
Düşünce Sorunları	58,0 (50,0-73,0)	53,5 (50,0-67,0)	2,82	**0,005***	0,32 (orta)
Dikkat Sorunları	58,0 (50,0-84,0)	50,5 (50,0-65,0)	3,60	**<0,001***	0,41 (orta)
Suça Yönelik Davranışlar	51,0 (50,0-67,0)	50,0 (50,0-60,0)	2,26	**0,024***	0,26 (küçük)
Saldırgan Davranışlar	50,0 (50,0-67,0)	50,0 (50,0-64,0)	2,06	**0,039***	0,23 (küçük)
Toplam Sorunlar	55,4±10,7	44,9±8,8	4,72	**<0,001****	1,08 (büyük)
İçe Yönelim	57,4±10,0	48,4±8,3	4,34	**<0,001****	0,99 (büyük)
Dışa Yönelim	50,2±9,8	43,2±8,8	3,31	**0,001****	0,75 (orta)

**Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks), **Bağımsız örneklem t-testi sonuçları ortalama±SS.. Etki büyüklüğü t-testi yapılan değişkenlerde Cohen's d, Mann-Whitney U testi yapılan değişkenlerde r değeri ile verilmiştir. Cohen's d için 0,2 küçük, 0,5 orta, 0,8 büyük, 1,20 ve üstü çok büyük; r için 0,1 küçük, 0,3 orta, 0,5 büyük etki olarak yorumlanmıştır.*

4.4.5. Tiroid Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının YDB-TDÖ ve Barkley Çocuk Dikkat Anketi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili olguların dikkat eksikliği, hiperaktivite/impulsivite ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu semptom sayılarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Buna karşın, bu alanlara ilişkin puanlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının YDB-TDÖ puanlarının karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Z istatistik değeri**	**p değeri**
DE semptom	1,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-2,0)	3,13	**0,002**
DE puan	3,0 (0,0-26,0)	2,0 (0,0-8,0)	1,71	0,088
Hİ semptom	1,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-6,0)	2,49	**0,013**
Hİ puan	2,0 (0,0-16,0)	1,0 (0,0-14,0)	1,60	0,111
KOKGB semptom	1,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-3,0)	2,84	**0,005**
KOKGB puan	2,0 (0,0-16,0)	1,0 (0,0-9,0)	1,65	0,099

Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks)

Barkley Çocuk Dikkat Anketi sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grubun yavaşlık alt ölçeği ve toplam puanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu; gündüz düşü alt ölçeğinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. YBT-ÇDDÖ değerlendirmesinde de toplam puanının tiroid agenezili grupta anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 15-16).

Tablo 15: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının Barkley Çocuk Dikkat Anketi puanlarının karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Z istatistik değeri**	**p değeri**
B-Yavaşlık	6,0 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-10,0)	2,80	**0,005**
B-Gündüz düşü	8,0 (7,0-14,0)	7,0 (7,0-12,0)	1,74	0,081
B-Toplam	14,0 (12,0-22,0)	12,0 (12,0-22,0)	2,61	**0,009**

Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks)

Tablo 16: Tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol gruplarının YBT-ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılması

	Tiroid agenezili n=37	**Sağlıklı kontrol n=40**	**Z istatistik değeri**	**p değeri**
Toplam puan	1,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-2,0)	3,34	**<0,001**

Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks)

4.5. GELİR DÜZEYİ VE ANNE EĞİTİM DÜZEYİNİN GRUPLAR ARASINDAKİ FARKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Gruplar arasında gelir düzeyi ve anne eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunması nedeniyle, bu değişkenlerin temel bilişsel ve yürütücü işlev sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla iki yönlü ANOVA analizleri yapıldı.

Gelir düzeyi, analizlerde çok düşük/düşük gelir düzeyi ve orta/iyi gelir düzeyi olmak üzere iki kategoriye ayrıldı. Anne eğitim düzeyi ise ortaokul ve altı ile lise ve üzeri olmak üzere iki kategori halinde analiz edildi.

4.5.1. Gelir düzeyi ve grup değişkeninin WISC-R puanları üzerindeki etkisi

Gelir düzeyi ve grup değişkeninin WISC-R puanları üzerindeki etkisi iki yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ için grup etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu; tiroid agenezili olguların sağlıklı kontrollere göre daha düşük puanlara sahip olduğu saptandı. Gelir düzeyi ana etkisi Total IQ ve Sözel IQ için anlamlı bulunurken, Performans IQ için anlamlı bulunmadı. Gelir düzeyi ile grup arasındaki etkileşim etkisi ise hiçbir IQ puanı için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular, gelir düzeyinin özellikle Total IQ ve Sözel IQ ile ilişkili olduğunu; ancak tiroid agenezili ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki IQ farkının gelir düzeyine göre farklılaşmadığını göstermektedir (Tablo 17–19).

Tablo 17: Total IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	**df**	**Kareler ortalaması**	**F**	**P**	**Partial eta squared (η^2p)**
Düzeltilmiş model	3	2481,65	12,09	<0,001	0,332
Gelir düzeyi grupları	1	1295,28	6,31	0,014	0,080
Hasta grupları	1	4636,42	22,57	<0,001	0,236
Gelir düzeyi grupları * Hasta grupları	1	7,862	0,038	0,845	0,001
Hata	73	205,28			
Toplam	77				

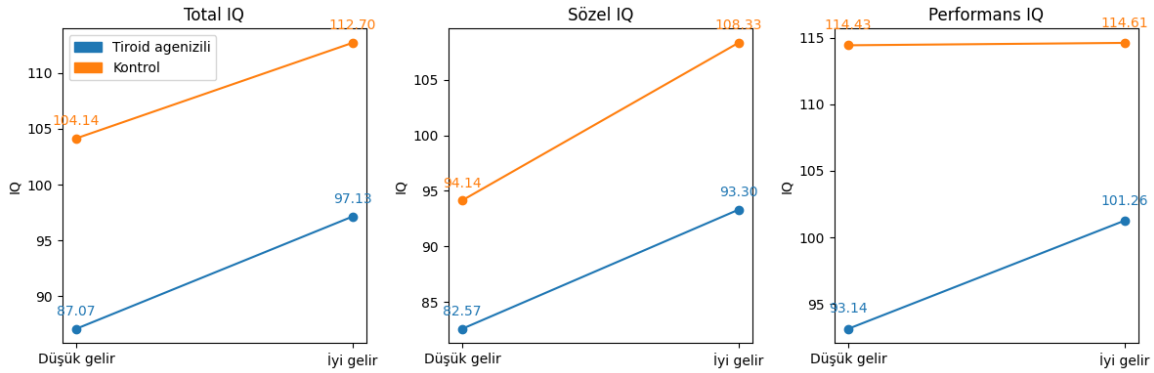
Tablo 18: Sözel IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	**df**	**Kareler ortalaması**	**F**	**P**	**Partial eta squared (η^2p)**
Düzeltilmiş model	3	2488,74	12,73	<0,001	0,343
Gelir düzeyi grupları	1	2123,92	10,86	0,002	0,130
Hasta grupları	1	3644,71	18,64	<0,001	0,203
Gelir düzeyi grupları * Hasta grupları	1	41,500	0,21	0,646	0,003
Hata	73	195,51			
Toplam	77				

Tablo 19: Performans IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	**df**	**Kareler ortalaması**	**F**	**P**	**Partial eta squared (η^2p)**
Düzeltilmiş model	3	1911,46	9,51	<0,001	0,281
Gelir düzeyi grupları	1	354,83	1,77	0,188	0,024
Hasta grupları	1	4309,31	21,45	<0,001	0,227
Gelir düzeyi grupları * Hasta grupları	1	218,88	1,09	0,300	0,015
Hata	73	200,90			
Toplam	77				

Şekil 1: Gelir düzeyi ve grup değişkenine göre Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanlarının dağılımı



Tiroid agenezili grupta tüm IQ türlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük puanlar gözlenmiştir. Gelir düzeyinin Total IQ ve Sözel IQ üzerinde artış yönünde etkisi bulunurken, Performans IQ üzerinde anlamlı bir etkisi izlenmemiştir. Çizgilerin paralel seyretmesi, gelir düzeyi ile grup arasında anlamlı bir etkileşim olmadığını desteklemektedir.

4.5.2. Anne eğitim düzeyi ve grup değişkeninin WISC-R ve YİYDDE puanları üzerindeki etkisi

Anne eğitim düzeyi ve grup değişkeninin WISC-R puanları üzerindeki etkisi iki yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ için hem grup etkisi hem de anne eğitim düzeyi ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tiroid agenezili olguların puanları sağlıklı kontrollere göre daha düşük; lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip annelerin çocuklarının puanları ise ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip annelerin çocuklarına göre daha yüksekti. Anne eğitim düzeyi ile grup arasındaki etkileşim etkisi hiçbir IQ puanı için anlamlı bulunmadı. Bu bulgular, anne eğitim düzeyinin bilişsel performansla ilişkili olduğunu; ancak gruplar arasındaki IQ farkının anne eğitim düzeyine göre farklılaşmadığını göstermektedir (Tablo 20–22).

Tablo 20: Total IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	**df**	**Kareler ortalaması**	**F**	**P**	**Partial eta squared (η^2p)**
Düzeltilmiş model	3	2877,07	14,80	<0,001	0,378
Eğitim düzeyi grupları	1	2199,15	11,51	0,001	0,136
Hasta grupları	1	2124,90	11,12	0,001	0,132
Eğitim düzeyi grupları * Hasta grupları	1	4,471	0,023	0,879	0,000
Hata	73	191,084			
Toplam	77				

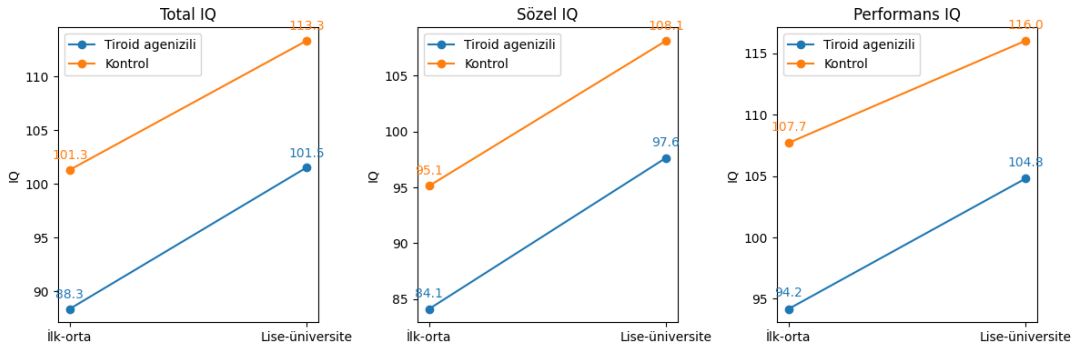
Tablo 21: Sözel IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	df	Kareler ortalaması	F	P	Partial eta squared (η^2p)
Düzeltilmiş model	3	2620,84	13,79	<0,001	0,362
Eğitim düzeyi grupları	1	2436,10	12,82	<0,001	0,149
Hasta grupları	1	1603,29	8,44	0,005	0,104
Eğitim düzeyi grupları * Hasta grupları	1	0,990	0,005	0,943	0,000
Hata	73	190,09			
Toplam	77				

Tablo 22: Performans IQ puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	df	Kareler ortalaması	F	P	Partial eta squared (η^2p)
Düzeltilmiş model	3	2180,02	11,48	<0,001	0,321
Eğitim düzeyi grupları	1	1243,68	6,55	0,013	0,082
Hasta grupları	1	2132,47	11,23	0,001	0,133
Eğitim düzeyi grupları * Hasta grupları	1	18,30	0,096	0,757	0,001
Hata	73	189,86			
Toplam	77				

Şekil 2: Anne eğitim düzeyi ve grup değişkenine göre Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanlarının dağılımı



Lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip annelerin çocuklarında tüm IQ türlerinde daha yüksek puanlar gözlenmiştir. Tiroid agenezili grup her iki anne eğitim düzeyinde de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük puanlar sergilemiştir. Çizgilerin paralel seyretmesi, anne eğitim düzeyi ile grup arasında anlamlı bir etkileşim olmadığını desteklemektedir.

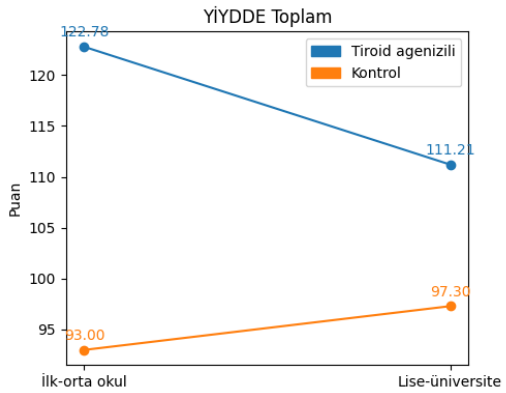
Anne eğitim düzeyi ve grup değişkeninin YİYDDE toplam puanları üzerindeki etkisi iki yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Analiz sonucunda, grup ana etkisinin YİYDDE toplam puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu saptandı ve tiroid agenezili olguların sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek puanlar sergilediği görüldü ($p<0,001$). Buna karşılık, anne eğitim düzeyinin YİYDDE toplam puanı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi. Ayrıca, anne eğitim düzeyi ile grup arasındaki etkileşim etkisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 23).

Etki büyüklükleri incelendiğinde, grup değişkeninin YİYDDE toplam puanı üzerindeki etkisinin büyük düzeyde olduğu ($\eta^2p=0,181$), anne eğitim düzeyinin etkisinin ise oldukça düşük düzeyde kaldığı saptandı ($\eta^2p=0,006$) (Tablo 23).

Tablo 23: YİYDDE toplam puanı için iki yönlü ANOVA analizi

Varyansın kaynağı	**df**	**Kareler ortalaması**	**F**	**P**	**Partial eta squared (η^2p)**
Düzeltilmiş model	3	3484,18	8,49	<0,001	0,259
Eğitim düzeyi grupları	1	183,24	0,45	0,506	0,006
Hasta grupları	1	6627,46	16,15	<0,001	0,181
Eğitim düzeyi grupları * Hasta grupları	1	874,45	2,13	0,149	0,028
Hata	73	410,46			
Toplam	77				

Şekil 3: Anne eğitim düzeyi ve grup değişkenine göre YİYDDE toplam puanının dağılımı



Tiroid agenezili grupta her iki anne eğitim düzeyinde de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek YİYDDE toplam puanları gözlenmiştir. Anne eğitim düzeyine bağlı belirgin bir değişim izlenmemiş olup, çizgilerin paralel seyretmesi anlamlı bir etkileşim etkisinin olmadığını desteklemektedir.

4.6. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA TANI ANINDAKİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.6.1 Tanı anındaki serbest T4 ve TSH düzeylerine göre WISC-R puanlarının değerlendirilmesi

Tanı anındaki serbest T4 düzeylerine göre WISC-R puanları değerlendirildiğinde, Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 24).

Tanı anındaki TSH düzeylerine göre yapılan karşılaştırmalarda da Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 24: WISC-R puanlarının tanı anındaki serbest T4 düzeylerine göre karşılaştırılması

	serbest T4 ≤0,4 n=14	serbest T4 >0,4-0,8 n=5	serbest T4 >0,8 n=5	p değeri
Total IQ	92,0 (63,0-109,0)	96,0 (75,0-137,0)	99,0 (76,0-132,0)	0,289
Sözel IQ	89,5 (57,0-103,0)	89,0 (73,0-130,0)	106,0 (73,0-118,0)	0,116
Performans IQ	94,0 (74,0-114,0)	114,0 (82,0-136,0)	91,0 (84,0-140,0)	0,535

Kruskal-Wallis testi sonuçları ortanca (min-maks).

Tablo 25: WISC-R puanlarının tanı anındaki TSH düzeylerine göre karşılaştırılması

	TSH <100 n=2	TSH ≥100 n=24	p değeri
Total IQ	88,5 (78,0-99,0)	96,0 (63,0-137,0)	0,625
Sözel IQ	87,0 (67,0-107,0)	92,0 (57,0-130,0)	0,886
Performans IQ	91,5 (91,0-92,0)	99,5 (74,0-140,0)	0,443

Mann-Whitney U testi sonuçları ortanca (min-maks).

4.7. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA WISC-R PUANLARI İLE KLİNİK ÖLÇEKLER ARASI KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.7.1. WISC-R puanları ile YİYDDE alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar

WISC-R Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları ile YİYDDE alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, genel olarak daha düşük IQ puanlarının daha yüksek YİYDDE puanları ile ilişkili olduğu izlendi. Set değiştirme, planlama/organize etme, izleme, üstbiliş indeksi, Global Yönetici Puanı ve toplam puan ile WISC-R puanları arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Bu bulgular, bilişsel performans düştükçe günlük yaşamda bildirilen yönetici işlev güçlüklerinin arttığını göstermektedir. Bastırma, başlatma, çalışma belleği ve düzenli olma alt ölçekleri ile IQ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Davranışsal düzenleme indeksi ile yalnızca Sözel IQ arasında anlamlı negatif ilişki bulundu (Tablo 26).

Tablo 26: WISC-R puanları ile YİYDDE arasındaki korelasyonlar

	Total IQ		Sözel IQ		Performans IQ	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Bastırma	-0,217	0,197	-0,219	0,193	-0,220	0,190
Set değiştirme	**-0,428**	**0,008**	**-0,416**	**0,010**	**-0,407**	**0,012**
Duygusal kontrol	-0,290	0,093	-0,294	0,077	-0,204	0,225
Başlatma	-0,229	0,173	-0,265	0,113	-0,229	0,173
Çalışma belleği	-0,250	0,135	-0,226	0,178	-0,319	0,055
Planlama/Organize etme	**-0,393**	**0,016**	**-0,381**	**0,020**	**-0,409**	**0,012**
Düzenli olma	-0,257	0,124	-0,237	0,159	-0,280	0,093
İzleme	**-0,404**	**0,013**	**-0,335**	**0,043**	**-0,424**	**0,009**
Davranışsal düzenleme indeksi	-0,323	0,051	**-0,327**	**0,048**	-0,282	0,091
Üstbiliş indeksi	**-0,367**	**0,025**	**-0,345**	**0,037**	**-0,395**	**0,015**
Global yönetici puanı	**-0,377**	**0,022**	**-0,364**	**0,027**	**-0,372**	**0,023**
Toplam puan	**-0,377**	**0,021**	**-0,362**	**0,028**	**-0,374**	**0,022**

Spearman korelasyon analizi

4.7.2. WISC-R puanları ile ÇDDÖ arasındaki korelasyonlar

WISC-R puanları ile ÇDDÖ alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, genel olarak anlamlı ilişkilerin sınırlı olduğu görüldü. ÇDDÖ dikkat sorunları alt ölçeği ile Total IQ arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Sözel IQ ve Performans IQ ile dikkat sorunları arasında da negatif yönde ilişkiler bulunmakla birlikte, bu ilişkiler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Diğer ÇDDÖ alt ölçekleri ile WISC-R puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: WISC-R puanları ile ÇDDÖ alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar

	Total IQ		Sözel IQ		Performans IQ	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Sosyal İçe Çekilme	-0,143	0,398	-0,095	0,577	-0,209	0,214
Somatik Yakınmalar	-0,188	0,265	-0,208	0,217	-0,166	0,327
Anksiyete/Depresyon	-0,041	0,809	0,003	0,985	-0,132	0,437
Sosyal Sorunlar	-0,180	0,267	-0,147	0,385	-0,223	0,185
Düşünce Sorunları	0,063	0,711	0,093	0,583	0,035	0,838
Dikkat Sorunları	**-0,340**	**0,040**	-0,318	0,055	-0,313	0,059
Suça Yönelik Davranış	-0,197	0,241	-0,180	0,285	-0,194	0,251
Saldırgan Davranışlar	-0,184	0,275	-0,215	0,201	-0,112	0,509
Toplam sorun	-0,252	0,133	-0,228	0,174	-0,238	0,156
İçe yönelim	-0,121	0,477	-0,092	0,589	-0,187	0,268
Dışa yönelim	-0,168	0,322	-0,220	0,190	-0,080	0,636

Spearman korelasyon analizi

4.7.3. WISC-R puanları ile YDB-TDÖ arasındaki korelasyonlar

WISC-R Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları ile YDB-TDÖ alt ölçekleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, özellikle dikkat eksikliği ile ilişkili parametrelerle anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. DE semptom sayısı ve DE puanı ile üç IQ alanı arasında anlamlı negatif ilişkiler bulundu; en güçlü ilişkiler Performans IQ ile DE semptom sayısı ve DE puanı arasında izlendi.Hiperaktivite/dürtüsellik semptom sayısı ve puanları ile de daha zayıf düzeyde olmakla birlikte anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Buna karşılık KOKGB semptom sayısı ve puanı ile WISC-R puanları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 28).

Tablo 28: WISC-R puanları ile YDB-TDÖ arasındaki korelasyonlar

	Total IQ		Sözel IQ		Performans IQ	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
DE semptom	**-0,506**	**0,001**	**-0,376**	**0,022**	**-0,598**	**<0,001**
DE puanı	**-0,549**	**<0,001**	**-0,483**	**0,002**	**-0,584**	**<0,001**
Hİ semptom	**-0,405**	**0,013**	**-0,356**	**0,030**	**-0,373**	**0,023**
Hİ puanı	**-0,408**	**0,012**	**-0,434**	**0,007**	**-0,341**	**0,039**
KOKGB semptom	-0,228	0,175	-0,148	0,382	-0,291	0,081
KOKGB puanı	-0,134	0,428	-0,121	0,476	-0,182	0,282

Spearman korelasyon analizi

4.7.4. WISC-R puanları ile Barkley Çocuk Dikkat Anketi, YBT-ÇDDÖ ve Stroop-5 süresi arasındaki korelasyonlar

WISC-R Total IQ, Sözel IQ ve Performans IQ puanları ile Barkley Çocuk Dikkat Anketi, YBT-ÇDDÖ puanı ve Stroop-5 süre puanı arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, Barkley yavaşlık alt ölçeği ve Barkley toplam puanı ile üç IQ alanı arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Buna karşılık Barkley gündüz düşleri alt ölçeği ve YBT-ÇDDÖ toplam puanı ve Stroop-5 süre puanı ile WISC-R puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 29).

Tablo 29: WISC-R ile Barkley Çocuk Dikkat Anketi, YBT-ÇDDÖ puanı ve Stroop-5 süre puanı arasındaki korelasyon

	Total IQ		Sözel IQ		Performans IQ	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
B-Yavaşlık	**-0,547**	**<0,001**	**-0,475**	**0,003**	**-0,553**	**<0,001**
B-Gündüz düşü	-0,298	0,073	-0,223	0,185	-0,298	0,073
B-Toplam	**-0,418**	**0,010**	**-0,338**	**0,041**	**-0,427**	**0,008**
YBT-ÇDDÖ Toplam puanı	-0,148	0,383	-0,150	0,376	-0,099	0,560
Stroop-5 Süre	0,123	0,467	0,122	0,473	0,055	0,744

Spearman korelasyon analizi.

4.8. TİROİD AGENEZİLİ GRUPTA WISC-R PUANLARINI YORDAYAN DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid agenezili olgularda Total IQ puanını yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla hiyerarşik lineer regresyon analizi yapıldı. Analizde ilk blokta anne eğitim düzeyi, ikinci blokta ise tedaviye başlanma zamanı modele dahil edildi. İlk blokta yer alan anne eğitim düzeyi, Total IQ puanındaki varyansın %14,0'ünü açıklamaktaydı ve model istatistiksel olarak anlamlıydı ($R^2 = 0,140$, düzeltilmiş $R^2 = 0,115$, $F = 5,701$, $p = 0,022$). Anne eğitim düzeyi, Total IQ puanı için anlamlı pozitif yordayıcı olarak saptandı; anne eğitim düzeyi yüksek olan olgularda Total IQ puanının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 30).

İkinci blokta modele tedaviye başlanma zamanı eklendiğinde, bu değişkenin Total IQ puanı üzerinde anlamlı bir yordayıcı olmadığı belirlendi. Nihai modelde anne eğitim düzeyi anlamlılığını korurken tedaviye başlanma zamanı modele anlamlı bir katkı sağlamadı (Tablo 30).

Tablo 30: Total IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi

	B	SE	β	%95 GA	p değeri
Sabit	75,196	8,049	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	13,152	5,509	0,374	1,969-24,335	0,022
Sabit	74,735	9,815	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	13,240	5,684	0,377	1,689-24,792	0,026
Tedaviye Başlanma Zamanı	0,023	0,271	0,014	-0,528-0,524	0,933

Blok 1 için model özeti: R^2=0,140, düzeltilmiş R^2=0,115, F=5,701, p=0,022. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; SE: standart hata; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı.

Tiroid agenezili olgularda Sözel IQ puanını yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla hiyerarşik lineer regresyon analizi yapıldı. Analizde ilk blokta anne eğitim düzeyi, ikinci blokta ise tedaviye başlanma zamanı modele dahil edildi. İlk blokta yer alan anne eğitim düzeyi, Sözel IQ puanındaki varyansın %15,6'sını açıklamaktaydı ve model istatistiksel olarak anlamlıydı ($R^2 = 0,156$, düzeltilmiş $R^2 = 0,132$, $F = 6,476$, p

= 0,015). Anne eğitim düzeyi, Sözel IQ puanı için pozitif yönde anlamlı bir yordayıcı olarak saptandı; anne eğitim düzeyi yüksek olan olgularda Sözel IQ puanının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 31).

İkinci blokta modele tedaviye başlanma zamanı eklendiğinde, bu değişkenin Sözel IQ puanı üzerinde anlamlı bir yordayıcı olmadığı belirlendi. Nihai modelde anne eğitim düzeyi anlamlılığını korurken, tedaviye başlanma zamanı modele anlamlı bir katkı sağlamamıştır (Tablo 31).

Tablo 31: Sözel IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi

	B	SE	β	%95 GA	p değeri
Sabit	70,619	7,759	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	13,512	5,310	0,395	2,733-24,292	0,015
Sabit	71,241	9,460	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	13,394	5,478	0,392	2,260-24,527	0,020
Tedaviye Başlanma Zamanı	-0,031	0,261	-0,019	-0,562-0,500	0,906

Blok 1 için model özeti: R^2=0,156, düzeltilmiş R^2=0,132, F=6,476, p=0,015. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; SE: standart hata; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı.

Tiroid agenezili olgularda Performans IQ puanını yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla hiyerarşik lineer regresyon analizi yapıldı. Analizde ilk blokta anne eğitim düzeyi, ikinci blokta ise tedaviye başlanma zamanı modele dahil edildi. İlk blokta yer alan anne eğitim düzeyi, Performans IQ puanındaki varyansın %9,8'ini açıklamaktaydı; ancak model istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (R^2 = 0,098, düzeltilmiş R^2 = 0,072, F = 3,801, p = 0,059). Anne eğitim düzeyi Performans IQ puanı için pozitif yönde bir katsayıya sahip olmakla birlikte, anlamlı yordayıcı olarak saptanmadı (Tablo 32).

İkinci blokta modele tedaviye başlanma zamanı eklendiğinde, bu değişkenin Performans IQ puanı üzerinde anlamlı bir yordayıcı olmadığı görüldü. Nihai modelde anne eğitim düzeyi istatistiksel anlamlılık sınırında kalmış ancak anlamlı yordayıcı olarak değerlendirilememiştir; tedaviye başlanma zamanı ise modele anlamlı katkı sağlamadı (Tablo 32).

Tablo 32: Performans IQ puanını yordayan değişkenlere ilişkin hiyerarşik lineer regresyon analizi

	B	SE	β	%95 GA	p değeri
Sabit	83,562	7,953	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	10,612	5,443	0,313	-0,438-21,661	0,059
Sabit	81,991	9,687	-	-	<0,001
Anne Eğitim Düzeyi	10,911	5,610	0,322	-0,489-23,312	0,060
Tedaviye Başlanma Zamanı	0,078	0,267	0,048	-0,465-0,622	0,772

Blok 1 için model özeti: R^2=0,098, düzeltilmiş R^2=0,072, F=3,801, p=0,059. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; SE: standart hata; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 6–16 yaş aralığındaki tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel işlevler, yürütücü işlevler ve eşlik eden psikiyatrik belirtilerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın temel bulguları, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin total, sözel ve performans IQ puanlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca tiroid agenezili grupta yürütücü işlevler, dikkat ve bazı psikiyatrik belirti alanlarında kontrol grubuna göre daha olumsuz sonuçlar saptanmıştır. Tiroid agenezili grup içinde yapılan korelasyon analizlerinde bilişsel performans ile yürütücü işlevler, dikkat belirtileri ve psikiyatrik belirtiler arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Tiroid agenezili grupta yapılan hiyerarşik regresyon analizlerinde ise anne eğitim düzeyi total IQ ve sözel IQ puanları için anlamlı bir yordayıcı olarak öne çıkarken, tedaviye başlanma zamanı modele anlamlı katkı sağlamamıştır.

Konjenital hipotiroidi literatüründe nörogelişimsel sonuçları inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, bu çalışmaların çoğunda etiyolojik olarak heterojen hasta grupları birlikte değerlendirilmektedir. Tiroid agenezisi çoğu çalışmada konjenital hipotiroidi kohortları içinde alt grup olarak ele alındığından, bulgularımız genel konjenital hipotiroidi literatürü ve ağır/agenezili alt gruplara ilişkin çalışmalar ışığında tartışılmıştır. Literatür taramamız kapsamında, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel işlevler, yürütücü işlevler ve eşlik eden psikiyatrik belirtileri bütüncül biçimde ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK, GELİŞİMSEL VE AKADEMİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Çalışmamızda grupların yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklerde olması, gruplar arası karşılaştırılabilirliği desteklemiştir. Tiroid agenezili grupta cinsiyet dağılımı %62,2'si kız (n=23) ve %37,8'i erkek (n=14) olarak saptanmıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur; konjenital hipotiroidinin kızlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (22). Tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde aile tipi, ebeveynlerin çocuğun doğumundaki yaşları, baba meslek durumu, anne ve/veya babada ruhsal ve/veya fiziksel hastalık varlığı, anne-

baba akrabalık durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde gruplar arasında gebelikte ve doğumda sorun öyküsü, gebelikte sigara/alkol/ilaç kullanım öyküsü, doğum şekli, doğum zamanı ve doğum kilosu açısından fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki sonuçların yalnızca perinatal özelliklerle açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Tiroid agenezili grubun bazı sosyodemografik özellikler açısından daha dezavantajlı bir örüntü gösterdiği görülmüştür. Hasta grubunda kardeş sayısının daha yüksek olması, anne ve baba eğitim düzeylerinin daha düşük ve gelir düzeyinin daha sınırlı olması dikkat çekicidir. Bu değişkenlerde gruplar arası farkın anlamlı bulunması, hasta grubunun yalnızca biyolojik hastalık yükü açısından değil, ailesel ve çevresel koşullar açısından da daha kırılgan bir örneklem olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişkenler açısından en güçlü literatür verileri anne eğitim düzeyine ilişkindir. Nitekim KH'li çocuklardan oluşan büyük bir kohortta maternal eğitim düzeyinin bilişsel düzeyin en güçlü belirleyicisi, hastalık şiddetinin ise ikinci belirleyici olduğu bildirilmiştir (45). Bizim çalışmamızda yalnızca tiroid agenezili olguların yer alması etiyolojik heterojeniteyi azaltmakta; ancak grubun büyük ölçüde ağır KH alt tipini temsil etmesi nedeniyle biyokimyasal şiddetin etkisini ayrıştırmayı güçleştirebilmektedir. Benzer şekilde, uzun dönem izlem çalışmalarında optimal tedaviye rağmen KH'li ergenlerin sağlıklı akranlarına göre daha düşük IQ puanları gösterebildiği; özellikle tiroid bezi olmayan ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip olguların daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (41). Grob ve arkadaşları da tarama programı sonrasında KH'li çocukların önemli bir kısmının normal gelişim gösterebildiğini, ancak sosyoekonomik dezavantajın bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini bildirmişlerdir (4). Bu nedenle çalışmamızda anne eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin bilişsel performans sonuçları üzerindeki olası etkileri ek analizlerle ayrıca değerlendirilmiştir.

Baba eğitim düzeyine ilişkin veriler anne eğitimi kadar güçlü ve tutarlı olmamakla birlikte, KH'li çocuklarda ebeveyn eğitiminin mental gelişimle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (71). Kardeş sayısının fazla olması da aile içi zaman, ekonomik kaynakların ve bireysel akademik desteğin paylaşımı açısından ek yük oluşturabilir; ancak KH'ye özgü literatürde bu durumun bağımsız belirleyici olduğuna dair güçlü veri bulunmamaktadır.

Anne meslek durumunda hasta grubundaki annelerin çoğunluğunun çalışmadığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Buna karşılık baba meslek durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda annelerin daha yüksek oranda çalışmıyor olması, çocukla daha fazla zaman geçirildiğini düşündürse de, bu durumun ev içi bilişsel uyarım ya da gelişimsel destek açısından otomatik olarak avantaj sağladığı söylenemez. Öte yandan kontrol grubunda annelerin daha yüksek oranda çalışıyor olması da tek başına dezavantaj olarak yorumlanamaz; çünkü bu durum daha yüksek eğitim düzeyi, daha iyi sosyoekonomik olanaklar ve çocuğun gelişimini destekleyen ek kaynaklara erişim ile birlikte bulunuyor olabilir. Çalışmamızda bu olası açıklamaları doğrudan değerlendiren değişkenler yer almadığından, bu konuda kesin yorum yapmak mümkün değildir.

Gelişimsel basamaklar açısından incelendiğinde, yürüme zamanı ve tuvalet eğitimi zamanı gruplar arasında benzer bulunurken, tiroid agenezili grupta ilk kelime söyleme ve cümle kurma zamanının sağlıklı kontrollere göre daha geç olduğu görülmüştür. Her iki grubun ortanca değerleri olağan gelişimsel aralık içinde olmakla birlikte, gruplar arasındaki farkın anlamlı olması tiroid agenezili çocuklarda erken dil gelişimi açısından görece bir gecikmeye işaret edebilir. Çalışmamızda bu değişkenler standart testlerle değil, ebeveyn bildirimiyle değerlendirildiğinden, bu bulgu gelişimsel öyküde dikkat çeken destekleyici bir sonuç olarak yorumlanmalıdır.

Bu sonuç, erken tanı ve tedaviye rağmen KH'li çocuklarda konuşma-dil gelişiminde güçlüklerin bildirildiği çalışmalarla uyumludur (59,72–74). Gejao ve Lamonica, 2–36 ay arasındaki KH'li çocukların çoğunda gelişimsel performansın uygun olduğunu, ancak bozulma gösteren çocuklarda en belirgin etkilenmenin dil alanında ve ekspresif becerilerde görüldüğünü bildirmiştir (73). Lamonica ve arkadaşları ise yaş ve sosyoekonomik düzey açısından eşleştirilmiş kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, erken dönemden itibaren tedavi edilen KH'li çocuklarda dil alanında daha düşük performans saptamıştır (74). Sosyoekonomik düzey açısından eşleştirilmiş bir örneklemde de dil alanında fark saptanması, KH'de dil gelişimindeki farklılıkların yalnızca çevresel etkenlerle açıklanamayabileceğini düşündürmektedir.

Agenezi ve ağır KH açısından değerlendirildiğinde, Rovet ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid bezi olmayan/ağır başlangıç özellikleri taşıyan KH'li çocukların birçok gelişim alanında daha düşük performans gösterdiği bildirilmiştir. Aynı

çalışmada, KH'li çocuklarda 3 yaşta dil alanında zayıflık saptandığı, bu farkın yaşla birlikte azalmakla birlikte 5 yaşta sözel performans düşüklüğünün devam edebildiği belirtilmiştir (75). Benzer şekilde başka bir çalışmada ağır KH grubunda dil ve iletişim becerilerinin kontrollere göre daha düşük olabildiği, ancak çoğu olguda sonuçların normal sınırlar içinde kalabildiği gösterilmiştir (76). Bu nedenle çalışmamızdaki bulgular, tiroid agenezili çocuklarda dil gelişiminin izlemde dikkate alınması gereken bir alan olabileceğini düşündürmektedir.

Akademik değişkenler açısından değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grupta sınıf tekrarı oranının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, ailelerin bildirdiği okul başarı düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca okuma-yazmayı gecikmeli öğrenme yalnızca tiroid agenezili grupta saptanmış ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel performans, dikkat ve yürütücü işlev alanlarındaki etkilenmenin akademik işlevselliğe de yansıyabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda standart okuma-yazma testi ya da ayrıntılı akademik başarı değerlendirmesi kullanılmadığından, bu sonuçlar özgül öğrenme bozukluğu ya da yazılı dil bozukluğu tanısından çok, akademik kazanımda güçlük olabileceğine işaret eden klinik göstergeler olarak yorumlanmalıdır.

Literatürde KH'li çocuklarda öğrenme güçlükleri, akademik performansta düşme ve dikkat alanında etkilenme bildirilmektedir (57,77,78). Bu çalışmalarda özellikle ağır başlangıçlı KH olgularında matematik ve akademik ilerleme alanlarında güçlük olabileceği gösterilmiştir (77). Çalışmamızdaki daha düşük okul başarısı, okuma-yazma öğrenmede gecikme ve sınıf tekrarı bulguları da KH'de özellikle ağır alt gruplarda akademik işlevselliğin izlemde dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir. Öğrenim durumuna bakıldığında, 77 katılımcıdan yalnızca birinin okulu bıraktığı ve bu olgunun tiroid agenezili grupta yer aldığı görülmüştür. KH'li genç erişkinleri değerlendiren çalışmalarda da okul/eğitimle ilişkili olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (79).

Akademik işlevsellik yalnızca hastalığın biyolojik özellikleriyle açıklanabilecek bir alan değildir. Çalışmamızda tiroid agenezili grupta anne-baba eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin daha düşük olması, akademik bulguların yorumlanmasında sosyoekonomik ve ailesel çevre özelliklerinin de dikkate alınmasını

gerektirmektedir. Bu değişkenlerin bilişsel performans üzerindeki etkisi ilerleyen bölümde ayrıca tartışılmıştır.

5.2. TİROİD AGENEZİLİ OLGULARIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Tiroid agenezisi, konjenital hipotiroidinin kalıcı ve biyokimyasal açıdan ağır alt tiplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda yer alan tiroid agenezili olguların tanı anındaki hormon değerleri de bu ağır başlangıç profiliyle uyumludur. Tanı anında TSH verisi bulunan olguların büyük çoğunluğunda (%92,3) TSH düzeyinin ≥100 mIU/L olması ve serbest T4 verisi bulunan olguların yarısından fazlasında (%58,3) serbest T4 düzeyinin ≤0,4 ng/dL saptanması, örneklemimizin biyokimyasal olarak ağır bir KH alt grubunu temsil ettiğini düşündürmektedir. Literatürde, agenezili olguların tanı anında daha düşük T4 ve daha yüksek TSH düzeyleri bildirildiği; ayrıca bu alt tipte bilişsel işlevlerdeki riskin diğer disgenezi formlarına göre daha belirgin olabildiği gösterilmiştir (41).

Literatürde tedavi başlangıcı için kullanılan eşikler konjenital hipotiroidi grubu içindir ve çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Güncel kılavuzlarda KH'de tedavinin mümkün olduğunca yaşamın ilk iki haftası içinde başlatılması önerilmektedir (1,80). Bazı çalışmalarda ise bilişsel sonuçlar otuz gün öncesi ve sonrası tedavi başlangıcı üzerinden değerlendirilmiştir (81). Bu çerçevede örneklemimiz genel olarak KH grubunun eşiklerine göre erken tedavi alan bir grup olarak değerlendirilebilir; ancak olguların yaklaşık üçte birinde (%37,8) 14. günden sonra tedavi başlanmış olması güncel kılavuz ölçütlerine göre gecikme bulunduğunu göstermektedir.

Tedavi süreci değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğu tedaviyi düzenli kullandığını bildirmiştir (%94,6). Ancak son kontroldeki biyokimyasal veriler, bu düzenliliğin tüm olgularda optimal hormonal kontrolle sonuçlanmadığını göstermektedir. Son ölçülen serbest T4 düzeyi olguların %86,5'inde normal aralıktayken; TSH düzeyi yalnızca %51,4'ünde normal aralıkta bulunmuş, %37,8'inde TSH yüksekliği saptanmıştır. Bu örüntü, bildirilen tedavi düzenliliğinin biyokimyasal olarak tam kontrol anlamına gelmeyebileceğini göstermektedir. Bu durum birkaç nedenle açıklanabilir. Düzenli tedavi kullanımı aile ya da olgu bildirimine dayalı olduğundan, bildirilen düzenlilik her zaman biyoyararlanım ve biyokimyasal etkinlikle

birebir örtüşmeyebilir. Tedavi uyumu, doz yeterliliği, ilacın uygulanma biçimi, emilim özellikleri ve büyüme-gelişme dönemlerinde değişen doz gereksinimi TSH düzeylerinin hedef aralıkta tutulmasını etkileyebilir (1,80). Güncel uzlaşı kılavuzlarında izlemde temel hedeflerden biri TSH'nin yaşa uygun referans aralıkta tutulması ve serbest T4 düzeyinin uygun aralıkta izlenmesidir (1). Bu nedenle çalışmamızdaki son kontrol verileri, grubun tamamı için kötü biyokimyasal kontrol anlamına gelmemekle birlikte uzun dönem izlemde doz, uygulama zamanı, emilim ve izlem sıklığı gibi etkenlerin ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tiroid agenezili grupta ebeveyn ve olgu bildirimine dayalı en sık yakınmanın dikkat dağınıklığı olduğu görülmüştür. Bu bulgu, erken tanı ve tedaviye rağmen KH'li çocuklarda dikkat, bellek ve davranış alanlarında bildirilen güçlüklerle genel olarak uyumludur (1,9). Güncel kılavuz da KH'li çocuklarda konuşma gecikmesi, dikkat ve bellek sorunları ile davranış sorunları varlığında ek değerlendirme gerektiğini vurgulamaktadır (1).

Kolay kilo alma, kabızlık ve çabuk yorulma gibi hipotiroidi ile ilişkili olabilecek yakınmaların da görece sık olduğu görülmüştür. Ancak bu bulgular klinik olarak doğrulanmış komplikasyonlar değil, ebeveyn/olgu bildirimine dayalı güncel semptomlar olarak değerlendirilmelidir. Nitekim çalışmamızda Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) somatik yakınmalar alt ölçeğinde hasta grubunun puanları kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,071). Bu durum, somatik yakınmaların tamamen göz ardı edilmemesi gerektiğini, ancak çalışmamızda dikkat belirtileri ve dikkatle ilişkili psikopatolojinin somatik belirtilere göre daha belirgin bir örüntü oluşturduğunu düşündürmektedir.

5.3. BİLİŞSEL İŞLEVLERİN İNCELENMESİ

Tiroid hormonlarının beyin gelişimindeki etkisi yalnızca doğum sonrası dönemle sınırlı değildir; prenatal dönemden başlayarak erken postnatal döneme kadar merkezi sinir sisteminin gelişiminde kritik bir role sahiptir (21). Tiroid hormonu eksikliği, özellikle fetal ve erken yaşam döneminde ortaya çıktığında beyin olgunlaşmasında gecikmeye, kalıcı nörolojik etkilenmeye ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabilmektedir (82). Bu nedenle konjenital hipotiroidide bilişsel sonuçlar prenatal dönemden başlayan hormon yetersizliğiyle birlikte

değerlendirilmelidir. Özellikle fetal tiroid fonksiyonunun henüz olgunlaşmadığı dönemde maternal T4 geçişi koruyucu bir katkı sağlasa da, bu katkının fonksiyonel tiroid dokusu bulunmayan fetüslerde tam koruma sağlamadığı bilinmektedir (42,83,84). Tiroid agenezisi bu açıdan belirgin hormon yoksunluğuna maruz kalması bakımından ayrı önem taşımaktadır.

Konjenital hipotiroidi tarama öncesi dönemde önlenebilir entelektüel yetersizliğin önemli nedenlerinden biriyken, ulusal yenidoğan tarama programları ile ağır bilişsel etkilenme büyük ölçüde önlenmiştir. Bununla birlikte tarama ile saptanan çocukların bir bölümünde özel eğitim gereksinimi, daha düşük akademik performans, hafif nörokognitif güçlüklerin devam edebildiği de bildirilmektedir (5,77,83,85).

Çalışmamızda WISC-R testi ile yapılan bilişsel değerlendirmede, tiroid agenezili grubun benzer yaş ve cinsiyet dağılımı olan sağlıklı gruba kıyasla sözel, performans ve total IQ puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Tiroid agenezili grupta total IQ 93,3±17,3, sözel IQ 89,2±16,8 ve performans IQ 98,2±16,7 iken; sağlıklı kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 111,2±11,9, 105,9±12,7 ve 114,6±11,6 saptanmıştır. Buna göre hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla total IQ'da 17,9 puan, sözel IQ'da 16,7 puan ve performans IQ'da 16,4 puan düşüklük mevcuttur. Hasta grubunun ortalama puanları ağır entelektüel yetersizlik düzeyinde olmamakla birlikte, sağlıklı kontrollere göre belirgin biçimde daha düşük bir bilişsel profile işaret etmektedir. Farkın sözel, performans ve total IQ alanlarının tümünde görülmesi, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel etkilenmenin tek bir alanla sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, özellikle sözel IQ'daki düşüklüğün yorumlanmasında biyolojik hastalık şiddetinin yanı sıra ebeveyn eğitimi, sosyoekonomik düzey ve dilsel-çevresel uyaranlar gibi faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Anne eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin bilişsel performansla ilişkili bulunması nedeniyle, bu değişkenlerin grup farkları üzerindeki olası etkisi iki yönlü ANOVA analizleriyle ayrıca değerlendirilmiştir. Analizlerde sosyodemografik değişkenlerin bilişsel puanlar üzerinde etkili olabildiği, ancak grup ile anne eğitim düzeyi ya da gelir düzeyi arasındaki etkileşim etkilerinin anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, tiroid agenezili grup ile kontrol grubu arasındaki IQ farklarının yalnızca bu sosyodemografik

dezavantajlarla açıklanamayacağını; biyolojik hastalık yükü ile çevresel etmenlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Alt testlere bakıldığında hasta grubunda genel bilgi, aritmetik, sayı dizisi, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme ve şifre alanlarında kontrollere göre anlamlı düşüklük saptanmış; resim tamamlama alt testinde ise anlamlı fark bulunmamıştır. Genel bilgi alt testindeki düşüklük sözel bilgi birikimi ve öğrenilmiş bilgi alanındaki kırılganlığa; aritmetik, sayı dizisi ve dikkatin dağılabilirliği indeksindeki düşüklük dikkat, çalışma belleği ve zihinsel işlemleme kapasitesindeki etkilenmeye işaret etmektedir. Şifre alt testindeki düşüklük işlemleme hızı, dikkati sürdürme ve görsel-motor koordinasyon alanlarındaki kırılganlığı düşündürürken; küplerle desen, parça birleştirme ve resim düzenleme alt testlerindeki düşüklükler görsel-uzamsal organizasyon, analiz-sentez ve performans temelli problem çözme becerilerinin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Resim tamamlama alt testinde anlamlı fark saptanmaması ise temel görsel ayırt etme ve algısal tamamlama becerilerinin görece korunmuş olabileceğine işaret edebilir. Bu örüntü, hasta grubunda yaygın bir bilişsel etkilenmeden ziyade, daha çok yüksek bilişsel yük, zaman baskısı, aktif dikkat ve görsel-motor organizasyon gerektiren alanlarda belirginleşen seçici bir nörobilişsel kırılganlık profiline işaret edebilir. Ancak WISC-R alt testleri tek başına özgül nöropsikolojik alanları tanılamak için yeterli olmadığından, bu bulgular genel bilişsel profilin destekleyici göstergeleri olarak yorumlanmalıdır.

Tiroid agenezisi özelinde bilişsel sonuçları değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, agenezi grubunun diğer konjenital hipotiroidi etiyolojilerine göre daha düşük IQ puanlarına sahip olma eğiliminde olduğu görülmektedir (35,41,86,87). Rovet'in kardeş kontrollü çalışmasında, 42 KH'li çocuk 42 sağlıklı kardeş ile karşılaştırılmış; çocuklar 6 yaşta McCarthy, 7 veya 9 yaşta WISC-R ile değerlendirilmiştir. KH grubunun kardeşlerine göre McCarthy'de 8,1 puan, WISC-R'de yaklaşık 6 puan daha düşük performans gösterdiği bildirilmiştir. Farkın büyüklüğü etiyolojiyle ilişkili bulunmuş; agenezi veya ektopik bez olgularında kardeş farkı dishormonogenez olgularına göre daha belirgin olmuştur (36).

Salerno ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama yaşı 12 olan 40 KH'li çocuk 40 sağlıklı kardeş kontrol ile WISC-R kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm KH grubu ile sağlıklı kardeşler karşılaştırıldığında sözel IQ ve total IQ açısından anlamlı fark

saptanmazken, performans IQ KH grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Etiyolojiye göre yapılan alt grup analizinde ise agenezi grubunda sözel IQ 83,6±12,7, performans IQ 76,4±6,8 ve total IQ 78,5±9,1 olarak bildirilmiş; bu değerler ektopi ve dishormonogenez grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (86). Bu çalışma, genel KH grubunda fark sınırlı görünse bile agenezi alt grubunda bilişsel etkilenmenin daha belirgin olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bununla birlikte, agenezi alt grubunun yalnızca 8 olgudan oluşması nedeniyle de bu bulgular dikkatli yorumlanmalıdır. Çalışmada agenezi grubunun IQ değerlerinin çalışmamızdaki agenezi grubuna göre düşük olması dikkat çekicidir. Çalışmanın eski bir kohorta dayanması, tedavi başlangıç zamanının ve başlangıç tedavi dozlarının güncel kılavuz hedeflerinden farklı olması ile ilişkili olabilir.

Song ve arkadaşlarının çalışmasında 18 agenezi, 17 dishormonogenez ve 27 ektopik tiroid olgusu WISC-III ile değerlendirilmiştir. Agenezi grubunda total IQ 91,6±11,4, sözel IQ 94,9±13,0 ve performans IQ 89,3±12,4 bulunmuştur. Dishormonogenez ve ektopik tiroid gruplarında ise IQ puanları daha yüksek seyretmiştir. Agenezi grubunda özellikle aritmetik, küplerle desen ve şifre gibi alt testlerde daha belirgin etkilenme bildirilmiştir (35). Bu bulgular bizim çalışmamızla oldukça uyumludur. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada genel bilgi, aritmetik, küplerle desen ve şifre alt testlerinde büyük etki büyüklükleri gözlenmiştir. Bu benzerlik, tiroid agenezili olgularda dikkat/çalışma belleği, işlemleme hızı ve görsel-uzamsal organizasyon alanlarının özellikle kırılgan olabileceğini düşündürmektedir.

Dimitropoulos ve arkadaşlarının çalışmasında, erken ve yüksek doz tedavi edilmiş 63 KH'li ergen 14 yaşta WISC-R ile değerlendirilmiş ve 175 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Olguların 26'sı agenezi, 33'ü diğer disgenezi formları ve 4'ü dishormonogenez grubundadır. Tüm KH grubunun total IQ puanı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Etiyolojiye göre bakıldığında agenezi grubunun en düşük IQ puanlarına sahip olduğu görülmüştür. Sosyoekonomik düzey ve cinsiyet için yapılan düzeltme sonrasında da agenezi grubunun total, sözel ve performans IQ puanları kontrol grubundan düşük kalmıştır. Ayrıca çalışmada düşük başlangıç T4 düzeyi daha düşük total ve performans IQ ile ilişkili bulunmuştur (41). Bu bulgu agenezi açısından önemlidir; çünkü agenezi olgularında başlangıç T4

düzeyleri genellikle daha düşüktür. Bizim çalışmamızda da agenezi grubunda total, sözel ve performans IQ puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Ontiveros-Mendoza ve arkadaşlarının 2025 tarihli çalışmasında 34 agenezi ve 41 ektopi olgusu 8 ve 9 yaşta WISC-R ve Bender-Gestalt testi ile değerlendirilmiştir. Agenezi grubunda 8 yaşta sözel IQ 87±11, performans IQ 89±12, total IQ 87±10; 9 yaşta ise sözel IQ 84±11, performans IQ 89±15, total IQ 85±13 olarak bulunmuştur. Ektopi grubunda ise IQ puanları yaklaşık 96–101 aralığında seyretmiştir. Böylece agenezi grubu hem sözel hem performans hem de total IQ alanlarında ektopi grubuna göre daha düşük performans göstermiştir (87). Bu çalışma, bizim bulgularımızı desteklemektedir; çünkü etkilenme yalnız performans alanıyla sınırlı kalmamış, sözel ve total IQ alanlarını da kapsamıştır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda diğer etiyolojilerle karşılaştırma yapılmamıştır. Ontiveros-Mendoza çalışmasındaki agenezi puanlarının bizim çalışmamıza göre bir miktar daha düşük olması, çalışmada tedavi başlangıcının ortalama 44±21 gün olması ve örneklemin daha geç tedavi edilmiş olguları içermesiyle ilişkili olabilir.

Kempers ve arkadaşlarının çalışmasında, 70 genç erişkin KH olgusu ortalama 21,5 yaşta WAIS-III (Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği) ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 25 agenezi, 37 diğer disgenezi formları ve 8 dishormonogenez olgusu yer almaktadır. Etiyolojik dağılım verilmiş olmakla birlikte, bilişsel sonuçlar ageneziye özgü ayrı IQ puanları şeklinde değil, başlangıç T4 düzeyine göre tanımlanan hastalık şiddeti grupları üzerinden raporlanmıştır. Tüm 21,5 yaş örnekleminde ağır KH grubunda total IQ 91,3, sözel IQ 92,9 ve performans IQ 90,4 olarak bildirilirken; orta ve hafif KH gruplarında bu değerlerin yaklaşık 98–102 aralığında olduğu görülmüştür. Çalışmada hastalık şiddeti arttıkça özellikle total ve performans IQ puanlarının düştüğü; ağır KH grubunda total IQ'nun 85'in altında olma oranının %37 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastalık şiddetinin total IQ, performans IQ ile ilişkili olduğu; tedaviye başlama gününün ise IQ sonuçlarını yordamadığı bildirilmiştir (42). Bu nedenle Kempers çalışması, ageneziye özgü doğrudan veri sunmamakla birlikte, ağır başlangıç biyokimyasal profilinin uzun dönem bilişsel etkilenme açısından önemli olabileceğini göstermesi nedeniyle çalışmamızla ilişkilidir.

Cooper ve arkadaşlarının çalışmasında, yaş ortalaması yaklaşık 9,7 yıl olan ağır KH'li olgular sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Ağır KH grubunda 16 agenezi ve 2 komplet dishormonogenez olgusu bulunmaktadır. Çalışmada genel zekâ profili kapsamlı bir WISC ölçeğiyle değil, WASI-II (Wechsler Kısaltılmış Zekâ Ölçeği) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ağır KH grubunda performans IQ sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (99,35±13,91'e karşı 109,25±12,08); bu farkın özellikle küplerle desen puanındaki düşüklükten kaynaklandığı bildirilmiştir (76). Bu bulgu, WISC-R ile birebir karşılaştırılabilir olmamakla birlikte, ağır KH/agenezi grubunda özellikle görsel-yapılandırma ve performans temelli becerilerde kırılganlık olabileceğini destekleyen ek bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, tiroid agenezisi alt grubunda bilişsel performansın KH'nin diğer etiyolojik alt tiplerine göre daha olumsuz seyredebileceği görülmektedir (35,41,86,87). Salerno ve Song çalışmalarında performans temelli alt testler ile dikkat/işlemleme hızı ve görsel-uzamsal organizasyon alanlarındaki kırılganlık öne çıkarken; Dimitropoulos ve Ontiveros-Mendoza çalışmaları ise bizim bulgularımıza en yakın biçimde agenezi grubunda total, sözel ve performans IQ alanlarında düşük puanlar bildirmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel etkilenmenin yalnızca performans alanıyla sınırlı olmayabileceğini, sözel alanları da kapsayan daha geniş bir bilişsel profil gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda agenezi grubunda WISC-R puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen, agenezili grup içinde tanı anındaki TSH ve serbest T4 düzeylerine göre ayrıldığında total, performans ve sözel IQ puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Öncelikle örneklemimizin tamamı tiroid agenezili olgulardan oluştuğu için biyokimyasal ağırlık açısından görece homojen ve ağır bir grup söz konusudur; bu nedenle grup içi değişkenlik sınırlı kalmış olabilir. İkinci olarak, bilişsel sonuçlar yalnızca tanı anındaki hormon düzeyleriyle değil, tedaviye başlama zamanı, TSH/serbest T4 normalleşme hızı, uzun dönem tedavi uyumu, izlem kalitesi, hormonal dalgalanmalar, sosyoekonomik düzey, ebeveyn eğitimi ve çevresel uyaranlardan da etkilenmektedir (31,35,45). Nitekim Song ve arkadaşları, TSH normalleşme zamanı ve test sırasındaki hormon düzeylerinin bazı nörobilişsel alanlarla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (35). Bizim çalışmamızda ise

test esnasındaki hormon düzeyleri ile WISC-R puanları arasındaki ilişki ayrıca değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, tanı anı biyokimyasal değerleri ile WISC-R puanları arasında ilişki bulunmaması, hormonal kontrolün bilişsel sonuçlar açısından önemsiz olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

Perri ve arkadaşlarının çalışmasında, 28 kalıcı ve 11 geçici KH'li çocuk 39 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış; bilişsel değerlendirmede WISC-IV kullanılmıştır. Kalıcı KH grubunda total IQ ortalaması kontrollere göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış; buna karşın işlemleme hızı indeksi, görsel sürdürülen dikkat, okuma hızı, yazılı hesaplama ve sayısal bilgi alanlarında anlamlı düşüklükler bildirilmiştir. Kalıcı KH grubunda IQ'nun 71–84 aralığında olma oranı %28,6, IQ≤70 oranı ise %10,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmada 4, 5, 6, 7 ve 8 yaşlarındaki ve test zamanındaki serbest T4/TSH değerleri ile nörokognitif skorlar arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (88). Bu bulgular, kalıcı KH'de total IQ düzeyinden çok işlemleme hızı, dikkat ve akademik beceriler gibi belirli nörobilişsel alanlarda kırılganlık görülebileceğini; izlemdeki tekil hormon ölçümlerinin ise bilişsel sonuçları her zaman doğrudan açıklamayabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte genel KH örneklemlerinde, özellikle erken yüksek doz tedavi ve yakın izlem uygulanan bazı çalışmalarda, KH grubunun sağlıklı kontrol ya da kardeş kontrollerle benzer IQ düzeylerine ulaşabildiği bildirilmiştir. Albert ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek doz başlangıç tedavisi ve yakın biyokimyasal izlem uygulanan 44 KH olgusu 53 kardeş kontrol ile karşılaştırılmıştır. Ortalama yaş 9,6±3,9 yıl olup, 7 yaş altındaki çocuklarda WPPSI-III (Okul Öncesi ve İlkokul Çocukları İçin Zekâ Ölçeği), 7 yaş ve üzerindekilerde WISC-IV kullanılmıştır. Çalışmada total IQ KH grubunda 95,2, kardeş kontrollerde 98,6 bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (43). Benzer şekilde Aleksander ve arkadaşlarının çalışmasında, 76 KH hastası 40 sağlıklı kardeş kontrol ile karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 18,1 yıl olup, tedavi medyan 8. günde başlanmış ve yüksek doz başlangıç tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Çalışmada 16,9 yaş ve altındaki katılımcılar WISC-IV, daha büyük katılımcılar ise WAIS-III uyarlaması ile değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey için yapılan analizlerde total IQ hasta grubunda 102,5, kontrol grubunda 102,3 bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (44). Bu çalışmalar, erken yüksek doz

tedavi, hızlı hormonal normalizasyon ve yakın izlemin bazı KH kohortlarında sağlıklı kardeşlere benzer bilişsel sonuçların elde edilebileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda etiyolojik alt gruplar üzerinden sonuçlara yer verilmediğinden çalışmamızın sonuçlarıyla doğrudan karşılaştırması mümkün olamamaktadır.

Seo ve arkadaşları erken tedavi edilmiş 5–7 yaş arası 43 KH'li çocuğu WISC-III veya WPPSI-III ile değerlendirmiştir. Ortalama total IQ 103,14±11,68, sözel IQ 99,02±12,01 ve performans IQ 104,81±15,91 olarak bulunmuş, IQ<70 olan olgu saptanmamıştır. Ayrıca düşük ve yüksek başlangıç levotiroksin dozu grupları, kalıcı ve geçici KH grupları ve farklı etiyolojik gruplar arasında IQ puanları açısından anlamlı fark bildirilmemiştir (89). Ancak bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunmaması ve agenezi grubunun yalnızca 5 olgudan oluşması nedeniyle, sonuçlar çalışmamızdaki tiroid agenezisi-sağlıklı kontrol karşılaştırmasıyla doğrudan kıyaslanamaz.

Literatürde agenezi alt grubunda bilişsel etkilenmenin bulunmadığını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Danner ve arkadaşlarının güncel çalışmasında çocuklarda WISC-IV, erişkinlerde WAIS-IV kullanılmıştır. Çocuk grubunda (20 olgu) total IQ norm örneklemden anlamlı farklı bulunmazken, erişkin grubunda (22 olgu) total IQ norm örnekleme göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Tiroid görüntülemesi yapılan 20 olgu içinde 9 tiroid aplazisi/agenezisi, 7 ektopi/hipoplazi ve 4 normal yerleşimli tiroid bezi saptanmıştır. Bu alt grup analizinde aplazi/agenezi grubunda total IQ 93,7, ektopi/hipoplazi grubunda 83,1 ve normal yerleşimli bez grubunda 87,0 olarak bildirilmiş, ancak gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (90). Bu sonuç, agenezi grubunda her kohortta en düşük bilişsel performansın görülmeyebileceğini düşündürse de, görüntüleme verisi bulunan olgu sayısının az olması, etiyolojik alt grupların çok küçük olması ve sağlıklı kontrol grubu yerine norm örneklemle karşılaştırma yapılması nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

Bu farklı sonuçlar, KH'de bilişsel performansın yalnızca etiyolojik alt tip veya başlangıç hastalık şiddeti ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Tedaviye başlama zamanı, başlangıç levotiroksin dozu, hormon düzeylerinin normalleşme hızı, uzun dönem tedavi uyumu, izlem kalitesi, aile eğitim düzeyi ve sosyoekonomik çevre bilişsel sonuçları etkileyebilen önemli değişkenlerdir. Pelaez ve arkadaşlarının 458 çocukluk geniş KH kohortunda WPPSI-R ile tahmini total IQ 88,0±11,8, WISC-III ile

tahmini total IQ 84,1±13,0 olarak bildirilmiş; entelektüel yetersizlik, en az bir psikometrik değerlendirmede total IQ <70 olması şeklinde tanımlanmış ve %11,6 oranında saptanmıştır. Çalışmada agenezi olgusu olarak 65 olgu bulunmakla birlikte, ageneziye özgü bilişsel sonuçlar ayrı verilmemiştir. Başlangıç T4 düzeyi ve özellikle anne eğitim düzeyi total IQ ile ilişkili bulunmuş; anne eğitimi bilişsel düzeyin en güçlü belirleyicisi olarak öne çıkmıştır (45). Bu nedenle çalışmamızda saptanan bilişsel farklar, tiroid agenezisinin ağır biyolojik profili ile uyumlu olmakla birlikte, sosyodemografik ve ailesel çevre özellikleriyle birlikte yorumlanmalıdır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızın verileri tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde ağır entelektüel yetersizlikten çok, sağlıklı kontrollere göre daha düşük ancak çoğunlukla normal sınırlar içinde kalan bir bilişsel profile işaret etmektedir. Bu bulgular, tiroid agenezisinin konjenital hipotiroidi içinde yalnızca biyokimyasal açıdan değil, nörogelişimsel açıdan da daha dikkatli izlenmesi gereken bir alt grup olduğunu desteklemektedir. Güncel kılavuzlarda tüm KH olguları için rutin nöropsikolojik değerlendirme önerilmemekle birlikte, konuşma gecikmesi, dikkat, bellek, öğrenme ya da davranış sorunları varlığında ek değerlendirme yapılması önerilmektedir (1). Bir derlemede KH'de özellikle motor, zekâ, bellek ve dil alanlarında nörokognitif sorunların görülebileceğini vurgulamış; 36. aydan sonra okul öncesi dönemde WPPSI, 6 yaş sonrasında ise WISC gibi Wechsler zekâ ölçekleriyle bilişsel değerlendirmenin sürdürülebileceğini belirtmiştir (83). Çalışmamızda tiroid agenezili grupta bilişsel ve akademik etkilenmenin sağlıklı kontrollere göre belirgin olması, bu alt grupta endokrinolojik izlemin yanı sıra bilişsel, akademik ve psikiyatrik değerlendirmelerin de gerektiğinde erken dönemde planlanmasının klinik açıdan yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

5.4. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN İNCELENMESİ

Yürütücü işlevler; dikkati sürdürme, davranışı ve duyguyu düzenleme, dürtüleri kontrol etme, çalışma belleğini kullanma, plan yapma, bilişsel esneklik gösterme, hataları izleme ve hedefe yönelik davranışı sürdürebilme kapasitesini ifade eder. Bu işlevler yalnızca yapılandırılmış test performansını değil; okul başarısı, ödev yapma, yönerge izleme, zamanı ve materyali organize etme, sosyal uyum ve günlük yaşam becerilerini de etkileyen üst düzey kontrol süreçleridir (49,51). Bu nedenle yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde performans temelli nöropsikolojik testlerin

yanı sıra günlük yaşamda gözlenen yansımalarının da ele alınması önemlidir. Stroop-TBAG testi, özellikle seçici dikkat, işlemleme hızı, bilişsel kontrol ve yanıt ketleme/inhibisyon süreçleri hakkında bilgi verirken; YİYDDE gibi ebeveyn veya öğretmen bildirimine dayalı ölçekler günlük yaşamda dikkatini sürdürme, dürtülerini kontrol etme, planlama, organizasyon, duygusal kontrol ve çalışma belleği gibi alanları değerlendirmektedir (13,14). Bu ayrım önemlidir; çünkü yürütücü işlevlerdeki dikkat kontrolü güçlüğü ile klinik DEHB tanısı aynı kavram değildir. Bu bölümde dikkat, inhibisyon, işlemleme hızı ve çalışma belleği gibi yürütücü işlev bileşenleri ele alınmış; DEHB ve klinik dikkat belirtileri sonraki başlıkta ayrıca tartışılmıştır.

Çalışmamızda tiroid agenezili olguların yürütücü işlev profili, hem performans temelli Stroop-TBAG bulguları hem de günlük yaşama yansıyan yürütücü işlev güçlüklerini değerlendiren YİYDDE sonuçları üzerinden incelenmiştir. YİYDDE sonuçları değerlendirildiğinde, tiroid agenezili grubun tüm alt alanlarda ve indeks puanlarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek puan aldığı ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yüksek YİYDDE puanları daha fazla yürütücü işlev güçlüğünü gösterdiği için bu bulgu, tiroid agenezili çocuklarda yürütücü işlev sorunlarının yaygın bir profil gösterdiğini düşündürmektedir. Etki büyüklükleri incelendiğinde bu etkilenmenin özellikle duygusal kontrol, davranışsal düzenleme indeksi ve üstbiliş indeksi alanlarında daha belirgin olduğu; diğer alanlarda da genellikle orta düzeyde etki olduğu görülmektedir.

Stroop-TBAG sonuçları değerlendirildiğinde ise tiroid agenezili grup tüm süre ölçümlerinde sağlıklı kontrollere göre daha uzun sürede tamamlamış, buna karşın hata ve düzeltme sayılarında belirgin bir grup farkı saptanmamıştır. Bu örüntü, yapılandırılmış test ortamında belirgin impulsif hata yapma ya da tepki ketleme başarısızlığından çok; işlemleme hızı, bilişsel tempo, seçici dikkat, dikkat kontrolü ve görev tamamlama süresi üzerinden ortaya çıkan bir zorluk olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda yürütücü işlev etkilenmesinin iki düzeyde ortaya çıktığı söylenebilir: birincisi, YİYDDE ile gösterilen günlük yaşam yürütücü işlev güçlükleri; ikincisi ise Stroop-TBAG'de süre uzaması ile belirginleşen performans temelli yavaşlama ve işlemleme hızı/dikkat kontrolü kırılganlığıdır.

Mevcut KH literatüründe yürütücü işlevler çoğunlukla sürekli performans testleri, Stroop, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testi, Beş Parmak Testi ve

WISC alt testleri gibi performans temelli araçlarla değerlendirilmiştir (5,9,10,91). Bu çalışmalarda konjenital hipotiroidili çocuklarda dikkat, işlemleme hızı, reaksiyon zamanı, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, bilişsel esneklik ve sürdürülen dikkat alanlarında güçlükler bildirilmektedir. Buna karşın bu çocuklarda günlük yaşamdaki yürütücü işlev güçlüklerini ebeveyn bildirimi üzerinden değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamız, tiroid agenezili çocuklarda yürütücü işlev güçlüklerini yalnızca test performansı üzerinden değil, YİYDDE kullanarak günlük yaşama yansıması üzerinden de değerlendirmesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Kooistra ve arkadaşları erken tedavi edilmiş 48 KH'li çocuk ve 35 sağlıklı çocuğu sürekli performans görevleriyle değerlendirmiştir. Özellikle doğumda düşük T4 düzeyine sahip grupta performansın zaman içinde daha belirgin düştüğü ve bu çocuklarda dikkati sürdürme güçlüğü olduğu bildirilmiştir (7). Bu bulgular, erken tedaviye rağmen KH'li çocuklarda özellikle sürdürülen dikkat ve performans sürekliliği alanlarında kırılganlık olabileceğini göstermektedir.

Rovet ve Alvarez ise 85 yedi yaş KH'li çocukta aynı gün yapılan tiroid fonksiyon testleri ile dikkat performansı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yüksek T4 ve yüksek TSH düzeyleri olan çocukların bilişsel dikkat indeksinde daha fazla dağılabilirlik gösterdiğini bildirmiştir (8). Bu bulgu, KH'de dikkat ve yürütücü işlev sonuçlarının yalnızca tanı anındaki hormon eksikliğiyle değil, izlemdeki hormonal durumla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda test esnasındaki hormonal durum ile yürütücü işlev puanları arasındaki ilişki ayrıca değerlendirilmediğinden bu bulgu literatürel bağlam açısından ele alınmıştır.

Rovet ve Hepworth'un çok bileşenli dikkat analizinde KH'li ergenlerde dikkat performansının kontrollere göre daha zayıf olduğu; özellikle odaklanma, inhibisyon ve set değiştirme bileşenlerinde farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir. Kodlama ve odaklanma güçlüğünün hastalık şiddeti ve daha uzun tiroid hormon yetersizliği süresiyle, seçme ve değiştirme güçlüğünün ise test anındaki yüksek tiroid hormon düzeyleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (9). Bu bulgular, çalışmamızda YİYDDE bastırma, set değiştirme, çalışma belleğinde saptanan etkilenmeyle teorik olarak uyumludur. Ancak çalışmamızdaki YİYDDE bulguları ebeveyn bildirimli günlük yaşam işlevselliğini, Rovet ve Hepworth'un çalışması ise performans temelli dikkat

bileşenlerini değerlendirdiğinden, bu bulgular birebir aynı ölçümün tekrarı olarak değil, aynı nörobilişsel alanın farklı yöntemlerle desteklenmesi olarak yorumlanmalıdır.

Campos ve arkadaşları erken tanı ve tedavi edilmiş KH'li 60 çocuk ile 60 kontrolü WISC-III, Sürekli Performans Testi, İz Sürme Testi, Beş Parmak Testi ve diğer nöropsikolojik araçlarla değerlendirmiştir. KH grubunda genel zekâ puanları normal sınırlar içinde olmakla birlikte işlemleme hızı, reaksiyon zamanı, dikkat, bilişsel esneklik, görsel yapılandırma ve uzun süreli bellekte kontrollere göre daha düşük performans olduğunu bildirmiştir (5). Bu bulgular çalışmamızda YİYDDE çalışma belleği, set değiştirme, üstbiliş indeksi ve global yönetici puanındaki etkilenme ile uyumludur. Ayrıca bizim çalışmamızda Stroop testinde hata sayısından çok süre parametrelerinin etkilenmiş olması, KH literatüründe bildirilen işlemleme hızı ve dikkat/tempo güçlükleriyle aynı yönde değerlendirilebilir.

Perri ve arkadaşlarının çalışması da bu örüntüyü desteklemektedir. Bu çalışmada 28 kalıcı KH, 11 geçici KH ve 39 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Kalıcı KH grubunda total IQ ortalaması kontrollere göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık göstermemiştir; buna karşın işlemleme hızı indeksi, görsel sürdürülen dikkat süresi, okuma hızı, yazılı hesaplama ve sayısal bilgi alanlarında anlamlı düşüklükler bildirilmiştir (88) Bu bulgular, kalıcı KH'de total IQ düzeyinden bağımsız olarak da yürütücü işlevlerle ilişkili alanlarda kırılganlık olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Stroop-TBAG sürelerinin agenezili grupta uzamasına karşın hata sayılarında anlamlı fark saptanmaması, agenezide yürütücü işlev etkilenmesinin her zaman impulsivite ya da belirgin yanıt ketleme hatası biçiminde ortaya çıkmadığını düşündürmektedir. Kooistra ve arkadaşlarının 2004 tarihli çalışması bu açıdan önemlidir. Çalışmada 47 erken tedavi edilmiş KH'li çocuk ve 35 sağlıklı kontrol, yanıt setini değiştirme ve hatalı yanıtları durdurma becerisini değerlendiren bir bellek arama göreviyle incelenmiştir. KH grubunun genel görev performansında kontrollere göre daha yavaş ve daha değişken olduğu; buna karşılık impulsivite göstergesi olarak kabul edilen hatalı "no" yanıtları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Yazarlar, erken tedavi edilmiş KH'de dikkat sorunları görülebilmesine

rağmen, bunun her zaman zayıf impuls kontrolü ya da klasik DEHB tipi dürtüsellik profili anlamına gelmediğini belirtmiştir (92).

İnhibisyon ve davranışsal düzenleme açısından Alvarez ve arkadaşlarının bulguları çalışmamızla kısmen ayrışmaktadır. Bu çalışmada KH'li çocuklarda inhibitör kontrolün sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu, ayrıca ilk 6 aydaki aşırı tedavi epizodlarının uyanıklık/sürdürülen dikkat performansı ile olumsuz yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bu bulgu, çalışmamızda YİYDDE bastırma alt ölçeği ve davranışsal düzenleme indeksinin hasta grubunda yüksek bulunmasıyla uyumludur. Bununla birlikte çalışmamızda Stroop-TBAG hata sayılarında fark olmaması, test ortamında belirgin inhibisyon güçlüğü şeklinde ortaya çıkmaması bu çalışmadan ayrışmakla birlikte ölçüm farklılığı nedeniyle tam karşılığı değildir.

Tiroid bezi olmayan olgularda hormon dengesi tümüyle dışarıdan verilen tedaviye bağlıdır; bu nedenle hızlı büyüme, emilim farklılıkları, doz ayarlama aralıkları ve tedavi uyumu gibi etkenler erken çocukluk döneminde aşırı ya da yetersiz tedavi epizodlarına yol açabilir. Garcia Morales ve arkadaşları 49 KH'li çocukta ilk üç yıldaki normal, az ve aşırı tedavi epizodlarını TSH düzeylerine göre değerlendirmiş ve bilgisayarlı sürdürülen dikkat testi kullanmıştır. Aşırı tedavi epizodu sayısının artması okul çağında daha kötü dikkat performansı ile ilişkili bulunmuştur (García Morales et al., 2020). Bu sonuç, tedavide yalnızca hipotiroidinin değil, aşırı tedavi dönemlerinin de önlenmesinin dikkat işlevleri açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tiroid agenezili çocuklarda yürütücü işlev etkilenmesi, başlangıçtaki ağır hormon yetersizliği ile birlikte erken ve uzun dönem hormonal dengenin stabil sağlanmasındaki güçlüklerin ortak sonucu olabilir (5,10,48).

KH'de dikkat ve yürütücü işlev etkilenmesinin DEHB'deki klasik dürtüsellik profiliyle birebir aynı olmadığı ayrıca vurgulanmalıdır. Rovet ve Hepworth, DEHB, KH ve sağlıklı kontrol gruplarını iki farklı sürekli performans testi paradigması ile karşılaştırmış; DEHB grubunda hata örüntüsünün daha çok impulsif yanıt verme/inhibisyon güçlüğünü, KH grubunda ise devam eden uyaran bilgisini akılda tutma ya da kısa süreli bellek izi zayıflığını düşündürdüğünü bildirmiştir (48). Bu sonuç, çalışmamız açısından önemlidir; çünkü tiroid agenezili grupta dikkat ve DEHB belirtileri daha sık görülse de, yürütücü işlev etkilenmesini yalnızca DEHB'ye indirgemek uygun değildir. Nitekim çalışmamızda YİYDDE'deki etkilenme dikkat

alanını aşarak duygusal kontrol, davranışsal düzenleme, çalışma belleği ve üstbilişsel organizasyon, planlama ve izleme alanlarına yayılmıştır.

YİYDDE alt ölçekleri açısından değerlendirildiğinde, bastırma uygunsuz tepkiyi durdurabilme ve dürtüyü kontrol edebilme becerisini; set değiştirme bilişsel esnekliği; duygusal kontrol duygusal tepkileri uygun düzenleyebilmeyi ifade eder. Başlatma bir işe kendiliğinden başlayabilmeyi; çalışma belleği bilgiyi zihinde tutup aynı anda işlemleyebilmeyi; planlama/organize etme hedefe yönelik adımları sıralama ve zamanı düzenlemeyi; izleme ise kendi davranışını, performansını ve hatalarını fark edebilmeyi yansıtır. Performans temelli testlerde bu alanların bazıları dolaylı olarak karşılık bulur. Bastırma/ketleme becerisi Stroop testindeki hata sayıları ya da sürekli performans testlerindeki yanlış alarm hatalarıyla; çalışma belleği WISC-R sayı dizisi ve aritmetik alt testleriyle; set değiştirme becerisi Wisconsin Kart Eşleme Testi veya İz Sürme Testi-B ile; izleme becerisi ise Stroop düzeltme sayısı ve hata farkındalığıyla ilişkilendirilebilir. Ancak bu göstergeler günlük yaşamdaki yürütücü işlev alanlarının birebir karşılığı değil, ilgili bilişsel süreçleri destekleyen dolaylı ölçümlerdir. Buna karşılık duygusal kontrol, başlatma ve düzenli olma gibi alanların klasik performans temelli testlerde birebir karşılığı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda bu alanlarda da anlamlı farklılık saptanması, tiroid agenezili çocuklarda yürütücü işlev etkilenmesinin yalnızca test ortamındaki dikkat, inhibisyon veya işlemleme hızı performansından ibaret olmadığını; günlük yaşamda göreve başlama, duygusal düzenleme ve organizasyon becerilerini de kapsadığını göstermesi açısından önemlidir.

WISC-R puanları ile YİYDDE arasındaki ilişkiler, tiroid agenezili grupta bilişsel performans ile günlük yaşam yürütücü işlevlerinin birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha düşük total, sözel ve performans IQ puanlarının özellikle set değiştirme, planlama/organize etme, izleme, üstbiliş indeksi, global yönetici puanı ve toplam YİYDDE puanı ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunması, bilişsel performans azaldıkça günlük yaşamda bildirilen yürütücü işlev güçlüklerinin arttığını göstermektedir. Bu ilişkilerin özellikle set değiştirme, planlama/organize etme ve izleme gibi üstbilişsel düzenleme alanlarında belirginleşmesi, bilişsel performans ile günlük yaşam yürütücü işlevleri arasındaki bağlantının daha çok organizasyon, esneklik ve kendini izleme becerileri üzerinden ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık bastırma, başlatma, çalışma belleği ve düzenli olma

alt ölçekleri ile IQ puanları arasında anlamlı ilişki saptanmaması; davranışsal düzenleme indeksinin ise yalnızca sözel IQ ile ilişkili bulunması, YİYDDE'deki yürütücü işlev güçlüklerinin yalnızca genel bilişsel kapasite düşüklüğüyle açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında anne eğitimi ve gelir düzeyi gibi sosyodemografik değişkenler açısından farklılıklar bulunması nedeniyle, yürütücü işlev bulgularımızın çevresel etkenlerle açıklanıp açıklanamayacağı da değerlendirilmiştir. Bu nedenle anne eğitimi ve gelir düzeyinin olası etkisi iki yönlü ANOVA ile değerlendirilmiştir. Analizlerde YİYDDE toplam puanı üzerinde hasta grubunun anlamlı etkisi devam ederken, anne eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin anlamlı ana etkisi saptanmamış; ayrıca bu değişkenler ile hasta grubu arasında anlamlı etkileşim bulunmamıştır. Bu bulgu, tiroid agenezili olgularda gözlenen yürütücü işlev güçlüğünün yalnızca bu sosyodemografik farklılıklarla açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve ölçeğimizin ebeveyn bildirimine dayanması nedeniyle bu sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır.

Agenezi ya da ağır KH özelinde yürütücü işlevleri doğrudan Stroop-TBAG veya YİYDDE/BRIEF benzeri ölçümlerle inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bununla birlikte, agenezi/ağır KH grubunda yürütücü işlevlerle ilişkili bilişsel bileşenlerin daha fazla etkilenebileceğini düşündüren bulgular vardır. Agenezi grubunda dikkat, aritmetik, işlemleme hızı ve görsel-uzamsal organizasyonla ilişkili alt alanlarda daha düşük performans bildirilen çalışmalar mevcuttur (35). Bu bulgular doğrudan yürütücü işlev testi sonuçları olmamakla birlikte tiroid agenezisinde yürütücü işlev alanlarının daha kırılgan olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların büyük çoğunluğunun etiyolojik alt grupları ayırmadan genel KH örneklemleri üzerinde yürütüldüğü dikkate alınmalıdır. Bu nedenle literatürde bildirilen dikkat, işlemleme hızı ve yürütücü işlev bulguları çalışmamız için karşılaştırmalı bir çerçeve sunsa da, doğrudan tiroid agenezisi grubuna genellenemez.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen yürütücü işlev bulguları, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel etkilenmenin yalnızca total IQ düzeyiyle sınırlı olmadığını; dikkat kontrolü, işlemleme hızı, çalışma belleği, bilişsel esneklik ve günlük yaşam yürütücü işlevleri gibi alanları da kapsayabileceğini göstermektedir.

Stroop-TBAG'deki süre uzaması, performans temelli yavaşlama ve işlemleme hızı/dikkat kontrolü kırılganlığını; YİYDDE'deki yaygın yükseklik ise bu güçlüklerin günlük yaşama yansıyan daha geniş bir yürütücü işlev profili oluşturduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık Stroop hata ve düzeltme bulgularının büyük ölçüde benzer olması, hasta grubundaki etkilenmenin impulsivite veya belirgin yanıt ketleme hatasından çok hız, dikkat kontrolü ve günlük yaşam organizasyonu alanlarında belirginleştiğini düşündürmektedir. Bu nedenle tiroid agenezisi gibi ağır KH alt tiplerinde uzun dönem izlemde yalnızca hormonal kontrolün değil, nöropsikolojik işlevlerin ve okul işlevselliğinin de düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu yaklaşım, KH'li çocuklarda motor, zekâ, bellek, dil ve öğrenme alanlarında periyodik nörogelişimsel izlemi öneren güncel yaklaşımlarla da uyumludur (1,83).

5.5. TİROİD AGENEZİLİ HASTALARDA PSİKİYATRİK BELİRTİLER VE EŞLİK EDEN TANILAR

Konjenital hipotiroidide psikopatolojinin etiyopatogenezi çok etmenlidir. Tiroid hormonları erken dönemde merkezi sinir sistemi gelişiminin temelinde rol aldığından, bu dönemdeki hormon yetersizliği dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve duygusal düzenleme ile ilişkili nöral ağlarda kalıcı kırılganlık oluşturabilmektedir. Bu nedenle erken tedavi edilen olgularda dahi dikkat sorunları, hafif davranışsal güçlükler ve akademik işlevsellikte azalma görülebilmektedir. Bununla birlikte klinik görünüm yalnızca hormon eksikliğinin doğrudan etkisiyle açıklanamaz; hastalığın başlangıçtaki şiddeti, etiyoloji, tedaviye başlanma zamanı, tedavi sürecindeki hormonal dalgalanmalar ve aile-çevresel etkenler de belirleyicidir.

Çalışmamızda sağlıklı kontroller ÇDŞG-ŞY görüşmesi yapılarak şimdiki durumunda psikiyatrik tanıyı karşılamayanlar çalışmaya alınmıştır. Tiroid agenezi grubuna bakıldığında %62,2'sinde en az bir psikiyatrik tanı saptanmıştır.

5.5.1 DEHB ve Dikkat Belirtileri

Tiroid hormonu eksikliği, gelişmekte olan beyinde yalnızca nöronal göç ve kortikal organizasyonu değil, hemisferler arası bağlantılar açısından önemli olan korpus kallozumu da etkileyebilmektedir (93). Benzer şekilde, otizm spektrum bozukluğu ve DEHB'de de korpus kallozum ve ilişkili beyaz cevher yollarında yapısal anormallikler bildirilmiştir (94). Bu bulgular, konjenital hipotiroidide saptanan dikkat

sorunlarının altında, erken dönemde ortaya çıkan bağlantısallık bozulmalarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim erken tedaviye rağmen konjenital hipotiroidili ergenlerde dikkat sorunlarının sürebildiği ve bir çalışmada biyokimyasal olarak ağır KH grubunda beyaz cevher mikroyapısal değişikliklerinin görülebildiği gösterilmiştir (9,76).

Çalışmamızda tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde dikkat alanına ilişkin bozulmanın hem klinik görüşme hem de ölçek ve performans testleriyle tutarlı biçimde ortaya çıktığı görülmüştür. Olgu ve/veya ebeveyn tarafından bildirilen güncel yakınmalar içinde dikkat dağınıklığı en sık yakınma olarak öne çıkmış (%43,2), yapılandırılmış klinik görüşmede de en sık saptanan psikiyatrik tanı DEHB olmuştur (%27). Ayrıca ÇDDÖ dikkat sorunları puanı, YDB-TDÖ'de dikkat eksikliği ve hiperaktivite/impulsivite semptom sayıları, Barkley Çocuk Dikkat Anketi yavaşlık ve toplam puanları birlikte ele alındığında, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde dikkat alanındaki etkilenmenin klinik düzeyde de önemli olduğu görülmektedir. Bu bulgular, önceki bölümde tartışılan yürütücü işlev sonuçlarıyla da uyumludur; ancak yürütücü işlev testlerinde görülen dikkat kontrolü ve işlemleme hızı güçlükleri ile klinik DEHB tanısının birebir aynı kavramlar olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle çalışmamızda dikkat sorunları hem nöropsikolojik performans hem de klinik belirti düzeyi açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tiroid agenezili grupta dikkat alanındaki etkilenmenin hiperaktivite/dürtüsellikten daha belirgin olduğu görülmektedir. En sık bildirilen yakınma dikkat dağınıklığı iken, aşırı hareketlilik daha düşük oranda bildirilmiştir. YDB-TDÖ'de dikkat eksikliği semptomlarının ve Barkley ölçeğinde özellikle yavaşlık alt boyutunun belirgin olması, tiroid agenezili grupta dikkatsizlik, bilişsel tempo ve dikkat kontrolü alanlarının daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Bu örüntü, DEHB belirtilerinin yalnızca hiperaktivite veya dürtüsellik üzerinden değil, özellikle dikkati sürdürme, göreve yerleşme, zihinsel tempo ve işlemleme hızı üzerinden de belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

KH literatüründe dikkat ve davranış sorunlarını değerlendiren çalışmalar, erken tedaviye rağmen bazı çocuklarda dikkat ve davranışsal düzenleme alanlarında kalıcı güçlüklerin sürebileceğini göstermektedir. Kooistra ve arkadaşlarının çalışmasında, erken tedavi edilmiş 63 KH'li çocuk ile 34 sağlıklı kontrol ebeveyn ve öğretmen

bildirimleriyle karşılaştırılmıştır. Özellikle tiroid agenezili çocuklarda içe dönüklük ve motor sakarlığın sosyal negativite ve dikkatsizlikten daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu ilk bakışta bizim bulgularımızla çelişiyor gibi görünse de, yazarlar bunun dikkat sorunlarını dışlamadığını, ebeveyn ve öğretmenlerin motor sorunları daha kolay fark ediyor olabileceğini ve dikkatsizliğin içe dönük görünüm içinde daha az seçilebileceğini de vurgulamıştır (95). Ayrıca Kooistra ve arkadaşlarının örneklemi daha küçük yaş grubundan oluşmaktadır; bu nedenle motor sakarlığın daha görünür, dikkat dağınıklığı ve bilişsel yavaşlık gibi belirtilerin ise daha ileri yaşlarda daha belirgin hale gelmesi iki çalışma arası farklılığı kısmen açıklayabilir.

Simons ve arkadaşlarının çalışması da okul çağı KH olgularında dikkat ve davranış sorunlarının akademik ve motor sonuçlarla birlikte değerlendirildiği önemli çalışmalardan biridir. Bu çalışmada yenidoğan taramasıyla tanı alan 59 KH'li çocuk 59 sınıf kontrolüyle karşılaştırılmıştır. KH olguları başlangıç T4 düzeyine göre ağır grup ve daha hafif grup olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada ağır KH grubunda matematik ve motor becerilerde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Davranışsal açıdan ise hem ebeveyn hem öğretmen formlarında özellikle aktivite düzenleme, huzursuzluk, göreve yerleşmede güçlük ve dikkatle ilişkili sorunların daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, davranış sorunlarının özellikle dikkat güçlükleri ve aktivite düzenleme alanında öne çıktığını, bu sorunların daha hafif KH olgularında da görülebileceğini belirtmiştir (77).

Tinelli ve arkadaşlarının çalışmasında 18 KH'li ergen DICA-R (Çocuklar ve Ergenler İçin Gözden Geçirilmiş Tanısal Görüşme) ile değerlendirilmiş ve %11 oranında dikkat eksikliği ile giden davranış bozukluğu saptanmıştır (15). Bu oran bizim çalışmamızdaki orandan belirgin olarak düşüktür. Ancak bu farklılık çalışmanın yalnızca ergen alt grubunda yapılmış olması, örneklemin küçük olması, eski tanısal sınıflama ve genel KH grubunun incelenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada ÇDDÖ uygulanmış KH'li ergenlerde dikkat sorunları, içe çekilme, anksiyete/depresyon, düşünce sorunları ve agresif davranış alanlarında daha yüksek puanlar saptanmıştır (15). Bu bulgular açısından çalışmamızla uyumludur.

Yakın tarihli çalışmalar da KH ile DEHB arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Leite-Almeida ve arkadaşlarının Portekiz kohortunda 46 kalıcı primer KH olgusu

değerlendirilmiş ve DSM-5'e göre DEHB oranı %26 olarak bildirilmiştir. Ageneziye ait ayrı sayı verilmemekle birlikte, olguların büyük bölümünün disgenezi grubunda olduğu belirtilmiştir (54). Bu oran, bizim tiroid agenezili grubumuzda saptanan %27'lik DEHB oranına oldukça yakındır.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon temelli kohort çalışmasında 12 yaş altındaki 1260 konjenital hipotiroidili çocuk ile yaş, cinsiyet ve yerleşim yerine göre eşleştirilmiş 12.600 kontrol karşılaştırılmıştır. Başlangıçta nörogelişimsel bozukluk tanısı olmayan çocuklar izlenmiş ve izlemde OSB ve DEHB tanıları değerlendirilmiştir. KH'li çocuklarda DEHB insidansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve KH'nin DEHB riskini yaklaşık iki kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada OSB riski de kontrol grubuna göre yaklaşık dört kat yüksek bulunmuştur (53). Bu bulgu, KH'nin yalnızca bilişsel ya da akademik etkilenmeyle değil, daha geniş nörogelişimsel tanılarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

KH'de dikkat sorunlarının DEHB ile ilişkisi değerlendirilirken, dikkat sorunlarının her zaman klasik DEHB profiliyle aynı olmayabileceği de vurgulanmalıdır. Kooistra ve arkadaşlarının 2004 tarihli çalışmasında erken tedavi edilmiş KH'li çocuklar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; KH grubunda görev performansının daha yavaş ve daha değişken olduğu, buna karşın zayıf dürtü kontrolünü düşündüren hatalı yanıtların belirgin biçimde artmadığı bildirilmiştir (92). Bu bulgu, KH'de dikkat sorunlarının her zaman impulsivite ya da belirgin yanıt ketleme hatası şeklinde ortaya çıkmayabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde Rovet ve Hepworth, DEHB, KH ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırmış; bu üç grubu birden fazla sürekli performans testiyle değerlendirmiştir. DEHB grubundaki hata örüntüsünün daha çok impulsif yanıt verme ve yanıt inhibisyonu güçlüğünü, KH grubundaki örüntünün ise daha çok dikkatsizlik, uyaran bilgisini sürdürme güçlüğü ve kısa süreli bellek zayıflığını düşündürdüğünü bildirmiştir (48). Bu bulgular, tiroid agenezili çocuklarda klinik olarak DEHB tanısı saptansa bile, altta yatan bilişsel örüntünün klasik hiperaktif/impulsif DEHB profilinden kısmen farklı olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda da Stroop-TBAG'de hata sayılarından çok süre parametrelerinin etkilenmiş olması, dikkat güçlüğünün impulsif/hatalı yanıt verme biçiminden çok dikkat kontrolü, bilişsel tempo ve işlemleme hızı üzerinden belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

Rovet ve Alvarez çalışmasında tiroid hormon düzeyleri ile dikkat performansı arasındaki ilişkiyi incelemiş; yüksek T4 ve yüksek TSH düzeyleri olan çocukların bilişsel dikkat indeksinde daha fazla dağılabilirlik gösterdiğini, ancak ebeveyn bildiriminde daha az hiperaktif olarak değerlendirildiğini bildirmiştir (8). Bu bulgu, KH'de dikkat etkilenmesinin her zaman klasik hiperaktivite/dürtüsellik görünümüyle ortaya çıkmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda da dikkat alanındaki etkilenmenin Turgay ve WISC-R bulgularıyla desteklenmesine karşın, Stroop testinde hata sayılarından çok süre parametrelerinin etkilenmiş olması, tiroid agenezili çocuklarda dikkat güçlüğünün yalnızca impulsif/hatalı yanıt verme biçiminden çok, dikkat kontrolü ve bilişsel tempo üzerinden belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte bu örüntü literatürde bütünüyle tutarlı değildir. Alvarez ve arkadaşlarının inhibitör kontrol alanındaki kalıcı güçlüğe işaret eden bulguları ile Yang ve arkadaşlarının dikkat sorunlarına eşlik eden kendini ketleme/inhibitör kontrol bozulmasını bildiren sonuçları, KH'deki etkilenmenin yalnızca dikkatle sınırlı olmadığını düşündürmektedir (10,96). Bu nedenle çalışmamızdaki dikkat baskın örüntü, hiperaktivite/dürtüselliğin tamamen korunmuş olduğu şeklinde değil, dikkat alanının göreli olarak daha belirgin etkilenmiş olabileceği biçiminde temkinli yorumlanmalıdır.

Tedavi sürecindeki hormonal dalgalanmalar da dikkat ve davranışsal belirtiler açısından önemli olabilir. Bongers-Schokking ve arkadaşlarının çalışmasında 55 kalıcı KH olgusu doğumdan 11 yaşa kadar prospektif olarak izlenmiş; çocuklar 6 ve 11 yaşlarında ÇDDÖ ve Öğretmen Rapor Formu ile değerlendirilmiştir. Erken aşırı tedavinin DEHB benzeri davranış sorunlarıyla, ağır KH'de erken yetersiz tedavinin ise otizm benzeri belirti kümeleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (55). Bu çalışma, KH'de dikkat ve davranış sorunlarının yalnızca başlangıç hastalık şiddetiyle değil, erken tedavi dönemindeki hormonal dengeyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Simoneau-Roy ve arkadaşlarının çalışmasında erken ve yüksek doz levotiroksin ile tedavi edilen 18 KH'li çocuk, 40 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Bilişsel değerlendirmede McCarthy ölçeği, davranışsal değerlendirmede ise sosyal davranış değerlendirme anketi kullanılmıştır. Çalışmada ağır ve orta KH gruplarının total IQ puanları kontrollerden anlamlı farklı bulunmamış ve davranış skorları normal

aralıkta saptanmıştır. Ancak izlemde TSH yüksekliği anksiyete ve dikkatsizlikle ilişkili saptanmıştır (97). Bu bulgular, erken ve iyi izlenen bazı KH kohortlarında genel davranışsal sonuçların normal olabileceğini, ancak hormonal dalgalanmaların dikkat ve duygusal belirtilerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde saptanan dikkat sorunları ve DEHB belirtileri, KH literatüründe bildirilen dikkat, aktivite düzenleme, işlemleme hızı ve davranışsal düzenleme güçlükleriyle uyumludur. Bununla birlikte literatürdeki çalışmaların çoğu genel KH örneklemlerinden oluşmakta, tiroid agenezisi veya ağır KH alt grubu ayrı olarak sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmektedir. Bu nedenle çalışmamız, yalnızca tiroid agenezili olgularda klinik DEHB/dikkat belirtilerini değerlendirmesi açısından özgün bir katkı sunmaktadır. Bulgularımız, tiroid agenezisi gibi ağır KH alt tiplerinde dikkat sorunlarının klinik tanı düzeyine ulaşabileceğini; ancak bu örüntünün her zaman klasik hiperaktif/impulsif DEHB profilinden ziyade dikkatsizlik, bilişsel tempo, işlemleme hızı ve dikkat kontrolü alanlarında belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

5.5.2 Anksiyete ve Depresif Belirtiler

Çalışmamızda tiroid agenezili olgularda dikkat belirtilerinden sonra en sık saptanan psikiyatrik tanı kümesi anksiyete bozuklukları olmuştur. Tiroid agenezili 37 olgunun 7'sinde (%18,9) anksiyete bozukluğu, 3'ünde (%8,1) depresif bozukluk saptanmıştır. ÇDDÖ bulguları da klinik görüşme ile elde edilen bu sonuçları desteklemektedir. Tiroid agenezili grup, sağlıklı kontrollere göre anksiyete/depresyon, sosyal içe çekilme, sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, toplam sorun, içe yönelim ve dışa yönelim puanlarında anlamlı düzeyde daha yüksek puanlar almıştır. Somatik yakınmalar puanı hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Etki büyüklükleri incelendiğinde anksiyete/depresyon ve dikkat sorunları orta düzeyde; toplam sorun ve içe yönelim puanları ise daha belirgin düzeyde etkilenmiştir. Bu bulgular, çalışmamızda anksiyete belirtilerinin yalnızca tanı düzeyinde değil, ebeveyn bildirimiyle ölçülen boyutsal belirti düzeyinde de öne çıktığını göstermektedir.

Literatürde tanı düzeyinde psikopatolojiyi inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmadan biri olan Tinelli ve arkadaşlarının çalışmasında erken tedavi edilmiş 30 KH

olgusunu (12 çocuk, 18 ergen) yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırmıştır; tüm örneklemde ebeveyn bildirimli ÇDDÖ, yalnız ergen KH grubunda ise yapılandırılmış değerlendirme için DICA-R kullanmıştır. ÇDDÖ'de çocuk grubunda yalnız kural bozucu davranış puanı yüksek bulunurken, ergen grubunda içe çekilme, anksiyete/depresyon, düşünce sorunları, dikkat sorunları ve agresif davranış puanları daha yüksek saptanmış; DICA-R'de ise ergenlerin %44'ünde anksiyete belirtileri, %16'sında duygudurum bozukluğu/depresyon, %11'inde dikkat eksikliği sorunları bildirilmiştir (15). Bu sonuçlar, çalışmamızda anksiyete bozukluklarının depresif bozukluklardan daha sık saptanmış olmasıyla genel olarak uyumludur. Bununla birlikte Tinelli ve arkadaşlarının bildirdiği oranların bizim çalışmamızdan daha yüksek olması, örneklemlerinin ergen ağırlıklı olmasıyla ilişkili olabilir.

Bisacchi ve arkadaşlarının çalışmasında, 84 KH'li çocuk ve ergen, yaş uyumlu sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Olgular yaş gruplarına ayrılmış; ebeveynler ÇDDÖ, 11 yaş üzerindeki çocuk ve ergenler ise Gençlik Özbildirim Raporu (YSR) ile değerlendirilmiştir. Ebeveyn bildirimlerine göre 2–5, 11–13 ve 14–18 yaş gruplarında toplam sorun, içe yönelim ve dışa yönelim puanları açısından KH ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmazken; 6–10 yaş grubunda KH'li çocuklarda toplam sorun, içe yönelim ve dışa yönelim puanları kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı yaş grubunda dikkat sorunları, duygulanım sorunları, karşıt olma ve davranım sorunları gibi bazı alt ölçeklerde de artış bildirilmiştir. Ergenlerin öz bildirimlerinde ise KH ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca 14–18 yaş grubunda ağır KH'li ergenlerin, orta/hafif KH olgularına göre içe yönelim, anksiyete/depresyon, afektif problemler ve anksiyete problemleri alanlarında daha yüksek puanlar aldığı bildirilmiştir (16). Bu bulgular, KH'de duygusal ve davranışsal belirtilerin özellikle okul çağında ebeveyn bildirimiyle belirginleşebileceğini; ağır KH alt grubunda ise ergenlik döneminde içe yönelim ve anksiyete/depresyon belirtilerinin daha fazla görülebileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmanın kesitsel tasarımı ve yaş alt gruplarının küçük olması nedeniyle bu sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır.

Öte yandan literatürde tüm çalışmalar aynı yönde değildir. Nekouei ve arkadaşları, okul çağındaki KH'li çocuklarda anksiyete ve depresyonu özbildirime dayalı ölçeklerle, Çocuk Depresyon Envanteri (CDI) ve Çocuklar için Çok Boyutlu

Kaygı Ölçeği (MASC) kullanarak değerlendirmiştir. Çalışmada hem kalıcı KH–kontrol hem de geçici KH–kontrol karşılaştırmalarında anksiyete ve depresyon puanları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında, KH grubunda hastalık şiddeti ile anksiyete ve depresyon puanları arasında da ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (98). Bu çalışmada olgular yenidoğan TSH düzeyine göre hafif, orta ve ağır gruplara ayrılmış olsa da, alt gruplardaki hasta sayılarının açık verilmemesi ve psikopatolojinin yapılandırılmış klinik görüşme yerine özbildirim ölçekleriyle değerlendirilmesi, bizim örneklemimizdeki kalıcı ve ağır KH alt tipi olan tiroid agenezisi grubuyla doğrudan karşılaştırmayı sınırlamaktadır.

Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, KH'de anksiyete ve depresif belirtilere ilişkin literatürün dikkat ve bilişsel işlev alanları kadar tutarlı olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda tiroid agenezili çocuklarda tanı düzeyinde anksiyete ve depresif bozukluk saptanmış olması, bu ağır KH alt grubunda duygusal belirtilerin klinik açıdan dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte bu bulgular yalnızca tiroid agenezisinin doğrudan biyolojik etkisi olarak yorumlanmamalıdır. Bilişsel etkilenme, dikkat sorunları, okul güçlükleri, kronik hastalık izlemi, aile kaygısı ve sosyoekonomik etkenler de duygusal belirti düzeyine katkıda bulunabilir. Ulaşabildiğimiz literatürde tiroid agenezisi özelinde anksiyete ve depresif bozuklukları doğrudan değerlendiren çalışma bulunmaması nedeniyle, bulgularımızın daha geniş ve etiyolojik alt grupları ayıran KH örneklemleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

5.5.3 Özgül Öğrenme Bozukluğu ve Öğrenme Sorunları

Çalışmamızda özgül öğrenme bozukluğu tanısı yalnızca 1 olguda (%2,7) saptanmıştır. Bununla birlikte akademik işlevselliğe ilişkin diğer veriler, öğrenme alanında daha geniş bir kırılganlık olduğunu göstermektedir. Tiroid agenezili grupta okuma-yazmayı gecikmiş öğrenme sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmüş, okul başarısı ebeveyn bildirimine göre daha düşük bulunmuş ve sınıf tekrarı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar, ÖÖB tanısı düşük oranda saptansa bile, tiroid agenezili grupta akademik işlevselliğin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Konjenital hipotiroidi (KH) literatüründe öğrenme alanı çoğu zaman yalnızca özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) tanısı üzerinden değil, okul başarısı ve akademik

işlevsellik üzerinden değerlendirilmiştir. KH'de nörogelişimsel sonuçları özetleyen bir derlemede, okul ve öğrenme alanındaki bulguların çalışmalar arasında tamamen tutarlı olmadığı; ancak dikkat sorunları, davranışsal düzenleme güçlükleri, özgül akademik alanlardaki zorluklar ve tedaviye ilişkin değişkenlerin okul işlevselliğini etkileyebileceği vurgulanmıştır (78).

Leite-Almeida ve arkadaşları, KH örnekleminde nörogelişimsel bozuklukları incelemiş ve öğrenme bozukluğu oranı %19,6 olarak bildirmiştir (54). Çalışmamızda ÖÖB tanısının düşük olmasına rağmen sınıf tekrarı, düşük okul başarısı ve okuma-yazmayı öğrenmede gecikme saptanması, öğrenme alanındaki etkilenmenin işlevsel düzeyde var olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ÖÖB tanısının düşük bulunmuş olması, standartlaştırılmış akademik başarı testleriyle ayrıntılı psiko-eğitsel değerlendirme yapılmamış olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı oluşu ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bahsedilen çalışmada ageneziye özgü ayrı sonuçlar verilmediğinden bizim çalışmamıza genellenemez.

Bargagna ve arkadaşları, 5–10 yaş arası 19 KH olgusunun değerlendirdiği çalışmada, çocukların 4'ünde (%21) yaygın öğrenme bozukluğu saptanmıştır. Öğrenme güçlükleri özellikle okul öncesi dönemde sembol kopyalama, geometrik kopyalama, cümle tekrarı, dikte yazma ve spontan yazma alanlarında; ilkokul döneminde ise ortografik hata tanıma alanında belirginleşmiştir. Aynı çalışmada öğrenme sorunları sınırda düşük IQ, zayıf dil performansı ve düşük sosyokültürel düzey ile ilişkili bulunmuş; yenidoğan T4 düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (57). Bu çalışmada tedavinin 30 ±10. günde başlanması, örneklem küçüklüğü ve KH grubunun etiyolojik açıdan heterojen olması, çalışmamızla doğrudan karşılaştırmayı sınırlamaktadır. Bu bulgular, KH'de akademik güçlüklerin yalnızca başlangıç hastalık şiddetiyle değil, dil gelişimi, bilişsel kapasite ve sosyokültürel çevreyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Rovet ve Ehrlich'in erken tedavi edilmiş KH'li çocuklarla yaptıkları çalışmada ise özellikle erken okul yıllarında öğrenme güçlüğü riskinde hafif artış saptanmış; okuduğunu anlama ve aritmetik alanlarında kontrollere göre daha düşük performans bildirilmiştir. Bu farkların ileri sınıf düzeylerinde kısmen azaldığı ancak karmaşık ders alanlarında daha zayıf performans görülebildiği belirtilmiştir (56). Bu bulgular KH'de akademik güçlüklerin her zaman ağır ve kalıcı bir öğrenme bozukluğu şeklinde değil,

yaşa ve akademik beklentilere göre değişen daha hafif fakat işlevsel açıdan önemli zorluklar şeklinde görülebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ÖÖB tanısının düşük bulunmasına rağmen sınıf tekrarı, düşük okul başarısı ve okuma-yazmayı öğrenmede gecikme saptanması birkaç nedenle açıklanabilir. İlk olarak, çalışmamızda akademik becerileri ayrıntılı ölçen standart okuma, yazma ve matematik başarı testleri uygulanmamıştır; bu nedenle bazı öğrenme güçlükleri tanı düzeyinde yakalanmamış olabilir. İkinci olarak, tiroid agenezili çocuklarda akademik sorunlar klasik ÖÖB'den çok genel bilişsel kapasite, dikkat, işlemleme hızı, dil gelişimi ve yürütücü işlev güçlüklerinin birleşik etkisiyle ortaya çıkıyor olabilir. Üçüncü olarak, anne-baba eğitim düzeyi ve gelir düzeyi gibi çevresel değişkenler de akademik işlevsellik üzerinde etkili olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde ÖÖB tanısı düşük oranda saptanmış olsa da, akademik işlevsellikte belirgin güçlükler görülmüştür. Bu nedenle tiroid agenezili olgularda yalnızca tanı düzeyindeki öğrenme bozuklukları değil, okuma-yazmayı öğrenme zamanı, sınıf tekrarı, okul başarısı, dikkat, dil becerileri ve yürütücü işlevler de düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ağır KH ve özellikle agenezi alt gruplarında daha olumsuz nörogelişimsel sonuçlar bildirildiğinden (41,87), tiroid agenezisi akademik kırılganlık açısından riskli bir alt grup olabilir; ancak mevcut literatürde tiroid agenezisine özgü okul ve öğrenme sonuçları sınırlıdır.

5.5.4. Dil ve Konuşma Bozuklukları ile Sınırda Zihinsel İşlevsellik

Çalışmamızda tiroid agenezili olguların 4'ünde (%10,8) konuşma bozukluğu saptanmıştır. Bu tanı kümesi konuşma sesi bozukluğu ve akıcılık bozukluğunu içermektedir. Bu oran, erken tedaviye rağmen KH'li çocuklarda konuşma-dil alanında kalıcı güçlükler olabileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur; ancak literatürde bildirilen oranların yaş, hastalık şiddeti, etiyoloji ve değerlendirme yöntemine göre değiştiği görülmektedir.

Bargagna ve arkadaşlarının izlem çalışmasında erken tedavi edilmiş KH'li çocuklar 3, 5 ve 7 yaşlarında değerlendirilmiş; IQ değerleri genel olarak normal sınırlar içinde olsa da dil alanlarının riskli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada dil bozukluklarının 3 ve 5 yaşta çocukların yaklaşık yarısında, 7 yaşta ise daha düşük oranda devam ettiği; orta-ağır bozuklukların özellikle ağır yenidoğan hipotiroidisi

olanlarda görüldüğü belirtilmiştir (58). Bu bulgular, KH'de dil alanındaki etkilenmenin genel zekâ düzeyi normal olsa bile izlenmesi gereken ayrı bir nörogelişimsel alan olduğunu göstermektedir.

Dassie-Leite ve arkadaşları, erken tanı ve uygun tedaviye rağmen KH'li çocuklarda fonolojik edinimde gecikme bulunduğunu ve tiroid agenezisinin fonolojik sapma açısından daha yüksek riskle ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Benzer şekilde Kooistra ve arkadaşları da genel dil puanlarında her zaman belirgin fark saptanmasa bile, tiroid agenezisi olan çocukların oral sözel akıcılıkta diğer etiyolojilere sahip çocuklara ve kontrollere göre daha düşük performans gösterdiğini bildirmiştir (99). Bu nedenle bizim çalışmamızda konuşma bozukluğu oranının bazı serilere göre daha düşük bulunmuş olması; örneklemimizin yaş aralığının daha geniş olması, değerlendirmenin standart konuşma-dil testleriyle değil klinik görüşme ile yapılmış olması ve yalnızca daha belirgin bozukluğu olan olguların tanı almış olmasına bağlı olabilir. Buna karşın yalnızca tiroid agenezili olgulardan oluşan bir örneklemde bile %10,8 oranında konuşma/fonolojik bozukluk saptanmış olması, bu alt grubun dil-konuşma gelişimi açısından daha kırılgan olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 4 olguda (%10,8) sınırda zihinsel işlevsellik belirlenmiştir. Sınırda zihinsel işlevsellik, ÇDŞG-ŞY kapsamında bir psikiyatrik tanı olarak değil, klinik değerlendirme ve WISC-R bulguları doğrultusunda bilişsel değerlendirme kapsamında ele alınmıştır. KH literatüründe sınırda zihinsel işlevsellik tanısını doğrudan bildiren çalışma sayısı sınırlıdır; çalışmalar daha çok entelektüel yetersizlik oranı, IQ<85 ya da IQ 71–84 aralığı gibi bilişsel düzey göstergeleri üzerinden bilgi vermektedir. Bu konu bilişsel işlevler bölümünde ayrıntılı olarak tartışıldığından, burada yalnızca psikiyatrik eş tanı ve nörogelişimsel izlem bağlamında ele alınmıştır.

5.6. REGRESYON ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Konjenital hipotiroidide bilişsel sonuçları yordayan değişkenler çok etkenlidir. Literatürde hastalık şiddeti, tanı anındaki T4 düzeyi, tedaviye başlama zamanı, başlangıç levotiroksin dozu, tiroid hormonlarının normalleşme hızı, tedavi uyumu, etiyoloji ve sosyoekonomik/ailesel değişkenlerin bilişsel sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (45,78,100).

Bu değişkenler içinde ebeveyn eğitimi ve sosyoekonomik düzey özellikle son yıllardaki çalışmalarda önemli bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır. Pelaez ve arkadaşlarının geniş kohortunda tanı anı T4 düzeyi ve anne eğitim düzeyi total IQ ile anlamlı ilişkili bulunmuş, anne eğitimi bilişsel düzeyin en önemli belirleyicisi olarak bildirilmiştir (45). Benzer şekilde de Andrade ve arkadaşlarının çalışmasında da sosyoekonomik durum, bakım verenin eğitim düzeyi, tedaviye başlama yaşı ve başlangıç levotiroksin dozu gibi değişkenlerin WISC-IV indeksleri ve nöropsikolojik test performanslarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (100).

Literatür doğrultusunda çalışmamızda tiroid agenezili grup içinde WISC-R puanlarını yordayan değişkenleri değerlendirmek amacıyla hiyerarşik lineer regresyon analizleri yapılmıştır. Anne eğitim düzeyi, hem literatürde bilişsel sonuçlar için güçlü bir çevresel belirleyici olarak bildirilmesi hem de çalışmamızda sosyoekonomik/ailesel çevreyi temsil eden temel değişkenlerden biri olması nedeniyle modele ilk blokta alınmıştır. Tedaviye başlanma zamanı ise KH'de nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilen temel klinik değişkenlerden biri olduğu için ikinci blokta modele eklenmiştir. Buna karşılık tanı anı TSH ve serbest T4 gibi biyokimyasal parametreler regresyon modeline dahil edilmemiştir. Bunun temel nedeni, örneklemimizin tamamının tiroid agenezili olgulardan oluşması nedeniyle biyokimyasal değerlerin birbirine yakın olması, tanı anı parametrelerinin tüm olgularda eksiksiz bulunmaması ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle modele fazla sayıda değişken eklenmesinin istatistiksel gücü azaltma riskidir.

Analizlerde anne eğitim düzeyi Total IQ ve Sözel IQ puanları için anlamlı pozitif yordayıcı olarak saptanmıştır. Anne eğitim düzeyi Total IQ puanındaki varyansın %14,0'ünü, Sözel IQ puanındaki varyansın ise %15,6'sını açıklamış; anne eğitim düzeyi yüksek olan olgularda bu puanların daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşılık tedaviye başlanma zamanı modele eklendiğinde Total IQ ve Sözel IQ için anlamlı ek katkı sağlamamıştır. Performans IQ açısından ise anne eğitim düzeyi pozitif yönde bir ilişki göstermekle birlikte istatistiksel anlamlılık sınırında kalmış, tedaviye başlanma zamanı yine anlamlı yordayıcı olarak saptanmamıştır.

Bu bulgular, tiroid agenezili çocuklarda bilişsel performansın özellikle total ve sözel alanlarda çevresel/sosyokültürel değişkenlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Anne eğitim düzeyinin anlamlı yordayıcı olarak öne çıkması, sözel bilgi birikimi,

dilsel uyarım, akademik destek ve öğrenme ortamı gibi çevresel faktörlerin bilişsel sonuçlar üzerindeki önemini desteklemektedir. Buna karşılık tedaviye başlanma zamanının modellerde anlamlı yordayıcı olarak bulunmaması, tedavi zamanının önemsiz olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Çalışmamızdaki olguların tamamının tiroid agenezili, yani biyolojik olarak ağır ve görece homojen bir KH alt grubundan oluşması; tanı anı biyokimyasal verilerin tüm olgularda tam olmaması; tedaviye başlama zamanının sınırlı aralıkta dağılması ve uzun dönem bilişsel sonuçların yalnızca tedavi başlangıç günüyle değil, tedavi dozu, hormonal normalleşme hızı, izlemdeki hormonal dalgalanmalar, tedavi uyumu ve çevresel uyarandan etkilenmesi bu sonucu açıklayabilir.

Sonuç olarak regresyon bulgularımız, tiroid agenezili çocuklarda bilişsel etkilenmenin yalnızca hastalığın biyolojik ağırlığıyla açıklanamayacağını, özellikle anne eğitim düzeyi gibi çevresel değişkenlerin total ve sözel bilişsel performans üzerinde anlamlı katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle tiroid agenezili çocukların izleminde yalnızca erken tanı ve hormonal tedavi değil; ebeveynlerin bilgilendirilmesi, ev içi uyarım, okul desteği, tedavi uyumu ve gelişimsel izlemin güçlendirilmesi de bilişsel sonuçlar açısından önem taşımaktadır. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve tanı anı biyokimyasal parametrelerin regresyon modellerine kapsamlı biçimde dahil edilememesi nedeniyle, bu bulguların daha geniş örneklemlerde doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, 6–16 yaş aralığındaki tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel işlevler, yürütücü işlevler ve psikiyatrik belirtilerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bulgularımız doğrultusunda tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin yalnızca endokrinolojik açıdan değil, nörogelişimsel ve psikiyatrik açıdan da önemli bir risk taşıdığı görülmektedir. Tiroid agenezili grupta total, sözel ve performans zekâ puanlarının kontrol grubuna göre daha düşük bulunması; yürütücü işlevler, dikkat ve işlemleme hızı alanlarında daha fazla güçlük saptanması; psikiyatrik tanı oranının yüksek olması ve akademik işlevsellikte olumsuz göstergelerin daha sık görülmesi çalışmamızın temel bulgularını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda tiroid agenezili grupta dil gelişim basamaklarının daha geç gerçekleşmesi, okuma-yazmayı gecikmeli öğrenme, daha düşük okul başarısı ve sınıf tekrarı gibi akademik göstergelerin daha sık saptanması, bilişsel ve yürütücü işlev alanlarındaki etkilenmenin günlük yaşam ve okul işlevselliğine de yansıyabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bilişsel performans ile yürütücü işlev güçlükleri, dikkat belirtileri ve psikiyatrik belirtiler arasında anlamlı ilişkilerin bulunması, bu alanların birbirinden bağımsız değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Anne eğitim düzeyinin total IQ ve sözel IQ puanları için anlamlı bir yordayıcı olarak öne çıkması, tiroid agenezili çocuklarda nörogelişimsel sonuçların yalnızca biyolojik hastalık şiddetiyle değil, çevresel ve sosyoekonomik etmenlerle de ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın tedaviye başlanma zamanının regresyon modellerinde anlamlı katkı sağlamaması, tedavi zamanının önemsiz olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu bulgu, örneklemin yalnızca tiroid agenezili ağır ve etiyolojik olarak homojen bir gruptan oluşması, tedaviye başlanma zamanının sınırlı dağılım göstermesi ve uzun dönem bilişsel sonuçların tedavi uyumu, hormonal kontrol kalitesi, aile desteği ve sosyoekonomik değişkenler gibi çok sayıda etmenden etkilenmesi ile ilişkili olabilir.

Bulgularımız, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde ağır konjenital hipotiroidi öyküsünün bilişsel işlevler, yürütücü işlevler, dikkat, psikiyatrik belirtiler ve akademik işlevsellik gibi birçok alanla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda nörogelişimsel ve psikiyatrik değerlendirme, yalnızca tek bir belirti ya

da test sonucu üzerinden değil, çocuğun bilişsel kapasitesi, dikkat becerileri, duygusal-davranışsal belirtileri ve okul işlevselliği birlikte ele alınarak yapılmalıdır. Ancak çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle, saptanan ilişkilerden nedensel ya da yönsel sonuçlar çıkarılamamaktadır.

Bu bulgular doğrultusunda klinik uygulama ve gelecek çalışmalar için aşağıdaki öneriler yapılabilir:

1. Tiroid agenezili çocuk ve ergenler endokrinolojik izlemin yanında bilişsel, akademik ve psikiyatrik açıdan da değerlendirilmelidir.
2. Dil gelişimi, dikkat, yürütücü işlevler ve öğrenme güçlükleri okul öncesi dönemden itibaren izlenmelidir.
3. Akademik güçlük, dikkat sorunu veya davranışsal belirti saptanan olgular çocuk ve ergen ruh sağlığı açısından değerlendirilmelidir.
4. Ailelere tedavi uyumu, gelişimi destekleyici ev ortamı ve akademik destek konusunda psikoeğitim verilmelidir.
5. Gelecekte daha geniş örneklemli, uzunlamasına ve hormonal izlem değişkenlerini de içeren çalışmalar yapılmalıdır.

6.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bulguları bazı yöntemsel kısıtlılıklar çerçevesinde değerlendirilmelidir. Öncelikle çalışmamız olgu-kontrol niteliğinde ve kesitsel tasarımdadır. Bu nedenle ilişkilerin nedenselliği konusunda kesin çıkarım yapmak mümkün değildir. Bir diğer önemli kısıtlılık, kontrol grubunun toplum örnekleminden değil, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kliniğine başvuran ancak klinik değerlendirme sonucunda aktif psikopatoloji saptanmayan çocuk ve ergenlerden seçilmiş olmasıdır. Psikiyatrik tanı ölçütlerini karşılamasalar da, polikliniğe başvuru davranışı gösteren ailelerin çocuklarına ilişkin sorun bildirimleri toplum örnekleminden farklı olabilir. Bu durum özellikle ebeveyn bildirimine dayalı ölçeklerde, kontrol grubunda belirti düzeylerinin görece yüksek bildirilmesine ve gruplar arasındaki farkların olduğundan daha düşük görünmesine yol açmış olabilir. Buna karşılık tiroid agenezili olguların önemli bir kısmı çocuk endokrinoloji biriminden yönlendirilmiş ve çocuk psikiyatrisine özgül bir yakınma ya da başvuru talebi olmaksızın değerlendirilmiştir. Bu farklı başvuru yolları, bildirim yanlılığı açısından dikkate alınmalıdır.

Çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması ve tiroid agenezili gruptaki örneklem sayısının sınırlı olması bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Güç analizi ile belirlenen minimum örneklem büyüklüğüne ulaşılmış olsa da, tiroid agenezili grup içinde yapılan alt grup analizlerinde ve biyokimyasal verilere dayalı değerlendirmelerde olgu sayısı azalmıştır. Ayrıca hasta grubunun konjenital hipotiroidinin ağır bir alt grubu olan tiroid agenezili olgulardan oluşması, tanı anındaki biyokimyasal şiddet değişkenlerinin örneklem içinde ayırt edici çeşitliliğini sınırlamış olabilir. Tanı anındaki TSH ve serbest T4 düzeylerine ilişkin verilerin tüm olgularda mevcut olmaması, bu değişkenlerle bilişsel sonuçlar arasındaki ilişkilerin ayrıntılı değerlendirilmesini sınırlamıştır. Tiroid agenezili grupta örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle regresyon analizlerinde modele dahil edilebilecek değişken sayısı sınırlı tutulmuştur. Bu nedenle bilişsel performans üzerinde etkili olabilecek tüm sosyodemografik, klinik ve biyokimyasal değişkenler aynı model içinde değerlendirilememiştir.

Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzer olmakla birlikte, anne-baba eğitim düzeyi, gelir düzeyi, anne çalışma durumu ve bazı sosyodemografik değişkenler açısından farklılıklar bulunmuştur. Gelir düzeyi ve anne eğitim düzeyinin etkisi ek analizlerle değerlendirilmiş olsa da, sosyodemografik farklılıkların bilişsel performans ve psikiyatrik belirtiler üzerindeki olası etkileri tamamen dışlanamamaktadır.

Psikiyatrik belirtiler ve yürütücü işlevler büyük ölçüde ebeveyn bildirimine dayalı ölçeklerle değerlendirilmiştir. Öğretmen bildirimlerinin kullanılmamış olması, yürütücü işlevler ve okul işlevselliğine ilişkin değerlendirmeyi sınırlamıştır. Ayrıca psikiyatrik değerlendirmede mevcut psikopatolojilere odaklanılmış, semptom şiddeti ayrıca derecelendirilmemiştir. Akademik işlevsellik ebeveyn bildirimi ve klinik öykü üzerinden değerlendirilmiş, standart okuma, yazma ve matematik başarı testleri uygulanmamıştır. Bu nedenle ÖÖB ve akademik beceri alanlarına ilişkin bulgular sınırlı yorumlanmalıdır. Benzer şekilde ayrıntılı dil-konuşma ve fonolojik işlemleme testlerinin kullanılmamış olması, dil/konuşma alanındaki etkilenmenin ayrıntılı profilini ortaya koymayı sınırlamıştır.

Çalışmada bilişsel değerlendirme amacıyla WISC-R kullanılmıştır. WISC-R geçerli bir ölçüm aracı olmakla birlikte, WISC-IV veya WISC-V gibi güncel sürümlere kıyasla çalışma belleği ve işlemleme hızı gibi bazı bilişsel alanları daha sınırlı

değerlendirmektedir. Bu nedenle güncel Wechsler sürümlerinin kullanıldığı çalışmalar, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin bilişsel profilinin daha ayrıntılı incelenmesine katkı sağlayabilir. Son olarak, çalışmada çok sayıda alt ölçek karşılaştırması ve korelasyon analizi yapılmıştır. Bu nedenle özellikle alt ölçek düzeyindeki bulgular keşifsel nitelikte değerlendirilmelidir. Bulguların daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.2. GÜÇLÜ YANLAR

Çalışmamızın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. Bunlardan ilki, konjenital hipotiroidinin etiyolojik olarak heterojen yapısı içinde, en ağır formlardan biri olan tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin ayrı bir grup olarak değerlendirilmesidir. Literatür taramamız kapsamında bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel işlevler, yürütücü işlevler, dikkat sorunları ve psikiyatrik belirtileri birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Tiroid agenezisinin konjenital hipotiroidi içinde görece daha az görülen ve klinik/biyokimyasal açıdan ağır bir alt grup olması göz önüne alındığında, 37 tiroid agenezili olgunun doğrudan ana çalışma grubu olarak değerlendirilmiş olması çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Literatürde agenezili olgular çoğunlukla daha geniş konjenital hipotiroidi kohortları içinde alt grup olarak ele alınırken, çalışmamız bu grubu geniş bir nöropsikiyatrik değerlendirme bataryasıyla incelemiştir.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü, değerlendirmelerin yalnızca tek bir alanla sınırlı kalmamasıdır. Konjenital hipotiroidili çocuklarda bilişsel ya da davranışsal özellikleri inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, çalışmamızda incelediğimiz alanlara yönelik performansa dayalı testler, ebeveyn bildirimli ölçekler ve yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme birlikte kullanılmıştır. Literatür taramamızda, konjenital hipotiroidili çocuk ve ergenlerde psikiyatrik belirtiler, bilişsel işlevler, dikkat sorunları ve yürütücü işlevleri; performansa dayalı testler, ebeveyn bildirimli ölçekler ve yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile birlikte bu kapsamda değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Özellikle yürütücü işlevlerin YİYDDE ile değerlendirilmiş olması, bu hasta grubunda günlük yaşam işlevselliğine yansıyan yönetici işlev güçlüklerinin incelenmesine olanak sağlaması açısından çalışmanın özgün yönlerinden biridir.

Çalışmanın önemli güçlü yanlarından biri de psikiyatrik değerlendirmenin yalnızca ölçek puanlarına dayandırılmamış olmasıdır. Olguların psikopatoloji varlığı, klinik değerlendirme ve yarı yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların daha güvenilir biçimde saptanmasına katkı sağlamıştır.

Ayrıca çalışmada sağlıklı kontrol grubu kullanılmış ve gruplar yaş ile cinsiyet açısından benzer özellikler göstermiştir. Bu durum, karşılaştırmaların daha sağlıklı yapılmasını desteklemektedir. Gruplar arasında bazı sosyodemografik farklılıklar bulunmakla birlikte, gelir düzeyi ve anne eğitim düzeyinin temel bilişsel ve yürütücü işlev sonuçları üzerindeki etkisi ek analizlerle değerlendirilmiştir. Ek olarak, literatürde konjenital hipotiroidide bilişsel sonuçlarla ilişkisi sıkça tartışılan anne eğitim düzeyi ve tedaviye başlanma zamanı gibi değişkenlerin hiyerarşik regresyon analizi ile değerlendirilmiş olması, bilişsel performansla ilişkili olabilecek etkenlerin daha ayrıntılı incelenmesine olanak sağlamıştır.

Bunun yanında çalışmada yalnızca grup karşılaştırmalarıyla yetinilmemiş; bilişsel performansın yürütücü işlevler, dikkat belirtileri ve psikiyatrik belirtilerle ilişkisi de incelenmiştir. Böylece tiroid agenezili çocuk ve ergenlerin bilişsel, psikiyatrik ve işlevsel özelliklerine ilişkin daha bütünlüklü bir klinik tablo ortaya konabilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, tiroid agenezili çocuk ve ergenlerde bilişsel işlevler, yürütücü işlevler, dikkat sorunları ve psikiyatrik belirtileri birlikte ele alması; bunu performansa dayalı testler, ebeveyn bildirimli ölçekler ve klinik görüşme temelli psikiyatrik değerlendirme ile desteklemesi bakımından alana özgün katkı sunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 387–419. doi:10.1089/thy.2020.0333 PubMed PMID: 33272083.
2. Rastogi M V., LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010 Jun 10;5(1):17-. doi:10.1186/1750-1172-5-17 PubMed PMID: 20537182.
3. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. 2007. p. 249–59. doi:10.1038/ncpendmet0424 PubMed PMID: 17315033.
4. Grob F, Bedregal P, Viviani P, Torres C, Becerra C, Leyton B. Cognitive Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Impact of Socioeconomic Status – A Case-Control Study. Horm Res Paediatr. 2022 Aug 4;95(3):224–32. doi:10.1159/000522257 PubMed PMID: 35447623.
5. Campos MLP, Musso M, Keselman A, Gruñeiro L, Bergadá I, Chiesa A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. Arch Argent Pediatr. 2017 Feb 1;115(1):12–7. doi:10.5546/aap.2017.eng.12 PubMed PMID: 28097835.
6. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği uygulama kitapçığı Ankara Türk Psikologlar Derneği. online; 1995.
7. Kooistra L, Van Der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. Acta Paediatr. 1996;85(4):425–9. doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14054.x PubMed PMID: 8740299.
8. Rovet J, Alvarez M. Pergamon Thyroid Hormone and Attention in School-Age Children with Congenital Hypothyroidism. Child Psychol. Psychiat. 1996.
9. Rovet JF, Hepworth S. Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: A multicomponential analysis. 2001.
10. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of Overtreatment during the First Six Months in Children with Congenital Hypothyroidism and Their Relationships with Sustained Attention and Inhibitory Control at School Age. Horm Res Paediatr. 2010 Jul 2;74(2):114–20. doi:10.1159/000313370 PubMed PMID: 20395659.
11. Kılıç B, İlden Kockar A, Irak M, Şener Ş, Karakaş S. Stroop Testi TBAG Formunun 6-11 yas grubu cocuklarda standardizasyon calismasi. Cocuk Ve Genclik Ruh Sagligi Dergisi. 2002 Apr;9:86–99.
12. Batan SN, Öktem-Tanör Ö, Kalem E. Reliability and validity studies of Behavioral Rating Inventory Of Executive Function (BRIEF) in a Turkish normative sample. Elementary Education Online [Internet]. 2011 [cited 2026 Apr 1];10(3):894–904. Available from: https://ilkogretim-online.org/index.php/pub/article/view/1214
13. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior Rating Inventory of Executive Function. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 2000.

14. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal Ş, Ulusoy T, Yüceyurt Ulusoy İ, Alkan S. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. Turkish J Clin Psy [Internet]. 1999;2(2):75–88. Available from: https://dx.doi.org/
15. Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. Behavioural disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism. Funct Neurol. 2003;18(3):161–4. PubMed PMID: 14703898.
16. Bisacchi N, Bal MO, Nardi L, Bettocchi I, D'Addabbo G, Conti V, et al. Psychological and behavioural aspects in children and adolescents with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: Comparison between parents' and children's perceptions. Eur J Endocrinol. 2011 Feb 1;164(2):269–76. doi:10.1530/EJE-10-0761 PubMed PMID: 21098687.
17. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. Pediatr Rev. 2000;21(8):265–71. doi:10.1542/pir.21-8-265 PubMed PMID: 10922023.
18. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turk Psikiyatri Dergisi. 2019;30(1). doi:10.5080/u23408 PubMed PMID: 31170306.
19. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(7):980–8. doi:10.1097/00004583-199707000-00021 PubMed PMID: 9204677.
20. Rastogi M V., LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1). doi:10.1186/1750-1172-5-17 PubMed PMID: 20537182.
21. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Mar;3(3):249–59. doi:10.1038/NCPENDMET0424 PubMed PMID: 17315033.
22. Cavarzere P, Mancioppi V, Battiston R, Lupieri V, Morandi A, Maffeis C. Primary congenital hypothyroidism: a clinical review. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1592655. doi:10.3389/fendo.2025.1592655 PubMed PMID: 40862110.
23. Wassner AJSJR. Hypothyroidism. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 3402–10.
24. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019 Sep 1;11(3):240–6. doi:10.4274/JCRPE.GALENOS.2019.2018.0255 PubMed PMID: 30630811.
25. Kuşdal Y, Mutlu G, Ozsu E, Cizmecioğlu F, Hatun S. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: A local evaluation. Turk J Pediatr. 2013 Apr;54:590–5.
26. de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, del Rey FE. The Changing Role of Maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. Semin

Perinatol. 2008 Dec 1;32(6):380–6. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.002 PubMed PMID: 19007674.
27. Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep;96(9). doi:10.1210/jc.2011-0119 PubMed PMID: 21697249.
28. Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, Leuchter RHV, Molinari L, Caflisch J, et al. Impaired Neuromotor Outcome in School-Age Children With Congenital Hypothyroidism Receiving Early High-Dose Substitution Treatment. Pediatric Research 2011 70:6. 2011 Dec;70(6):614–8. doi:10.1203/pdr.0b013e3182321128 PubMed PMID: 21857388.
29. Alcaide Martin A, Mayerl S. Local Thyroid Hormone Action in Brain Development. Int J Mol Sci. 2023 Aug 1;24(15):12352. doi:10.3390/ijms241512352 PubMed PMID: 37569727.
30. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):13–22. doi:10.4274/Jcrpe.849 PubMed PMID: 23154163.
31. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. Paediatr Drugs. 2003;5(3):141–9. doi:10.2165/00128072-200305030-00001 PubMed PMID: 12608879.
32. Romero MA, Goto MMF, d'Ouro MPC, Lima MCMP, Dutra VF, Mendes-dos-Santos CT, et al. Analysis of motor, cognitive and language performance of infants undergoing treatment for congenital hypothyroidism. J Pediatr (Rio J). 2025 Mar 1;101(2):172–8. doi:10.1016/j.jped.2024.08.008 PubMed PMID: 39396810.
33. Dassie-Leite AP, Behlau M, Nesi-França S, Lima MN, de Lacerda L. Phonological acquisition in children with early-treated congenital hypothyroidism: association with clinical and laboratory parameters. Codas. 2018;30(6). doi:10.1590/2317-1782/20182018013 PubMed PMID: 30328904.
34. Razón-Hernández KC, Osnaya-Brizuela N, Valenzuela-Peraza A, Ontiveros-Mendoza E, Rodríguez-Serrano LM, Pacheco-Rosado J, et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11,. 2022 Jun 15;11(12). doi:10.3390/jcm11123427
35. Song SI, Daneman D, Rovet J. The Influence of Etiology and Treatment Factors on Intellectual Outcome in Congenital Hypothyroidism. Developmental and Behavioral Pediatrics. 2001.
36. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: Do they really differ? Pediatrics. 2005 Jan;115(1). doi:10.1542/peds.2004-1492 PubMed PMID: 15629966.
37. Kempers MJE, Van Der Sluijs Veer L, Nijhuis-Van Der Sanden RWG, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):919–24. doi:10.1210/jc.2006-1538 PubMed PMID: 17164300.

38. Kiely KM. Cognitive Function. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. 2014 Jan 1;974–8. doi:10.1007/978-94-007-0753-5_426
39. Neisser U, Boodoo G, Bouchard TJ, Boykin AW, Brody N, Ceci SJ, et al. Intelligence: Knowns and Unknowns. American Psychologist. 1996;51(2):77–101. doi:10.1037/0003-066X.51.2.77
40. Kaufman AS, Long SW, O'Neal MR. Topical review of the WISC-R for pediatric neuroclinicians. J Child Neurol. 1986;1(2):89–98. doi:10.1177/088307388600100202 PubMed PMID: 3598123.
41. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. Pediatr Res. 2009 Feb;65(2):242–8. doi:10.1203/PDR.0b013e31818d2030 PubMed PMID: 18787501.
42. Kempers MJE, Van Der Sluijs Veer L, Nijhuis-van Der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb;91(2):418–24. doi:10.1210/JC.2005-1209 PubMed PMID: 16303842.
43. Albert BB, Heather N, Derraik JGB, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and Body Composition Outcomes in Children With Congenital Hypothyroidism Treated With High-Dose Initial Replacement and Close Monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep 1;98(9):3663–70. doi:10.1210/JC.2013-1903 PubMed PMID: 23861458.
44. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1459–69. doi:10.1210/JC.2017-01937 PubMed PMID: 29325045.
45. Pelaez JM, Rojas-Ramos JCR, Domingos MT, de Lima MR, Kraemer G de C, Cardoso-Demartini A de A, et al. Cognitive outcome of 458 children over 25 years of neonatal screening for congenital hypothyroidism. J Pediatr (Rio J). 2023 Sep 1;99(5):478–84. doi:10.1016/j.jped.2023.03.003 PubMed PMID: 37088106.
46. Posner MI, Rothbart MK, Sheese BE, Voelker P. Developing Attention: Behavioral and Brain Mechanisms. Adv Neurosci (Hindawi). 2014 May 8;2014:1–9. doi:10.1155/2014/405094 PubMed PMID: 25110757.
47. Suades-González E, Forns J, García-Esteban R, López-Vicente M, Esnaola M, álvarez-Pedrerol M, et al. A longitudinal study on attention development in primary school children with and without teacher-reported symptoms of ADHD. Front Psychol. 2017 May 16;8(MAY):249607. doi:10.3389/fpsyg.2017.00655
48. Rovet JF, Hepworth SL. Dissociating attention deficits in children with ADHD and congenital hypothyroidism using multiple CPTs. J Child Psychol Psychiatry. 2001 Nov 1;42(8):1049–56. doi:10.1111/1469-7610.00804;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 11806687.
49. Diamond A. Executive functions. Annu Rev Psychol. 2013;64:135–68. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750 PubMed PMID: 23020641.

50. Best JR, Miller PH. A developmental perspective on executive function. Child Dev. 2010 Nov;81(6):1641–60. doi:10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x PubMed PMID: 21077853.
51. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. Cogn Psychol. 2000;41(1):49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734 PubMed PMID: 10945922.
52. Toplak ME, West RF, Stanovich KE. Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2013 Feb 1;54(2):131–43. doi:10.1111/JCPP.12001 PubMed PMID: 23057693.
53. Lin HY, Liang CS, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL, Su TP, et al. Congenital hypothyroidism and risk of subsequent autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Nov 1;78(11):721–5. doi:10.1111/pcn.13733 PubMed PMID: 39254145.
54. Leite-Almeida L, Curval R, Pais-Cunha I, Pereira-Neto B, Ferreira S, Silva RS, et al. Neurodevelopmental Disorders, Cognitive Function, and Quality of Life in Children with Congenital Hypothyroidism in a Portuguese Population. JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2025 Dec 1;17(4):449–57. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2025.2024-11-17 PubMed PMID: 40235218.
55. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, De Rijke YB, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Relation between Early Over- and Undertreatment and Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2018 Jan 1;90(4):247–56. doi:10.1159/000494056 PubMed PMID: 30408796.
56. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational Outcome in Children With Early-Treated Congenital Hypothyroidism. Pediatrics. 2000 Mar 1;105(3):515–22. doi:10.1542/peds.105.3.515
57. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. Eur J Endocrinol. 1999 May;140(5):407–13. doi:10.1530/eje.0.1400407 PubMed PMID: 10229905.
58. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. Thyroid. 2000;10(3):243–9. doi:10.1089/thy.2000.10.243 PubMed PMID: 10779139.
59. Soliman H, Hady AFA, Hamid AA, Mahmoud H. Language Profile in Congenital Hypothyroid Children Receiving Replacement Therapy. Folia Phoniatr Logop. 2016 Oct 1;68(2):67–72. doi:10.1159/000448744 PubMed PMID: 27584159.
60. Nekouei M, Firoozfar A, Kheirabadi D, Mahdavi SB, Talebi A, Danesh M, et al. Intelligence Quotient, Anxiety, and Depression in Congenital Hypothyroid Children at School Age. Int J Prev Med. 2020;11(1):197. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_574_18 PubMed PMID: 33815721.
61. Kooistra L, Stemerdink N, Van Der Meere J, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. Acta

Paediatr. 2001;90(10):1141–6. doi:10.1080/080352501317061549 PubMed PMID: 11697425.
62. Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, Kültür Ç, Akdemir D, Taner Y. OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARI İÇİN DUYGULANIM BOZUKLUKLARI VE ŞİZOFRENİ GÖRÜŞME ÇİZELGESİ-ŞİMDİ VE YAŞAM BOYU ŞEKLİ-TÜRKÇE UYARLAMASININ GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİ Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuk.
63. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). 1974.
64. KARAKAŞ S, KURT M, IRAK M, ERZENGİN Ö. WİSCONSİN KART EŞLEME TESTİ VE STROOP TESTİ TBAG FORMU: ÖLÇÜLEN ÖZELLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ. 3P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1999;7(3).
65. Günay Kılıç B, İlden Koçkar A, Irak M, Şener Ş, Karakaş S. STROOP TESTİ TBAG FORMU NUN 6-1 1 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA STANDARDİZASYON ÇALIŞMASI*.
66. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.
67. Erol N, Bengi-Arslan L, Akçakın M. The adaptation and standardization of the Child Behavior Checklist among 6–18 year-old Turkish children. In: Sergeant J, editor. Eunethydis: European Approaches to Hyperkinetic Disorder. Fotoratar; 1995. p. 97–113.
68. Barkley RA. Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity. J Clin Child Adolesc Psychol. 2013 Mar;42(2):161–73. doi:10.1080/15374416.2012.734259 PubMed PMID: 23094604.
69. Firat S, Bolat GU, Gul H, Baytunca MB, Kardas B, Aysev A, et al. Barkley Child Attention Scale Validity and Reliability Study. Dusunen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2018;31(3):284–93. doi:10.5350/DAJPN2018310306
70. Ercan ES, Amado S, Somer O, Cıkoğlu S. Development of A Test Battery for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health. 2001.
71. Kik E, Noczyńska A. [Evaluation of mental development of children with congenital hypothyroidism detected in screening test--personal observations]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2010.
72. Muñoz MB, Dassie-Leite AP, Behlau M, Filho L de L, Hamerschmidt R, Nesi-França S. Speech language pathology disorders in children with congenital hypothyroidism: critic review of literature. Revista CEFAC. 2014 Dec;16(6):2006–14. doi:10.1590/1982-0216201413013
73. Gejão MG, Lamônica DAC. [Development skills in children with congenital hypothyroidism: focus on communication]. Pro Fono. 2008;20(1):25–30. doi:10.1590/S0104-56872008000100005 PubMed PMID: 18408860.
74. Lamônica DAC, da Luz Anastácio-Pessan F, Ferraz PMDP, da Costa Ribeiro C. Performance in motor, communicative and cognitive skills of girls with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period. Codas. 2020;32(1). doi:10.1590/2317-1782/20192019017 PubMed PMID: 32049153.

75. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. J Pediatr Psychol. 1992 Apr;17(2):187–213. doi:10.1093/jpepsy/17.2.187 PubMed PMID: 1593394.
76. Cooper HE, Kaden E, Halliday LF, Bamiou DE, Mankad K, Peters C, et al. White matter microstructural abnormalities in children with severe congenital hypothyroidism. Neuroimage Clin. 2019 Jan 1;24. doi:10.1016/j.nicl.2019.101980 PubMed PMID: 31446316.
77. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Educational progress, behaviour, and motor skills at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child. 1997;77(3):219–22. doi:10.1136/ADC.77.3.219 PubMed PMID: 9370899.
78. Salerno M, De Martino L, Cerbone M. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital hypothyroidism. In: Thyroid Diseases in Childhood: Recent Advances from Basic Science to Clinical Practice. Springer International Publishing; 2015. p. 119–28. doi:10.1007/978-3-319-19213-0_12
79. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and l-Thyroxine Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults. Pediatrics. 2003 Oct 1;112(4):923–30. doi:10.1542/PEDS.112.4.923 PubMed PMID: 14523187.
80. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. Endocrinology (Switzerland). 2023 Jun 5;333–71. doi:10.1007/978-3-319-45013-1_11 PubMed PMID: 32644339.
81. Ontiveros M. E, González M. JA, Rivera G. R, Sánchez P. C, Barragán M. G, Ontiveros M. E, et al. Cognitive performance of preschoolers with Congenital Hypothyroidism enrolled in a follow-up program. Andes pediatrica. 2023 Jan 1;94(1):62–9. doi:10.32641/ANDESPEDIATR.V94I1.4356 PubMed PMID: 37906872.
82. Rovet J. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. 1999.
83. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob Lunecke F. [Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism]. Rev Med Chil. 2017 Dec 1;145(12):1579–87. doi:10.4067/S0034-98872017001201579 PubMed PMID: 29652955.
84. Vulsma,Thomas.
85. New ECHC. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. J Pediatr. 1990;116(1):27–32. doi:10.1016/S0022-3476(05)81640-3 PubMed PMID: 2295961.
86. Salerno M, Militerni R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 1999 Aug;141(2):105–10. doi:10.1530/EJE.0.1410105 PubMed PMID: 10427151.
87. Ontiveros-Mendoza E, González-Medrano JA, Rivera-González R, Sánchez-Huerta K, Sánchez C, Barragán-Mejía G. Congenital hypothyroidism and associated visual-motor and intellectual development. Pediatric Research 2025

98:3. 2025 Jan 22;98(3):1046–55. doi:10.1038/s41390-025-03850-3 PubMed PMID: 39843775.
88. Perri K, De Mori L, Tortora D, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, et al. Cognitive and White Matter Microstructure Development in Congenital Hypothyroidism and Familial Thyroid Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Oct 1;106(10):E3990–4006. doi:10.1210/CLINEM/DGAB412 PubMed PMID: 34105732.
89. Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2017;22(2):102. doi:10.6065/apem.2017.22.2.102
90. Danner E, Niuro L, Lapinoja S, Huopio H, Viikari LA, Kero J, et al. Higher initial levothyroxine doses and very early treatment start may lead to better cognitive outcomes in children with congenital hypothyroidism. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2025 Mar 1;114(3):594–602. doi:10.1111/APA.17479;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:16512227;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 39487608.
91. Kooistra L, Van Der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. Acta Paediatr. 1996;85(4):425–9. doi:10.1111/J.1651-2227.1996.TB14054.X PubMed PMID: 8740299.
92. Kooistra L, Vulsma T, Van Der Meere J. An investigation of impulsivity in children with early-treated congenital hypothyroidism. Dev Neuropsychol. 2004;26(2):595–610. doi:10.1207/S15326942DN2602_4 PubMed PMID: 15456686.
93. Goodman JH, Gilbert ME. Modest thyroid hormone insufficiency during development induces a cellular malformation in the corpus callosum: a model of cortical dysplasia. Endocrinology. 2007 Jun;148(6):2593–7. doi:10.1210/EN.2006-1276 PubMed PMID: 17317780.
94. Ameis SH, Lerch JP, Taylor MJ, Lee W, Viviano JD, Pipitone J, et al. A Diffusion Tensor Imaging Study in Children With ADHD, Autism Spectrum Disorder, OCD, and Matched Controls: Distinct and Non-Distinct White Matter Disruption and Dimensional Brain-Behavior Relationships. Am J Psychiatry. 2016 Dec 1;173(12):1213–22. doi:10.1176/APPI.AJP.2016.15111435 PubMed PMID: 27363509.
95. Kooistra L, Stemerdink N, Meere J van der, Vulsma T, Kalverboer A. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. Acta Paediatr. 2001 Oct 1;90(10):1141–6. doi:10.1111/J.1651-2227.2001.TB03244.X
96. Yang R, Gao W, Li R, Zhao Z. Effect of Atomoxetine on the Cognitive Functions in Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with Congenital Hypothyroidism: A Pilot Study. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015 Jun 1;18(8):pyv044. doi:10.1093/ijnp/pyv044 PubMed PMID: 25896257.
97. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. Journal of Pediatrics. 2004 Jun;144(6):747–52. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.021 PubMed PMID: 15192621.

98. Nekouei M, Firoozfar A, Kheirabadi D, Mahdavi SB, Talebi A, Danesh M, et al. Intelligence Quotient, Anxiety, and Depression in Congenital Hypothyroid Children at School Age. Int J Prev Med. 2020;11(1):197. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_574_18 PubMed PMID: 33815721.
99. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. J Pediatr. 1994 Jun 1;124(6):903–9. doi:10.1016/S0022-3476(05)83178-6 PubMed PMID: 8201474.
100. de Andrade JE, Dias VMA, Jardim de Paula J, Silva IN. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. Child Neuropsychology. 2021;27(5):587–600. doi:10.1080/09297049.2021.1876010 PubMed PMID: 33533679.