

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

**ANKARA İLİNDE YAPILAN YUVALANDIRILMIŞ VAKA-KONTROL  
ÇALIŞMASINDA 2009 YILINDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI  
ALAN YENİDOĞANLARDA RİSK FAKTÖRLERİ  
VE TARAMA TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Dr. Hülya ŞİRİN**

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mehmet Ali BUMİN

ANKARA  
HAZİRAN 2011

T.C.  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Doktora Programı**  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi: 16 / 06 / 2011**

**Prof. Dr. Sefer AYCAN**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı AD.  
Jüri Başkanı

**Prof. Dr. Mehmet Ali BUMİN**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı AD.

**Prof. Dr. Remzi AYGÜN**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı AD.

**Prof. Dr. Metin HASDE**  
GATA Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı AD.

**Prof. Dr. Peyami CİNAZ**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Tablolar	IV
Şekiller	VI
Kısaltmalar	VII
Önsöz	VIII
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Konjenital Hipotiroidi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Klinik	5
2.1.3. Semptomlar	6
2.1.4. Bulgular	6
2.1.5. Konjenital Malformasyonlar	7
2.1.6. Etiyoloji	8
2.1.7. Tanı	13
2.1.8. Tedavi	13
2.2. Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı	14
2.2.1. KH Tarama Metodları	15
2.2.2. Tarama İçin Uygun Kan Örneği Alımı	16
2.2.3. Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
3.1. Araştırmanın Evreni	23
3.2. Araştırmanın Örnekleme	23
3.3. Araştırmanın Tipi	25
3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	25
3.4.1.1. Tanımlayıcı Değişkenler	25
3.4.1.2. Anne ve Baba ile ilgili Değişkenler	26

3.4.1.3. Bebek İle İlgili Değişkenler	26
3.4.1.4. Gebelikle İlgili Değişkenler	26
3.4.1.5. Ailede ve Yaşanılan Çevrede Kalıtsal Hastalık ve Konjenital Hipotiroidi İle İlgili Değişkenler	26
3.4.1.6. Konjenital Hipotiroidi Tanısı ile İlgili Değişkenler	26
3.4.2. Bağımlı Değişkenler	26
3.5. Araştırmada Kullanılan Araç-Gereç	26
3.5.1. Anket	26
3.6. Araştırmanın Uygulama Şekli	28
3.7. Verilerin Analizi	29
3.8. Araştırma Takvimi	29
3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları	30
<b>4. BULGULAR</b>	<b>31</b>
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	31
4.2. Konjenital Hipotiroidi Durumu ve Sıklığını Etkileyen Faktörler ile İlgili Bulgular	45
4.3. Tarama Testi ile İlgili Bulgular	60
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>71</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>74</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>76</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>78</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>87</b>
10.1. Anket Formu	87
10.2. Onay Belgesi	92

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Konjenital Hipotiroidi Sınıflandırması ve Etiyolojisi	4
Tablo 2. Araştırma Takvimi	29
Tablo 3. Ebeveynlerin Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Dağılımı, Ankara 2009	32
Tablo 4. İncelenenlerin Annelerinin Çalışma Durumunun Dağılımı, Ankara 2009	34
Tablo 5. İncelenenlerin Aile Yapılarının Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	35
Tablo 6. İncelenen Bebeklerin Annelerinin Gebelik Öykülerine Ait Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	36
Tablo 7. İncelenen Bebeklerin Annelerinin Gebelik Öykülerine Ait Özelliklerinin Dağılımı-2, Ankara 2009	38
Tablo 8. İncelenen Bebeklerin Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	39
Tablo 9. İncelenenlerin Bebeklerin Bazı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	40
Tablo 10. İncelenen Bebeklerde Ve Ailelerinde Tanı Almış Hastalık Hikayesi Dağılımı, Ankara 2009	41
Tablo 11. İncelenen Bebeklerin Konjenital Hipotiroidi Tedavisiyle İlgili Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	43
Tablo 12. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Annenin Sosyodemografik Özelliklerinin İlişkisi, Ankara 2009	45
Tablo 13. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Bebeğin Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009	48
Tablo 14. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Bebeğin Sosyodemografik Özelliklerinin İlişkisi, Ankara 2009	49
Tablo 15. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Gebelik Öyküsü İlişkisi, Ankara 2009	50

Tablo 16.	İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Aile ve Ailenin Yaşadığı Çevrede Konjenital Hipotiroidi ve Tiroid Bezi ile İlgili Hastalık İlişkisi, Ankara 2009	53
Tablo 17.	İncelenenlerde Konjenital Hipotiroidiye İlişkin Risk Faktörleri ve Konjenital Hipotiroidi Varlığı İlişkisi I, Ankara 2009	56
Tablo 18.	İncelenenlerde Konjenital Hipotiroidiye İlişkin Risk Faktörleri ve Konjenital Hipotiroidi Varlığı İlişkisi II, Ankara 2009	58
Tablo 19.	Konjenital Hipotiroidi'ye Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	59
Tablo 20.	İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile n-TSH Kesme Noktası (Cut-off) Değerlerine Göre Dağılımı, Ankara 2009	60

## ŒEKİL DİZİNİ

		<b>Sayfa No</b>
Œekil 1.	Tarama AkıŒ Œeması	18
Œekil 2.	Konjenital Hipotiroidi AkıŒ Œeması	19
Œekil 3.	Vaka ve Kontrollerin İlçe ve UlaŒılma Durumlarının Dağılımı, Ankara 2009	25
Œekil 4.	ROC Eğrisi Analizi	61

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AÇSAP	: Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
ADH	: Antidiüretik Hormon
CI	: Confidence Interval
DUOX	: Dual oksidaz
DUOXA2	: Dual oksidaz 2
GA	: Güven Aralığı
HESX1	: Homeobox Expressed in ES Cells 1
KH	: Konjenital Hipotiroidi
LHX3	: LIM/Homeobox 3
LHX4	: LIM/Homeobox 4
NKX2.1	: NK2 homeobox protein1
NKX2.5	: NK2 homeobox protein 5
NSP	: Newborn Screening Program
OR	: Odds Ratio
PAX8	: Paired Box Gene 8
PIT1	: Pituitary-spesifik positif transkripsiyon faktör 1
PROP1	: Prophet of Pit 1
SPSS	: Statistical Package for Social Science
sT4	: Serbest T4
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
THOX2	: Tiroid Oksidaz 2
TRH	: Tirotropin Relasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
TTF-2	: Tiroid Transkripsiyon Faktör-2
YTP	: Yenidoğan Tarama Programı



## ÖNSÖZ

Halk Sağlığı bilimini hekimlik hayatımın her alanında yer almasını sağlayan ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen başta tez hocam olmak üzere Prof. Dr. Mehmet Ali BUMİN, Prof. Dr. Sefer AYCAN ve verilerimin analizi aşamasında verdiği değerli zamanı ve katkısı için Prof. Dr. Seçil ÖZKAN'a gönülden teşekkür ederim.

Bu alışmada Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nın Ankara iline ait verilerini kullanmamı sağlayarak destekleyen Sağlık Bakanlığı Ana ocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürü Dr. Mehmet Rifat KÖSE ve ekibine; anketin saha uygulaması aşamasında vermiş olduğu destekten dolayı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü AÇSAP şube Müdürü Dr. Deniz ÇAKMAK ve ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca, doktora eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımı esirgemeyen, dostluklarını ve sevgilerini her zaman kalbimde hissettiğim "kız arkadaşlarıma", anneme, eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Hülya şİRİN

Ankara, 16.06.2011

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH) tüm dünyada yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan önlenebilir bir endokrinolojik hastalıktır<sup>1</sup> ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsidans 3.000-4.000'de bir şeklindedir.<sup>1,2</sup> Fakat ülkemizde görülme sıklığı daha yüksektir ve yapılan çalışmada KH görülme sıklığı 1/2.736 bulunmuş, diğerinde ise 1/3.344 olarak belirlenmiştir.<sup>3,4</sup> KH'li birçok bebek doğumda normal görünümündedir ve klinik bulgu göstermezler.<sup>5,6</sup> Erken yakalanıp, tedavisine başlanılmadığı takdirde mental retardasyonun eşlik ettiği kalıcı ve geri dönüşümsüz sinir sistemi hasarlarına yol açmaktadır.

KH, yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize endokrinolojik bir hastalıktır. KH, tiroid bezinin gelişimi veya tiroid hormon biyosentezinin doğuştangelen bozukluklarından kaynaklanır.<sup>7</sup> Nadiren hipofizer yetmezliklere bağlı gelişebilir. İyot eksikliği, iyot fazlalığı, anneden bebeğe geçen Tiroid Stimulan Hormon (TSH) blokan antikorlar, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ise geçici hipotiroidiye neden olur.<sup>7,8</sup>

Yenidoğan döneminde yapılan tarama programları önlenebilir hastalıkların erken tanısında büyük önem taşımaktadır. KH Taraması da koruyucu hekimlik yönünden bakıldığında büyük önem taşımaktadır. KH Taraması ilk olarak 1972 yılında Kanada'da Dussault ve Laberge tarafından yapılmıştır.<sup>9</sup> Bugün bütün gelişmiş ülkelerde tarama yapılan hastalık panellerinde yer almaktadır. Ülkemizde ise 26 Aralık 2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı'nın başlatmış olduğu Yenidoğan Tarama Programı kapsamında KH taraması, filtre kağıdına alınan topuk kanı örneklerinde "TSH" taraması ile ulusal düzeyde başlatılmıştır.

Bu alışma, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Ankara ilinde 2009 yılında canlı doğan ve topuk kanı örnekleri sonuçlarına göre Ankara İl Sağlık M¼d¼rl¼ę¼ tarafından takipleri yapılan ve 2./3. basamak sağlık kuruluşlarında KH tanısı alıp, tedavilerine başlanan bebeklerde ailesel risk fakt¼rlerini saptamak amacıyla planlanmıştır.

Ayrıca tarama programında uygulanan KH akış şemasında yer alan kesme noktası (cut-off) değerlerine bakılarak uygulanan testin duyarlılık (sensitivite) ve seçicilik (spesifisite) yön¼nden değerlendirilmesinin yapılarak konunun önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Konjenital Hipotiroidi

KH, doğumda tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan bir hastalıktır. Bu genellikle ya tiroid bezinin gelişimindeki (disjenezi) ya da tiroid hormon biyosentezindeki (dishormonogenezis) problemden kaynaklanmaktadır. Buna Primer Hipotiroidi denir. Sekonder veya Santral Hipotiroidi, doğumda Tiroid Stimulan Hormon (TSH) eksikliği ile karakterizedir. Konjenital TSH Eksikliği çok nadiren izole bir problem olarak, TSH  $\beta$  subunit gende mutasyon sonucu ortaya çıkar. Daha çok Konjenital Hipopituitarizm olarak diğer hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte görülür. Periferal Hipotiroidi ayrı bir kategoridir ve tiroid hormonun transportu, metabolizmasında veya davranışındaki bozukluk sonucu oluşur.<sup>10</sup>

KH kalıcı ve geçici olarak sınıflandırılır. Kalıcı KH tiroid hormonunun kalıcı eksikliği ile karakterize olup ömür boyu tedavi gerektirir. Geçici KH ise tiroid hormonunun geçici eksikliği olup doğumda tespit edilir. Ancak tiroid hormon sentezi zaman içerisinde gözlenir. Bu durum hayatın ilk birkaç ayı veya yılında düzelir. Kalıcı KH ise “Kalıcı Primer Hipotiroidi” ve “Sekonder Hipotiroidi (Santral)” olarak sınıflandırılır; ayrıca “Geçici Primer Hipotiroidi” de bildirilmiştir.

KH'nin altında yatan etiyoloji hipotiroidinin “kalıcı veya geçici” ve “primer, sekonder veya periferal” olduğunu belirler.

**Tablo 1. Konjenital Hipotiroidi Sınıflandırması ve Etiyolojisi**

**1. PRİMER HİPOTİROİDİ**

Tiroid disgenezi: gelişimsel bozukluğa bağlı hipotiroidi (Tiroid ektopisi, agenezi, hipoplazi, hemiagenezi)

İlişkili mutasyonlar:

TTF-2

NKX2.1

NKX2.5

PAX-8

Tiroid dishormonogenezi: hormon üretiminde bozukluğa bağlı hipotiroidi

İlişkili mutasyonlar:

Sodyum-iyot transport defekti

Tiroid peroksidaz defekti

Hidrojen peroksidaz oluşum defekti (DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları)

Pendrin defekti (Pendred Sendromu)

Tiroglobulin defekti

İyodotirozin deiyonidaz defekti (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)

TSH bağlama ve iletmeye direnç

İlişkili mutasyonlar:

TSH reseptör defekti

G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidizm tip 1a

TSH bağlama ve iletmeye direnç

**2. SANTRAL (SEKONDER) HİPOTİROİDİ**

İzole TSH Eksikliği (TSH  $\beta$ -subunit gen mutasyonu)

İzole Tirotropin-releasing Hormon (TRH) Eksikliği

Tirotropin-releasing Hormon (TRH) Direnci

TRH reseptör gen mutasyonu

Hipofiz bezi gelişim ve fonksiyon bozukluğuna bağlı hipotiroidi

HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

**3. PERİFERAL HİPOTİROİDİZM**

Tiroid hormon direnci

Tiroid  $\beta$  reseptör mutasyonu

Tiroid hormon transportunda anormallik

Allan-Herdon-Duley Sendromu (monokarboksilaz transporter8 gen mutasyonu)

**4. SENDROMİK HİPOTİROİDİZM**

Pendred Sendromu: (hipotiroidi-sağırılık-guatr) Pendrin mutasyonu

Bamfröth-Lazarus Sendromu (hipotiroidi-yarık damak-dikleşmiş saç) TTF-2 mutasyonu

Ektodermal displazi (hipohidrotik-hipotiroidi-silier diskinezi)

Hipotiroidi (dismorfizm-postaksiyel polidaktili-zeka geriliği)

Kocher-Deber-Semilange Sendromu (musküler psödohipertrofi- hipotiroidi)

Bening korea-hipotiroidi

Koreoatetoz (hipotiroidi-yenidoğan solunum sıkıntısı) NKX2.1/TTF1 mutasyonu

Obesite-kolit-(hipotiroidi-kardiyak hipertrofi-gelişimsel gerilik)

**5. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM**

Antitroid ilaçların gebelikte kullanılması

Anneye ait TSH reseptörlerini bloke eden antijenlerin transplasental geçişi

Maternal ve Neonatal iyot eksikliği veya fazlalığı

Heterozigot mutasyonlar (THOX2 veya DUOXA2)

Konjenital hepatik hemanjioma/hemanjioendotelyoma

Kaynak: Rastogi and LaFranchi. Orphanet Journal of Rare Disease 2010, 5:17.

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Yenidoğan tarama programlarından önce, hastalığın klinik bulgularına bağlı olarak tanı konulan vakalara göre KH insidansı 1:7.000-10.000 olduğu<sup>11</sup>, ancak geliştirilen yenidoğan tarama programları ile son zamanlarda insidansı 1:3.000-4.000 olarak yayınlamıştır.<sup>12,13</sup> Ancak, bölgesel ve ulusal çalışmalar farklı coğrafik bölgelerde görülme sıklığında farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Fransa'da yenidoğan tarama programının 20. yılının sonunda kalıcı KH insidansı 1:10.000<sup>14</sup>, Kıbrıs Rum Kesimi'nde ise 11 yıl sonrası 1:800 diye rapor edilmiştir<sup>15</sup>. Son zamanlarda yayınlanan rapordan birinde ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans 1987 yılında yaklaşık 1:4.000 iken, 2002 yılında 1:2300 civarında açıklanmıştır<sup>16</sup>. Ayrıca, farklı ırk ve etnik kökenlilerde de insidans farklılıkları gözlenmektedir.<sup>13,16</sup>

KH görülme sıklığı hemen hemen tüm tarama programlarında kızlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>16,17,18,19,20</sup> Tekil gebeliklere göre ikiz gebeliklerde insidans artmaktadır. Hatta çoklu gebeliklerde bu oran daha da artış göstermektedir.<sup>21,22</sup>

Yaşlı annelerin (39 yaş üstü) bebeklerinde, genç annelerin (20 yaş altı) bebekleri ile kıyaslandığında insidans daha yüksek bulunmuştur.<sup>22</sup>

Zamanında doğan bebeklere göre preterm bebeklerde insidans daha fazladır.<sup>16,19,22</sup>

### 2.1.2. Klinik

KH'nin klinik görünümü sıklıkla belirgin değildir. Birçok yenidoğanın doğumda normal dış görünümüne sahiptir ve KH tanısı konulması mümkün değildir.<sup>23,24</sup> Bunun nedeni plasentadan geçen anneye

ait tiroid hormonudur. Kord kanında tiroksin (T4) yaklaşık maternal konsantrasyonunun üçte biri kadar bulunur.<sup>13,25,26</sup> Bunun özellikle fetusun beyin gelişimine koruyucu etkisi bulunmaktadır.<sup>25,27</sup>

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

### 2.1.3. Semptomlar

KH semptomları genelde başlangıçta yoktur. Ancak anne ve gebelik öyküsü bazı ipuçlarını verebilir. İleri gestasyonel yaş ile KH arasında belirgin bir ilişki söz konusudur.<sup>16</sup> Yüzde 20 vakada gebelik 42 hafta sonrasına kadar uzamıştır.<sup>23</sup> Annede otoimmün tiroid hastalığı veya diyetle iyod eksikliği de diğer bir ipucu olabilir. Bebek genelde sessizdir ve gece boyu uyur. Bebek de ayrıca kısıp kalın sesli ağlama, kabızlık gözlenir. Yenidoğan sarılığı bu bebeklerde genelde üç haftadan uzun sürer. Bu uzamış sarılık hepatik glukuronil transferaz yetersizliğine bağlı gözlenir.<sup>13,23,28</sup> En sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme zorluğu ve kabızlıktır.

### 2.1.4. Bulgular

Bebek doğum kilosu 1/3'ünde %90 persentilin üzerinde bulunur.<sup>23</sup> Muayenede en sık gözlenen bulgular umbikal herni (göbek fıtığı), makroglossi (büyük dil) ve mermer görünümüne sahip deridir (cutis marmoratus).<sup>28</sup> Tiroid hormonu ayrıca kemik oluşumu içinde çok önemlidir.<sup>29,30</sup> Bu arka fontanelin 5 mm'den daha geniş olmasına sebeptir. Çok nadir birkaç bebekte palpe edilebilen guatr vardır. Bu daha çok tiroid hormon sentezinde bozuklukla seyreden "tiroid dishormonogenezis"inde

karşımıza çıkar. Pendred Sendromu'nda sağırılık ve palpe edilebilen guatr görülür.

Klasik bulgular 6 haftalıktan sonra ortaya çıkar. Hipotiroid bebeklerin tipik görünüşü sarılık, şişkin bir surat ve geniş arka fontanelle karakterizedir. Burun kökü basık dar alın, gözlerde psödohipertelorizm, periorbital ödem, kuru cilt, rölatif seyrek saçlar, kalın dudaklar ve makroglossi(büyük dil) ile karakterize tipik yüz görülür. Makroglossiye bağlı olarak ağız hafif açıktır. Bradikardi ve göbek fıtığı olabilir. Cilt kuru, soğuk ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak benek benek (mermer görünümlü) görülebilir.<sup>23</sup> X-ray ile distal femoral epifiz yokluğu saptanabilir(%54).<sup>15</sup>

#### 2.1.5. Konjenital Malformasyonlar

KH de konjenital malformasyonlarda sık görülür. Daha çok kardiyak malformasyon ile karşılaşılmaktadır.<sup>31,32</sup> Ek olarak; dik saç, yarık dudak, nörolojik bozukluklar ve genitoüriner malformasyonlar da görülmektedir. <sup>31,33</sup> Ayrıca, Down Sendromlu bebeklerde Konjenital Hipotiroidizm görülme sıklığı da yüksektir.<sup>13,34</sup>

Gen mutasyonlarına bağlı Konjenital Hipotiroidizm nadiren görülmektedir. En iyi bilineni Pendred Sendromu'dur. Bu hastalarda sensorinöral sağırılık, hipotiroidi ve guatr gözlenir. Bu sendromda hem tiroid hem de iç kulak dokularında bulunan klor-iyod transmembran taşıyıcısı olan "pendrin"de defekt söz konusudur.<sup>35</sup> Ancak bütün olgularda guatr bulunmayabilir. Hastaların yaklaşık yarısında hipotiroidi de saptanır.<sup>36</sup>

Tiroid Transkripsiyon Faktör-2'deki (TTF-2) mutasyonun neden olduğu Bamforth-Lazarus Sendromu'nun bulguları ise tiroid disgenezi, koanal atrezi, yarık damak ve dik saçtır.<sup>37</sup>



NKX 2.1 de mutasyon sonucu gözlenen Konjenital Hipotiroidi de “respiratuvar sıkıntı ve benign kalıtsal korea ve ataksi ile seyreden nörolojik bulgular” eşlik etmektedir.<sup>38</sup>

KH'nin eşlik ettiği bir diğer sendrom ise Kocher-Debre-Semelaigne Sendromudur.<sup>39</sup> Hipotiroidi'ye bağlı myopati; proksimal kas güçsüzlüğü, halsizlik, derin tendon reflekslerinde azalma, myalji, myoödem ve kramplarla karakterizedir. Nadiren myopatiye kas hipertrofisi eşlik edebilir; özellikle ekstremitelerde daha belirgin, jeneralize kas hipertrofisi çocuğa “herkül” görüntüsü verir. Tiroid myopatisi replasman tedavisi ile tamamen iyileşir.

#### 2.1.6. Etiyoloji

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

Kalıcı Konjenital Hipotiroidi primer veya sekonder (santral) sebepli olabilir. Tiroid bezi gelişiminde bozukluk, tiroid hormon üretiminde eksiklik ve TSH bağlama veya transdüksiyonunda bozukluğa bağlı hipotiroidizm primer nedenler içindedir. Tiroid hormon transportu ve metabolizmasında bozukluk veya tiroid hormonuna direnç sonucu periferik hipotiroidizm gözlenir. Sekonder veya santral sebepler içinde ise TRH (tirotropin releasing hormon) oluşumunda veya bağlanmasında ve TSH üretiminde bozukluk yer almaktadır. (Tablo 1)

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

DUOXA2” genlerinde mutasyon bulunmaktadır. (Tablo 1)

Kalıcı Konjenital Hipotiroidi: İyot eksikliği olmayan ülkelerde Konjenital Hipotiroidi'nin en sık nedeni (yaklaşık %85) tiroid disgenezisidir. Tiroid bezinin embriyonal gelişimi sırasındaki aksama sonucu gözlenir.<sup>8,39</sup> Geri kalan %10-15 vaka ise dishormonogenez adı verilen yenidoğanda tiroid hormon biyosentezinde bozukluk olarak karşılaşılr. Tiroid hormonunun perifere transportunda, metabolizması veya etkisinde bozukluk vardır.<sup>40</sup>

Tiroid Disgenezi: Tiroid disgenezi 3 şekildedir: ektopi, agenezi ve hipoplazi. Tiroid disgenezisinin üçte ikisini tiroid bezinin ektopisi oluşturur ve kızlarda 2 kat daha fazla görülür. Agenezi ise tiroid dokusunun yokluğudur.

Tiroid disgenezi genellikle sporadiktir. Fakat son çalışmalar genetik bir durumun söz konusu olabileceği yönündedir. Bir çalışmada tiroid disgenezi vakalarının %2'sinin ailesel olduğu saptanmıştır.<sup>41,42</sup> Bazı çalışmalar Konjenital Hipotiroidili bebeklerin birinci derece akrabalarının %7.9'unda tiroid bezi gelişim anomalilerinin bulunduğunu göstermektedir.<sup>43</sup>

Ayrıca KH görülmesinde mevsimsel farklılıklarında olabileceğini belirten yayınlar da bulunmaktadır.<sup>44-48</sup>

KH risk faktörleri arasında göç faktörü de göz önüne alınarak bazı çalışmalar yapılmıştır.<sup>49</sup>

Vakaların çok küçük bir kısmında bazı genlerin tiroid disgenezisinde rolü olduğu bulunmuştur.<sup>50</sup> Bu genler PAX8, TTF-2, NKX2.1 ve NKX2.5'dir.<sup>51-58</sup> Bu genler, tiroid embriyogenezinden ve tiroidin normal görev yapmasından sorumlu olan transkripsiyon faktörlerini kodlarlar.<sup>59</sup> Bu transkripsiyon faktörleri fetusun diğer dokularının

oluşumunda da etkilidir. Transkripsiyon faktörlerinin gen oluşumundaki mutasyonlar bazı dokular ile ilişkili fenotipik sendromların görülmesine sebeptir.<sup>60</sup>

TTF-2'de mutasyon sonucu Bamforth-Lazarus Sendromu görülür. Tiroid disgenezisi, khonal atrezi, yarık damak ve dikensi saçlar tipiktir.

NKX2.1'de (TTF-1 diye de bilinir) mutasyonda ise Konjenital Hipotiroidizm, respiratuvar sıkıntı, benign korea ve ataksi tarif edilmektedir.<sup>52-55</sup>

NKX2.5 kardiyak dokularda gözlenir. Son çalışmalar tiroid disgenezi ile birlikte NKX2.5 mutasyonu, konjenital hipotiroidide gözlenen kardiyak malformasyonlardaki artışın genetik sebebi olduğunu söylemektedir.<sup>58</sup>

Buna karşılık, başka konjenital anomalilerin eşlik etmediği tiroid disgenezilerinin sebebinin ise PAX8'deki mutasyonlara bağlı olduğu görülmektedir.<sup>55,56</sup>

TSH Direnci; TSH direncinin birçok nedeni vardır. Tiroid bezinde hipoplazisine sebep olan TSH reseptör genindeki mutasyon en sık gözlenen nedendir.<sup>61</sup> TSH direncinin bir diğer formu dominant geçişlidir ve Kromozom 15'in uzun kolu ile ilişkilidir.<sup>62</sup> Psödoparahipoparatiroidizm Tip 1a'da ise TSH iletiminde bozukluk söz konusudur.<sup>63</sup>

Tiroid Dishormonogenezi; Kalıcı Konjenital Hipotiroidinin %10-15 nedenidir. Tiroid hormonunun biyosentez ve salınımının tüm basamaklarında gözlenebilen kalıtsal bozukluklardır. Daha çok otosomal resesif geçişlidir. Dishormonogenez guatrla gözlenen hipotiroidizm şeklindedir. Ancak yenidoğan taramasında tespit edilen bebeklerde bu klinik bulgu çok nadirdir.<sup>64</sup>

Dishormonogenez, çoğunlukla tiroid peroksidaz aktivitesindeki bozukluğa bağlıdır. Enzimdeki mutasyonun şiddetine göre “Tam veya Kısmi İyod Organifikasyon Bozukluğu” gözlenir.

Son zamanlarda “Dual Oksidaz Enzim 2”deki (DUOX2 veya THOX2) mutasyonlar sonucu dishormonogenez görüldüğü saptanmıştır.<sup>65</sup> Ayrıca “Dual Oksidaz Maturasyon Faktör”deki (DUOXA2) mutasyonlar sonucu da iyod organifikasyonunda bozukluğa yol açarak hipotiroidi görülmesine söz konusudur.<sup>66</sup>

Sekonder veya Santral Hipotiroidi; Konjenital Sekonder veya Santral Hipotiroidi genellikle TSH üretiminde bozukluk sonucu görülür. Sıklıkla konjenital hipopituitarizme neden olan hastalıkların bir parçası olarak ortaya çıkar. Konjenital hipopituitarizm, sıklıkla, septo-optik displazi veya yarı dudak/damak gibi orta hat defekleri ile beraber görülür veya daha büyük bir genetik sendrom içinde yer alabilirler. Hipofiz bezi gelişimini düzenleyici genlerdeki (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 VE PROP1) mutasyonlar sonucu Ailevi Hipopituitarizm gelişebilir. TSH eksikliği yanında büyüme hormonu (GH-growth hormon), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve antidiüretik hormon (ADH) yetmezliğide vardır. Santral Hipotiroidiye nadiren spesifik gen defekti neden olur. Bunlar, TSH β subunit genindeki mutasyon sonucu “İzole TSH Eksikliği” veya TRH reseptör genindeki mutasyona bağlı olarak “Tirotropin Releasing Hormon (TRH) Direnci” şeklinde ortaya çıkar.<sup>10</sup>

Geçici Konjenital Hipotiroidi; Geçici Konjenital Hipotiroidinin sebepleri şu şekilde sıralanabilir;

1. İyot Eksikliği: Avrupa’da özellikle preterm bebeklerde daha sık gözlenmektedir. Bu daha çok annenin iyottan eksik diyet ile beslenmesi sonucu gözlenir.<sup>14,67,68</sup> Annede iyot eksikliği ve buna bağlı hipotiroidizm gelişmesi KH açısından oldukça önem taşır. Bu nedenle

tüm hamile kadınların iyot eksikliği açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>69</sup>

2. Anneden Antitiroid Antikorların Transferi: Antitiroid Antikorlar plasentadan geçebilir ve yenidoğan tiroid dokusunda TSH reseptörlerini bloke edebilir. Bu durum anneden geçen antikor düzeyinin düşmesine bağlı olarak 3-6 ay sürebilir.<sup>70,71</sup>

3. Fetus'un Antitiroid İlaçlara Maruz Kalması: Anneye ait antitiroid ilaçlar, yenidoğanda tiroid hormon sentezinde azalmaya neden olabilir. Bu doğumu takip eden birkaç gün/hafta devam edebilir.

4. Annenin İyoda Maruz Kalması: Annenin amiodaron (antiaritmik ajan) alması bebeklerinin geçici hipotiroidiye neden olabilir. Bu 4-5 aya kadar sürebilir ve nörolojik bulgular gözlenebilir.<sup>72</sup> İyod içeren antiseptik ürünlerin tipine ve maruziyet süresine bağlı olarak annede kullanılması sonucu da geçici hipotiroidizm görülebilir.

5. Yenidoğan'ın İyoda Maruz Kalması: Çok yüksek miktarlarda iyoda maruziyet özellikle preterm yenidoğanlarda hipotiroidiye neden olabilir.<sup>72</sup>

6. Karaciğer Hemanjiomu: Tip-3 iyodotropin deiyonidaz enziminin aşırı miktarda üretilmesi sonucu görülür. T4 düzeyi düşük, T3 ve TSH düzeyi yüksek bulunur. Tümör tedavisi yapıldığı takdirde hipotiroidi geriler.<sup>74</sup>

7. DUOX2 (THOX2) ve DUOXA2 genlerindeki mutasyonlar sonucu geçici konjenital hipotiroidi görülebilir.

### 2.1.7. Tanı

KH tanısı, tarama programları olan ülkelerde doğumdan sonra yapılan tarama testleri ile konulabilmektedir. Tarama programları olmayan ülkelerde doğan bebeklerde ise çoğunlukla hipotiroidinin klinik belirtileri ortaya çıktıktan sonra tanı konulması söz konusudur.

KH tanısı T4'ün düşük, TSH'nın yüksek olması ile doğrulanır.

### 2.1.8. Tedavi

KH'li tüm yenidoğanlar mümkün olan en kısa zamanda Tiroid Hormon (Levotiroksin) tedavisi ile ötiroid hale getirilmelidir.<sup>1,7,8,76</sup> Kognitif bulguların düzeyi, özellikle de ağır KH vakalarında, doğumdan sonra yeterli ve zamanında tedaviye başlanması ile ilişkilidir. Tedaviye doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde başlanılırsa, bebekte zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azalır.

Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan bebeklerde KH'ye ait şüphe varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir.<sup>8,76</sup>

Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından izlenmelidir.

Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra T4 ve bir ay sonra da TSH normale döner.

Tedavinin başlanmasından 2-4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrol edilmesi tavsiye edilir.<sup>8</sup>

## 2.2. Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı

KH, yenidoğan döneminde taraması yapılan onlarca hastalıktan birisidir. Yenidoğan tarama programı ilk olarak 1960'lı yıllarda Guthrie'nin öncülüğünde Fenilketonüri hastalığı için geliştirilmiştir.<sup>75</sup>

KH tanısı yenidoğanda semptomların genellikle çok sınırlı olması nedeniyle hayatın ilk haftalarında tanınması zordur. Erken dönemde tedaviye başlanmadığı takdirde ağır somatik gelişme geriliği ile birlikte karakteristik görünüm, mental retardasyon ve nörolojik sekellere sebep olan çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalığıdır.

Tarama programının asıl amacı KH'ye bağlı gelişme geriliği ve mental retardasyon gelişmeden hastalığın tanısını koymaktır. Klinik olarak yararı yanında tarama programı ile KH tanısının maliyeti, hastalık bulguları ortaya çıktıktan sonraki tanı koyma maliyetlerinden çok daha düşüktür. KH tanısı konulan bebeklerin topluma hem sosyal hem de ekonomik açıdan getireceği yük de ayrı bir başlık oluşturmaktadır.

KH tarama programlarının pilot çalışmaları ilk olarak 1974 yılında Quebec (Kanada) ve Pittsburgh (ABD)'de başlatılmıştır. Şu anda ise KH taraması Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Japonya, Avustralya, bazı doğu Avrupa ülkeleri, Asya, Güney ve Orta Amerika yapılmaktadır.<sup>76</sup> Ülkemizde ise 25 Aralık 2006 tarihinden itibaren, topuktan filtre kağıdına alınan kandan, TSH ölçüm esasına dayalı olarak KH taraması yenidoğanlarda Sağlık Bakanlığı tarafından ulusal düzeyde uygulanmaya başlanmıştır.<sup>77</sup>

### 2.2.1. KH Tarama Metodları

Yenidoğan taramalarında KH tanısı koymak için yapılan tarama testlerinde iki metod söz konusudur. Son zamanlarda primer TSH ve ek olarak T4 ölçümü kombine yapan programlarda artış gözlenmektedir.

TSH ile tarama, gerekirse T4 ölçümü: Avrupa, Japonya, Kanada, Meksika, ABD ve ülkemizde bu metod uygulanmaktadır. Ülkemizde “microplate elisa” yöntemi ile fitler kağıdına alınan kan örneklerinde TSH ölçülür. Çıkan sonuca göre topuk kanı tekrarı istenir yada serumda T4 ve TSH ölçümü yapılır.

TSH ölçümü ile yapılan tarama programlarında, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) eksikliğine bağlı geçikmiş TSH yükselmesi, santral hipotiroidizm ve hipotiroidemi vakaları kaçırılacaktır.<sup>76,78</sup>

Doğum yapan anne ve bebeklerin doğumdan sonraki 48 saatten önce hastaneden taburcu edilmesi yönündeki yaklaşım TSH ölçümünde sorun oluşturmaktadır. Çünkü postnatal dönemde gözlenen TSH yüksekliği ilk 48 saat içinde tespit edilemeyebilir ve “yalancı negatif test” sonucunda KH’li bebekler gözden kaçabilir.

Primer KH için, TSH tarama metodunun sensitivitesinin %97.5, spesifitesinin %99 olduğu bildirilmektedir.<sup>79</sup>

T4 ile tarama, gerekirse TSH ölçümü: Bu metodda filtre kağıdına alınan topuk kanı örneğinde taramada “T4 düşük” bulununca TSH bakılması söz konusudur. T4 bakılması sonucunda primer hipotiroidi ve aynı zamanda TSH bakılacağı için santral hipotiroidi tespiti de yapılabilecektir. Ayrıca TBG eksikliği de tespit edilebilecek ve potansiyel olarak hipertiroidi saptanabilecektir. Ancak bu metodla T4 değeri normal olan, sonradan TSH yüksekliği gelişen vakalar gözden



kaçacaktır.<sup>76,78</sup> Bu metod ile taramanın sensitivitesi %98 ve spesifisitesi %99'un üzerinde bulunmuştur.<sup>79</sup>

TSH ve T4'ü ölçümü: Ayrıca 3. olarak da tarama programları içerisinde Hem TSH hem de T4'ü aynı anda ölçen sistemler mevcuttur. Bu uygulama tarama için ideal bir yaklaşım oluşturur.

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

#### 2.2.2. Tarama İçin Kan Örneği Alımı

Tarama sonuçlarının hatasız ve en kısa zamanda ortaya çıkarılması için alınan topuk kanı örneklerinin uygun şartları sağlaması gerekir. Bu da doğru zamanda (doğduktan sonraki 3.-5. günler arasında), tarama için özel hazırlanmış filtre kağıdına (üzerinde daireler bulunan Guthrie filtre kağıdı), yeterli miktarda kalın damla şeklinde topuk kanı örneği alınarak, uygun şartlarda saklama (oda ısısında, düz ve kuru zeminde kurutularak) ve laboratuara ulaştırılması demektir. Eğer örnekler ilk 24-48 saat içerisinde alındı ise yalancı pozitif yükseklikleri saptanabilir.

Transfüzyon sonrasında ve hasta olan bebeklerde ise yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Kan transfüzyonu yapılan bebeklerde kan örneğinin işlemde önce ya da işlemde 48.-72. saat sonra alınması zorunludur. Evde doğum ile dünyaya gelen, ciddi derecede hasta veya prematür olan bebeklerde tarama için 7.güne kadar beklenebileceği belirtilmektedir.<sup>76,78</sup>

İyot kontaminasyonu geçici hipotiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biri olduğundan iyot içeren bileşenlere maruz kalan yenidoğanlardan ikinci kez kan örneği alınmalıdır. Bir bebek başka bir

hastaneye transfer edilirse ilk hastane mutlaka örneğin alındığını bildirmelidir. İkinci hastane transfer öncesi kanın alındığına dair bilgi alamıyorsa mutlaka tekrar örnek almalıdır.

Tarama yenidoğandan alınan topuk kanı örneklerinin analizi ile olmaktadır. Tarama için özel filtre kağıtları (Guthrie kağıdı) hazırlanmıştır. Bebeğin topuğu temizlendikten sonra topuğun taban yüzeyinin iç veya dış kısmı steril bir lanset ile 2,5 mm'den daha derin olmayacak şekilde delinir. İlk damla kan silindikten sonra filtre kağıdına her iki yüzde de yuvarlak alanın tamamını kaplayacak şekilde kalın damla şeklinde kan alınmalıdır. Bu şekilde kağıt üzerindeki tüm yuvarlaklar kan ile doldurulmalıdır. Eski damlatılmış kan örneğinin üzerine tekrar kan damlatılması veya iki kez damlatılması gibi üst üste kan damlalarının getirilmesi yanlış sonuçlara neden alacağı için kullanılmamalıdır. Teknik olarak uygunsuz ya da yetersiz derecede kan içeren örnekler çalışılmamalıdır. Filtre kağıdı ellenmemeli, ıslak zeminde bırakılmamalı ve diğer maddelerle kontamine edilmemelidir. Doğrudan ısı ve ışık ile teması engellenmelidir.

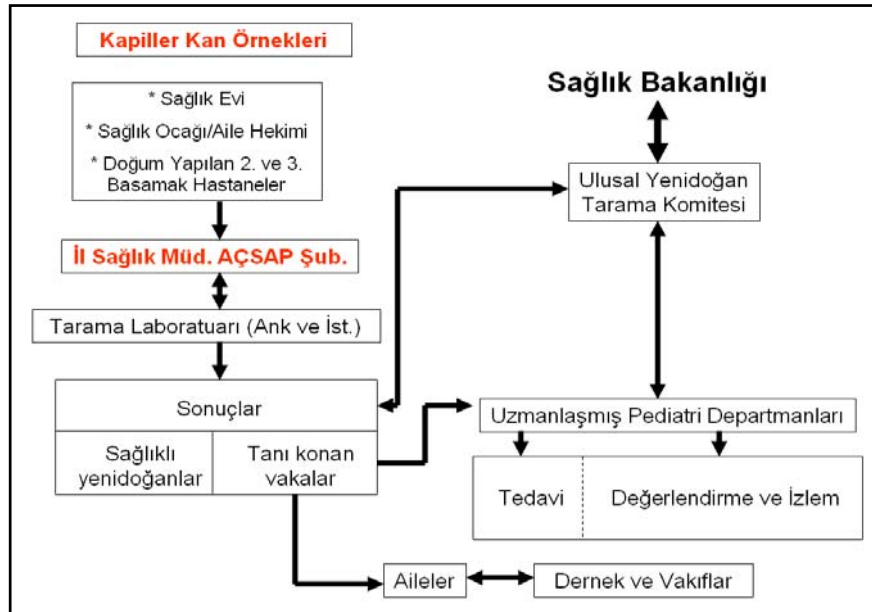
Bir diğer önemli nokta ise tarama programında kullanılan filtre kağıtlarının üzerinde yer alan formun sağlık personeli tarafından eksiksiz ve okunaklı doldurulmasıdır.

Ülkemizde Yenidoğan Tarama Programı (YTP), Sağlık Bakanlığı tarafından Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı koordinasyonu ile 25 Aralık 2006 tarihinde ulusal düzeyde başlatılmıştır. İl Sağlık Müdürlüğü Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Şube Müdürlükleri tarafından koordinasyonu tüm sağlık birimlerinde alınan kan örnekleri bekletilmeden en kısa zamanda tarama laboratuvarına ulaştırılması amaçlanmaktadır.

İl genelindeki tüm sağlık birimlerinden toplanan topuk kanları, İl Sağlık Müdürlüğü AÇSAP Şubelerinde tüm sağlık kuruluşlarından toplanır. Her il kendi organizasyonu ile filtre kağıtlarının üzerinde yer alan formdaki anne ve bebeğe ait bilgiler önce internet ortamında hazırlanan web yazılımına aktarılır. Daha sonra tek bir paket halinde haftada iki defa olmak üzere Ankara ve İstanbul Hıfzıssıhha Merkezi bünyesinde kurulan yenidoğan tarama laboratuvarlarına gönderilmektedir. İllerin coğrafik yapıları ile beklenen canlı doğum sayıları göz önünde alınarak, bu iki merkezden hangisine ve haftanın hangi günleri gönderecekleri planlanmıştır.

Tarama laboratuvarlarına ulaştırılan kan örnekleri KH, Fenilketonüri ve Biotidinaz Eksikliği yönünden test edilmektedir.

Her il için, Türkiye Pediatrik Endokrinoloji Derneği üyesi olan ve görevlendirmede gönüllü görev alan bir Pediatrik Endokrinoloji uzmanı tespit edilmiştir. KH yönünden şüpheli çıkan sonuçlar ve vakalar bu uzmanlar tarafından değerlendirilmektedir (Şekil 1).

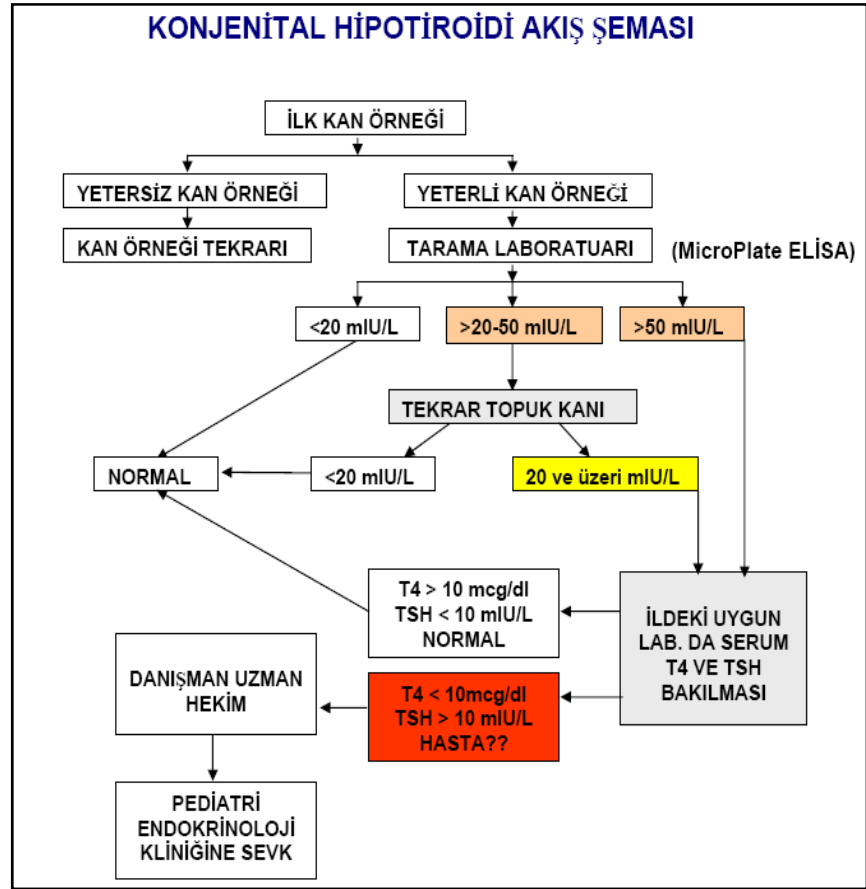


Şekil 1. Tarama Akış Şeması

### 2.2.3. Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Şekil 2’de yer alan Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması, Sağlık Bakanlığı tarafından kurulan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Bilim Komisyonu tarafından oluşturulmuştur.

Akış Şeması’nda görülen KH için belirlenen kesme noktası (cut-off) değerleri tarama laboratuvarı tarafından uygulanan test tekrar değerlendirilerek değerler “<15 mIU/L”, “15-50 mIU/L” ve >50 mIU/L olarak uygulamaya konulmuştur.



Şekil 2. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması

Tarama sonuçları T4 ve TSH değerlerine göre aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir;

### 1. Düşük T4, Yüksek TSH Değerleri

T4 düşük ve TSH >50 mIU/L'den fazla ise primer hipotiroidi tanısı konulur. Tarama TSH konsantrasyonları hafif yükselmiş ancak 20-50mIU/L olan vakalarda ikinci bir yenidoğan taraması için başka bir filtre kağıdına örnek alınmalıdır. Türkiye'deki tarama programında ise bu 15-50mIU/L arası olarak uygulanmaktadır. Yenidoğanlarda yaşa göre normal değerlerin kullanılması çok önemlidir. Çoğu bebeğin değerlendirildiği dönem olan postnatal 2-6 haftalar arasındaki serum TSH referans değeri 1.7-9.1 mIU/L'dir.<sup>76,78,80</sup>

### 2. Normal T4, Yüksek TSH Değerleri

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

Reseptörünün (TSH-R) inaktive edici mutasyonları yenidoğan döneminde kompanse, sublinik primer hipotiroidiye neden olur.<sup>80</sup>

Böyle durumlarda tedavinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak hipotalamo-hipofizer aks, T4 düşüklüğüne vücudun diğer bölgelerinden daha hassastır. Bu nedenle birçok hekim 2 haftadan sonra serum TSH düzeyinin 10 mIU/L'den fazla olmasını anormal olarak değerlendirmektedir. Eğer tedavi başlanmamış ise 2 ve 4 haftalarda yapılan ölçümlerde bu yüksekliğin devam etmesi durumunda tedavi başlanmalıdır. Postnatal bir aydan sonra TSH konsantrasyonunun 6-10 mIU/L arasında olan hastaların durumu ise yine tartışmalıdır. Eğer tedavi başlanacak olursa, 3 yaşında ilaç kesilerek tekrar değerlendirme

yapılmalıdır.<sup>76</sup>

### 3. Düşük T4, Normal TSH Değerleri

Yenidoğanların %3-5'inde gözlenir. Bu durum hipotalamik-hipofizer immatüriteden kaynaklanabilir. Prematüre yenidoğanlarda daha sık gözlenir. Hastalıklar esnasında, TBG eksikliklerinde (1/5000), santral hipotiroidi durumlarında (1/25.000-50.000), primer hipotiroidi olup da TSH yükselmesinin geciktiği durumlarda (1/100.000) görülebilir. Yine dopamin infüzyonu ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı da bu duruma yol açabilir.<sup>81</sup>

Çoklu hipofizer hormon eksikliği düşünülen vakalarda ise PROP1, LHX3, POU1F1 genetik defektlerin olabileceği hatırlanmalıdır. Aynı zamanda zor doğum ve anoksinin de TSH ve büyüme hormonu eksikliğine neden olabileceği hatırlanmalıdır.<sup>82</sup>

Bu hastaların nasıl yönetileceği konusunda uzlaşma mevcut değildir. Bu tür bebeklerin çoğunda serbest T4 (sT4) düzeyleri normal olup, sonraki takiplerinde de normal değerler elde edilir. Santral hipotiroidi ve gecikmiş TSH artışı olan vakalar dışında bu tür hastaların T4 ile tedavilerinin yararlı olduğu henüz gösterilmemiştir.<sup>83</sup>

### 4. Düşük T4, Gecikmiş TSH artışı

Düşük T4 ve normal TSH düzeyi, yenidoğanlarda 1/100.000 oranında görülür. Sonraki değerlendirmede ise TSH düzeyi yüksek bulunur. Bu tablo özellikle düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ciddi derecede hasta olan preterm ve term yenidoğanlarda görülür. Bu tabloya yol açan nedenin hipofiz-tiroid ekseninde geri bildirim mekanizmasının bozulması veya geçici hipotiroidi yapan aşırı iyoda maruziyet olabileceği düşünülmektedir. Eğer TSH yüksekliği 6. haftada hala yüksek seyrediyorsa tiroid hormon

replasmanı başlanmalı ve 3 yaşından sonra tekrar değerlendirilmelidir.<sup>76</sup>

### 5. Geçici TSH yüksekliği

Kuzey Amerika'da insidansı 1/50.000'dir. İyot eksikliği olan bölgelerde ve pretermelerde daha sık görülmekle birlikte sağlıklı term yenidoğanlarda da görülebilir. İntrauterin dönemde annenin kullandığı antitiroid ilaçlara maruz kalma, maternal tiroid reseptör antikoru (TRAB) varlığı, heterozigot tiroid oksidaz 2 eksikliği, TSH-R germline mutasyonu, endemik iyot eksikliği ve prenatal veya postnatal aşırı miktarda iyoda maruz kalma sonucu görülebilir. Annenin otoimmün tiroid hastalığı varlığında veya önceki çocukların geçici hipotiroidi öyküsü varlığında bu olasılık hatıra gelmelidir. Plasentadan geçen antikorların IgG yapısından dolayı, bu antikorların yarılanma süresi 3-4 hafta olup, serumdan temizlenmeleri 3-6 aylık bir süre alır. Annenin antitiroid ilaç alması sonucu oluşan hipotiroidide, T4 ve TSH düzeyleri doğumdan 1-3 hafta sonra normale döner.<sup>76,78,84</sup>

### 6. Düşük T4 ve Yüksek TSH

Aksi kanıtlanıncaya kadar konjenital hipotiroidi olarak kabul edilir. Tiroglobülin düzeyinin yüksek olması dishormonogenez olasılığını düşündürür. Ektopi varlığında kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konur ve tedavi başlanır. Sintigrafide "uptake" yok ancak ultrasonda bez mevcut ise, TSH-R kusuru, iyot transport kusuru, maternal TRAB varlığı olasılıkları düşünülmelidir. Normal bir sintigrafi bulgusu iyot "uptake"inin normal olduğunu gösterir. Fakat T4 sentezi kusurlu olabilir. Yine tiroglobulin düzeyinin ölçülmesi tiroglobulin sentez kusurunu ortaya koyabilir. Antitiroid ilaçlar da benzer tabloya neden olabilir. Kardeş öyküsünün olması enzim kusurunu düşündürür. Bu ailelere genetik danışma verilmelidir.<sup>76,78,80</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma 19 Nisan – 21 Mayıs 2010 tarihleri arasında uygulanmış yuvalandırılmış vaka-kontrol çalışması ve metodolojik araştırmadır.

#### 3.1. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini 2009 yılı içerisinde Ankara ilinde doğan ve Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında topuk kanı alınan yenidoğan bebekler oluşturmaktadır. Konjenital Hipotiroidi tanısı almış 84 bebek (vaka grubu) ile aynı yıl içerisinde doğan benzer özellikler (yaş, cinsiyet, oturduğu bölge) gösteren 188 sağlam bebek (kontrol grubu) oluşturmaktadır.

Ankara ilinin nüfusu, 2009 yılında Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan Adrese Dayalı Kayıt Sistemi nüfus sayımına göre 4.650.802 kişi olarak tespit edilmiştir. 2009 yılı için Sağlık Bakanlığı tarafından Ankara ili için projekte edilen hedef bebek nüfus sayısı ise 73.612'dir. Aynı yıl içinde Ankara ilinde taranan bebek sayısı 68.827'dir. Yenidoğanların %93.5'ine ulaşılmıştır.

#### 3.2. Araştırmanın Örneklemi

Ankara ilinde İl Sağlık Müdürlüğü organizasyonu ile il sınırları içerisinde 2009 yılı içerisinde doğum hizmeti veren tüm kamu ve özel hastanelerde doğan bebeklerden topuk kanı hastaneden taburcu olmadan alınmıştır. Eğer bebek hastaneden erken taburcu edilmiş veya nadiren de olsa evde doğum gerçekleşmiş ise doğumu takiben 3.-5. günlerde topuk kanı örneği alınma görevi sağlık ocakları (15 Temmuz 2010 tarihinden itibaren ise aile hekimleri) tarafından yerine getirilmiştir.



Tarama laboratuvarına gönderilmek üzere organizasyon şemasına uygun olarak kan örnekleri bekletilmeden İl Sağlık Müdürlüğü Ana Çocuk Sağlığı Şubesi tarafından toplanılmıştır.

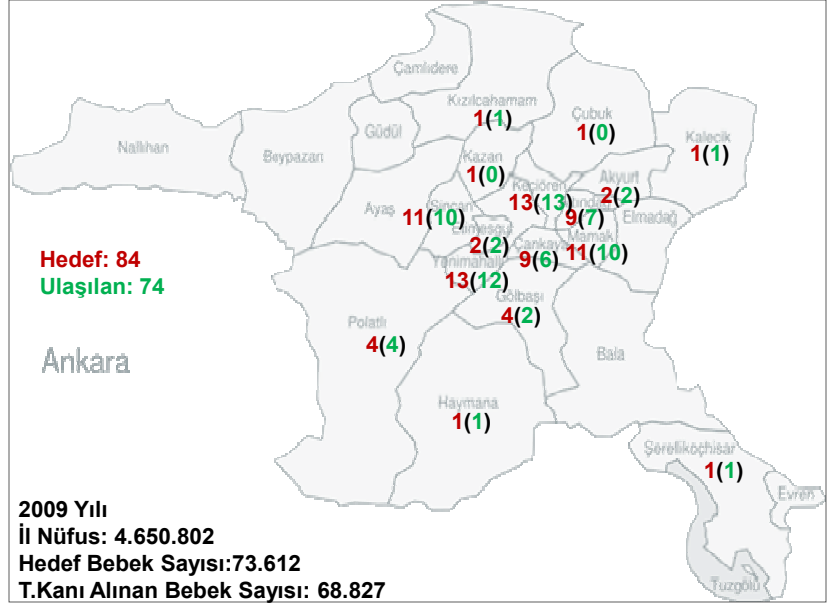
Taramadan sorumlu laboratuvarlara gönderilmeden önce İl Sağlık Müdürlükleri tarafından yapılan organizasyon ile filtre kağıtları üzerindeki formlarda yer alan kimlik bilgileri ve barkod numarası tarama programı için özel tasarlanan web yazılımına aktarılmıştır.

2009 yılında Ankara İl Sağlık Müdürlüğü tarafından 68.827 bebekten alınan 77.412 adet topuk kanı örneği (bu sayıya mükerrer alımlarda dahil) Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı bünyesindeki Yenidoğan Tarama Laboratuvarına gönderilmiştir.

Örnekleme, Tarama Programı kapsamında Ankara ilinde doğan ve elektronik ortamda kayıtları alınan bebekler arasından seçilmiştir. Uygulanan akış şeması direktifleri uyarınca, TSH değeri yüksek çıkıp sevkleri yapılan ve 2./3. basamak sağlık kuruluşlarında KH tanısı konulan 84 KH'li bebek vaka grubuna alınmıştır. Benzer özellikler gösteren 188 bebek kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Ailesel risk faktörleri açısından yapılan literatür taraması sonucunda tanı konulduğu belirtilen 84 vaka cinsiyet, yaşadığı bölge (ilçe) ve doğum ayına göre gruplandırılmışlardır. Bu değişkenlere göre de elektronik ortamda yer alan "yeni numune" kayıtları gruplandırılarak en az 2 katı olacak şekilde "188" yenidoğan kontrol grubu olarak "rastgele sayılar tablosu" yöntemiyle seçilmiştir. Tespit edilen tüm bebeklerin adresleri web tabanlı yazılım programından elde edilerek ziyaret edilmiş, 272 bebeğin 252'sine ulaşılarak araştırma hakkında bilgi verilerek hazırlanan anket uygulanmıştır. Ulaşılamayan 20 bebekten 7'sinin başka ile göç ettiği, 4'ünün Ankara ili içerisinde taşındığı, 9'unun ise verilen adreste

bulunamadığı tespit edilmiştir. Tüm örneklem içerisinde %93 oranında bir katılım sağlanmıştır. (Bu oran vakalar için %88, kontroller için %95'dir.)



Şekil 3. Vaka ve Kontrollerin İlçe ve Ulaşıma Durumlarının Dağılımı, Ankara 2009

### 3.3. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma yuvalanmış vaka-kontrol çalışması ve metodolojik araştırmadır.

### 3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

#### 3.4.1. Bağımsız Değişkenler

3.4.1.1. Tanımlayıcı Değişkenler: Annenin yaşı, öğrenim durumu, çalışma durumu, sosyal güvencesi, babanın yaşı, sosyoekonomik durum

3.4.1.2. Anne ve Baba ile ilgili Değişkenler: Kan bağı varlığı, kan uyumsuzluğu varlığı

Anne öyküsü (yaş, eğitim, gebelik öyküsü, hastalık öyküsü, iyotlu tuz kullanım vb)

3.4.1.3. Bebek İle İlgili Değişkenler: Bebeğin doğum yeri, Bebeğin cinsiyeti, bebeğin doğum kilosu, bebeğin doğum haftası

3.4.1.4. Gebelikle İlgili Değişkenler: Annenin gebelik öyküsü, tekil/çoğul gebelik durumu, gebelik oluşma biçimi, doğumun yapıldığı yer, doğum şekli, kaçınıcı gebelik, düşük/ölü doğum/bebek ölümü öyküsü, iki gebelik arası süre, sigara/alkol/radyasyona maruziyet/ilaç öyküsü, kilo alım miktarı, gebelik süresince hastalık öyküsü, iyotlu tuz kullanma öyküsü

3.4.1.5. Ailede ve Yaşanılan Çevrede Kalıtsal Hastalık ve Konjenital Hipotiroidi İle İlgili Değişkenler

3.4.1.6. Konjenital Hipotiroidi Tanısı ile İlgili Değişkenler: Tanı alınan kurum, tedavi alma öyküsü, kontrol sıklığı öyküsü

3.4.2. Bağımlı Değişkenler

3.4.2.1. Konjenital Hipotiroidi varlığı

3.5. Araştırmada Kullanılan Araç-Gereç

3.5.1. Anket

Araştırmada ülkemiz ve dünyada yayınlanan literatür taraması sonucunda KH tanısı alan bebeklerde ailesel risk faktörleri oluşturabilecek durumlar tespit edilerek oluşturulan toplam 54 sorudan oluşan anket kullanılmıştır.

Ek.1'de yer alan anket 7 bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölümde; ebeveynlerin temel tanımlayıcı özelliklerini (yaş, öğrenim durumu, meslek çalışma durumları ve sosyal güvence durumlarını) sorgulayan toplam 8 soru yer almaktadır.

İkinci bölümde; ebeveynler arasında kan bağı varlığı, varsa derecesi ve kan uyumsuzluğu olup olmadığını sorgulayan 3 soru yer almaktadır.

Üçüncü bölümde; bebeğin doğum ayını, cinsiyetini, kilosunu, gestasyonel yaşını, tekil/çoğul durumunu sorgulayan 5 soru yer almaktadır.

Dördüncü bölümde; gebeliğin oluşma biçimini, doğumun yapıldığı yeri, doğumun şeklini, annenin kaçınıcı gebeliği olduğunu, kaçınıcı yaşayan çocuk olduğunu, canlı doğup ölen bebek öyküsünü, düşük/düşük tehdidi varlığını, bir önceki gebelik ile arasında geçen süreyi sorgulayan toplam 11 soru yer almaktadır.

Beşinci bölümde; annenin bu gebeliği süresince sigara, alkol, radyasyon, ilaç maruziyetini, kilo alma durumunu, gebeliği süresince varsa geçirdiği hastalık öyküsünü ve gebelik süresince iyotlu tuz kullanma durumlarını ve gebeliği geçirdiği bölgeyi sorgulayan toplam 14 soru yer almaktadır.

Altıncı bölümde; ailede ve yaşadığı çevrede kalıtsal hastalık varlığı, tiroid ile ilgili hastalık varlığı, Konjenital Hipotiroidi tanısı alan olup olmadığı ve bebeğin KH tanısı alma durumuna ilişkin toplam 9 soru yer almaktadır.

Yedinci bölümde; KH tanısı alan bebeğin tanı aldığı kurumu, tedavi alma durumunu, kontrol sıklığını, başka hastalık olup olmadığını,

hayatta olup olmadığını ve hayatta değilse ölüm nedenini sorgulayan toplam 9 soru yer almaktadır.

### 3.6. Araştırmanın Uygulama Şekli

Araştırma; araştırmacı dışında Ankara İl Sağlık Müdürlüğünde Yenidoğan Tarama Programında görevli 2 sağlık personeli ile vaka tespit edilen 17 ilçe Sağlık Grup Başkanlığı (SGB)'nda (Akyurt, Altındağ, Çankaya, Çubuk, Etimesgut, Gölbaşı, Haymana, Kalecik, Kazan, Keçiören, Kızılcahamam, Mamak, Polatlı, Pursaklar, Şereflikoçhisar, Sincan, Yenimahalle) YTP sorumlusu sağlık personeli tarafından 19 Nisan-21 Mayıs 2010 tarihleri arasında yürütülmüştür.

2010 yılı Mart ayı içinde anketin ön deneme uygulaması yapılmıştır. Kullanılan terminoloji anket uygulananlar için tekrar gözden geçirilmiştir. Bulunan aksaklıklar dikkate alınarak anket formu yeniden gözden geçirilerek düzenlenmiştir.

Bu araştırmanın Ankara ilinde yapılabilmesi ve YTP verilerinin kullanılması için Sağlık Bakanlığı ve Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'nden gerekli resmi izin alınmıştır (Ek.2). Araştırmanın anket uygulaması aşamasına geçilmeden önce, İl Sağlık Müdürlüğü AÇSAP Şube Müdürü, YTP sorumluları ve 17 ilçenin SGB'nda programı yürüten sağlık personeli ile toplantılar yapılmıştır. Her bir ilçenin tarama sorumlusuna önceden hazırlanan vaka ve kontrol grupları isim ve adresleri listeler halinde elden teslim edilmiştir. Yapılan toplantı sırasında ankette yer alan her bir soru tek tek gözden geçirilerek yanlış bir anlamaya yer verilmemeye dikkat edilmiştir. Ayrıca ankette yer alan soruların açıklamaları da ayrı bir liste ile tüm sorumlulara dağıtılmıştır. Anket, 17 ilçenin SGB'nda programı yürüten sağlık personeli tarafından annelere uygulanmıştır. Araştırma başlamadan önce örnekleme seçilen aileler yapılan ev ziyaretleri ile adreslerine ulaşılarak anket hakkında

bilgilendirilmiştir. Eğer anne uygun ise anket gerçekleştirilmiş, eğer uygun değilse anketin uygulanma zamanı için katılımcıya uygun gün ve saat belirlenerek adreslerine tekrar ziyaret planlanmıştır. Katılımcılara uygulama süresi yaklaşık 20-25 dakika olan anket yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır.

### 3.7. Verilerin Analizi

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 programına aktarılıp aynı programda veri kontrolü yapıldıktan sonra analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılımı, ortalama  $\pm$ SD ve ortanca kullanılmıştır. Tek değişkenli (univariate) analizlerde Ki-kare Analizi, Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, T-testi, Odds Ratio (%95 Güven Aralığı) yapılmıştır. Çok değişkenli (multivariate) analizlerde Logistik Regresyon Bacward-LR modeli yapılmıştır. Ayrıca tarama testinin kesme noktası analizinde ROC Eğrisi Analizi yapılmıştır. Duyarlılık (sensitivite), seçicilik (spesifisite), (+) prediktif değer, (-) prediktif değer Olabilirlik Oranı (Likelihood Ratio=LR) ve Kappa hesaplanmıştır.

### 3.8. Araştırma Takvimi

Araştırmada izlenen takvim Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Araştırma Takvimi

<b>Tarih</b>	<b>Araştırma Aşamaları</b>
Mayıs-Eylül 2009	Literatür taraması
Ekim 2009-Ocak 2010	Araştırmanın planlanması
Şubat 2010	Anket formunun oluşturulması
Mart 2010	Ön uygulama
Nisan-Mayıs 2010	Uygulama
Haziran- Ekim 2010	Verilerin bilgisayara aktarılması
Ekim 2010- Haziran 2011	Verilerin analizi, yazımın tamamlanması

### 3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Araştırmaya dahil edilen bazı ailelerin tarama programı için kan alınan filtre kağıdı üzerindeki forma kendilerine ait telefon ve adres bilgilerini yanlış verdikleri tespit edilmiştir. Bazı ailelerin ise göç ettikleri belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen 20 aileye (10 vaka, 10 kontrol) ulaşamamıştır.

Ankete katılan bazı kişilerde hafıza faktörüne bağlı olarak kısıtlılıklarla karşılaşmıştır. Gebelik öyküsü ile ilgili bölümde “iki gebelik arasındaki süreyi” hatırlamakta bazı anneler zorluk yaşamışlardır.

Yaşanılan bölge ile ilgili sorularda ise yeterli bilgiye ulaşmak her zaman mümkün olamamıştır. Şehir hayatının getirdiği yaşam tarzına bağlı olarak güçlü olmayan komşuluk ilişkileri nedeniyle yaşadıkları çevrede “başka kişilerde konjenital hipotiroidi varlığı” ile ilgili soruya ait bazı annelerin verdiği yanıtlar yetersiz olmuştur.

Ailelerin yaşadığı yerler açısından kır-kent ayrımı çalışmada yapılmamıştır.

Anketlerin uygulama aşamasında “ebeveynler arasında akrabalık olduğunu” belirten bazı anneler “akrabalık derecesi” konusundaki anket sorusuna sağlıklı ve güvenilir yanıt verememişlerdir. Bu nedenle anketlerin analizinde akrabalık derecesi bölümü değerlendirilememiş ve çalışmaya alınamamıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Tanımlayıcı Bulgular**

Araştırmaya Ankara ili sınırları içinde ikamet edenler alınmıştır. 2009 yılında canlı doğum gerçekleştirmiş olup, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında bebeklerinden tarama programı için kan örneği alınmış 252 kişi katılmıştır.



İncelenenlerin temel tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı Tablo.3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ebeveynlerin Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Annenin yaş grubu</b>		
15-19	8	3.2
20-24	68	27.0
25-29	81	32.1
30-34	53	21.0
≥35	42	16.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Annenin öğrenim durumu</b>		
Okur yazar değil	5	2.0
Okur yazar	4	1.6
İlkokul mezunu	87	34.5
Ortaokul mezunu	47	18.7
Lise mezunu	71	28.2
Yüksekokul/ Üniversite mezunu	38	15.1
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Annenin sosyal güvence durumu</b>		
Yok	30	11.9
SGK	205	81.3
Yeşil Kart	12	4.8
Özel Sigorta	5	2.0
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Babanın yaş grubu</b>		
15-19	1	0.4
20-24	16	6.3
25-29	80	31.7
30-34	82	32.5
≥35	73	29.0
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Babanın öğrenim durumu</b>		
Okur yazar değil	1	0.4
Okur yazar	1	0.4
İlkokul mezunu	65	25.8
Ortaokul mezunu	36	14.3
Lise mezunu	95	37.7
Yüksekokul/ Üniversite mezunu	54	21.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Babanın gelir getiren herhangi bir işte çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	233	92.5
Çalışmıyor	19	7.5
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Hane halkı gelir düzeyi</b>		
750 TL'den az	80	31.7
750-1.140 TL	94	37.3
1.141-2.465 TL	51	20.2
≥2.465	27	10.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*%\*: Sütun yüzdesi

Tablo 3'de araştırmaya katılanların bazı sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı görölmektedir. Bu tabloya göre incelenen bebeklerin ebeveynlerinden annelerinin, %3.2'si (8 kişi) 15-19 yaş grubunda, %16.7'si (42 kişi) 35 ve üzeri yaş grubunda, %32.1'i ise (81 kişi) 25-29 yaş grubundadır.

Araştırmaya dahil edilen bebeklerin anneleri öğretim durumuna göre incelendiğinde; %2.0'sinin (5 kişi) okur yazar olmadığı, %34.5'inin (87 kişi) ilkokul mezunu, %15.1'inin (38 kişi) yüksekokul/üniversite mezunu olduğu görölmüştür.

Anneler sosyal güvence durumuna göre incelendiğinde; %11.9'unun (30 kişi) sosyal güvencesinin olmadığı, %81.3'ünün (205 kişi) Sosyal Güvenlik Kurumu kapsamında bulunduğu, %4.8'inin (12 kişi) yeşil kartlı olduğu belirlenmiştir.

İncelenen bebeklerin ebeveynlerinden babalarının, %0.4'ü (1 kişi) 15-19 yaş grubunda ve %32.5'i (82 kişi) 30-34 yaş grubundadır.

Araştırmaya dahil edilen bebeklerin babaları öğretim durumuna göre incelendiğinde; %0.4'ünün (1 kişi) okur yazar olmadığı, %37.7'sinin (95 kişi) lise mezunu, %21.4'ünün (54 kişi) yüksekokul/üniversite mezunu olduğu görölmüştür.

Ebeveynlerden babanın gelir getiren bir işte çalışma durumu incelendiğinde; %92.5'inin (233 kişi) alışır durumda olduğu, %7.5'inin (19 kişi) alışmadığı belirlenmiştir.

Ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerinden hane halkına ait gelir düzeyi incelendiğinde; %31.7'sinin (80 kişi) 750 TL'den az aylık kazancı varken %10.7'sinin (27 kişi) 2.465 TL'den fazla aylık kazancı olduğu görölmüştür.

Tablo 4. İncelenenlerin Annelerinin Çalışma Durumunun Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Gebelikten önceki son bir yılda çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	54	21.4
Çalışmıyor	198	78.6
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Gebeliğin ilk 3 ayında çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	40	15.9
Çalışmıyor	212	84.1
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Gebeliğin geri kalan süresinde çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	34	13.5
Çalışmıyor	218	86.5
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Halen bir işte çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	26	10.3
Çalışmıyor	226	89.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*: Sütun yüzdesi

Araştırmaya alınan bebeklerin annelerinin çalışma durumu incelendiğinde, her grubun kendi içinde yapılan değerlendirmesinde; gebelikten önceki son bir yılda annelerin %21.4'ünün (54 kişi), gebeliğin ilk üç ayında %15.9'unun (40 kişi), gebeliğin geri kalan süresinde %13.5'inin (34 kişi) çalışıyor olduğu ve annelerin %10.3'ünün (26 kişi) ise halen çalıştığı tespit edilmiştir.

İncelenenlerin aile yapılarının özelliklerinin dağılımı Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. İncelenenlerin Aile Yapılarının Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Anne ile baba arasında kan bağı varlığı</b>		
Var	40	15.9
Yok	212	84.1
Bilinmiyor	-	-
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*%: Kolon yüzdesi

Araştırmaya alınan bebeklerin aile yapılarının özellikleri incelendiğinde; %15.9'unun (40 kişi) anne ile babası arasında kan bağı-akrabalık ilişkisi olduğu, %9.1'inin (23 kişi) anne ile babası arasında kan uyuşmazlığı olduğu belirlenmiştir.

İncelenen bebeklerin annelerinin gebelik öykülerine ait özelliklerin dağılımı Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. İncelenen Bebeklerin Annelerinin Gebelik Öykülerine Ait Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Bu gebeliğin durumu</b>		
Tekil	239	94.8
İkiz	12	4.8
Üçüz	1	0.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebeliğin oluşma biçimi</b>		
Normal	238	94.4
Üremeye yardımcı tedavi ile ( Tüp bebek vs)	14	5.6
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu doğumun yapıldığı yer</b>		
Evde kendi kendine veya geleneksel ebe ile	-	-
Evde sağlık personeli yardımı ile	-	-
Sağlık kuruluşunda (Hastane, sağlık ocağı, tıp merkezi)	252	100
Diğer	-	-
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu doğumun şekli</b>		
Normal doğum ( spontan vaginal)	125	49.6
Müdahaleli vaginal doğum ( vakum, forseps vb)	5	2.0
Sezaryen	122	48.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebelik süresince sigara içme öyküsü</b>		
Var	36	14.3
Yok	216	85.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebelik süresince alkol kullanma öyküsü</b>		
Var	1	0.4
Yok	251	99.6
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebeliği ilk 3 ayında radyasyon maruziyeti</b>		
Var	8	3.2
Yok	244	96.8
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebelik süresince ilaç kullanma durumu</b>		
Var	211	83.7
Yok	41	16.3
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*%: Sütun yüzdesi

Tablo 6'da incelenen bebeklerin annelerinin gebelik öykülerine ait özelliklerinden bu gebeliğin durumu incelendiğinde; gebeliklerin %94.8'inin (239 kişi) tekil gebelik, %4.8'inin (12 kişi) ikiz gebelik olduğu tespit edilmiştir.

Bu gebeliğin oluşma biçimine bakıldığında, gebeliklerin %94.4'ünün (238 kişi) normal olarak kendiliğinden, %5.6'sının (14 kişi) üremeye yardımcı tedavi ile oluştuğu belirlenmiştir.

Gebelik öykülerinden bu doğumun yapıldığı yer değerlendirildiğinde; doğumların %100.0'ünün (252 kişi) sağlık kuruluşunda olduğu, doğumların %49.6'sının (125 kişi) normal doğum ile, %48.4'ünün (122 kişi) sezaryen ile gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Annelerin gebelik öykülerine ilişkin değişkenlere ilişkin incelemenin devamında; değişkenlerin kendi grupları içindeki dağılımında, annelerin %14.3'ünün (36 kişi) bu gebelik süresince sigara içtiği, %0.4'ünün (1 kişi) alkol kullandığı, %3.2'sinin (8 kişi) gebeliğin ilk üç ayında radyasyona maruz kaldığı, %83.7'sinin (211 kişi) bu gebeliği süresince herhangi bir ilaç (vitamin, demir vb ilaçlarda dahil olmak üzere) kullandığı tespit edilmiştir.

Gebeliği sırasında herhangi bir ilaç kullanmayı gerektirecek hastalığı olma durumu sorusunda, 252 kişi içerisinde 19 kişi bu gebeliği sırasında herhangi bir hastalığı olduğunu beyan etmiştir. Yüzdeler hastalığı olduğunu beyan eden 19 kişi üzerinden alınmıştır. 19 kişinin hastalıklarının dağılımı ise tiroid hastalığı 12 kişi (%63.2), migren 1 kişi (% 5.3), mide ile ilgili hastalıklar 1 kişi ( %5.3), safra kesesi ile ilgili hastalıklar 1 kişi (%5.3), Diyabetes Mellitus 1 kişi (%5.3), hipertansiyon 1 kişi (%5.3), depresyon 1 kişi (%5.3), migren ve mide ile ilgili hastalıklar bir arada 1 kişi ( %5.3) şeklindedir.

İncelenen bebeklerin annelerinin gebelik öykülerine ait özelliklerin dağılımı Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. İncelenen Bebeklerin Annelerinin Gebelik Öykülerine Ait Özelliklerinin Dağılımı-2, Ankara 2009

	n	%*
<b>Bu gebelik sırasında herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirme öyküsü</b>		
Var	44	17.5
Yok	208	82.5
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebelik döneminde gebeliğe bağlı bir hastalık öyküsü</b>		
Var	14	5.6
Yok	238	94.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü</b>		
Var	37	14.7
Yok	215	85.3
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Önceki gebeliklerde düşük tehdidi öyküsü durumu</b>		
Var	44	17.5
Yok	208	82.5
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Önceki gebelikler sonucunda ölü doğan bebek varlığı</b>		
Var	8	3.2
Yok	244	96.8
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*%: Sütun yüzdesi

İncelenen bebeklerin annelerinin gebelik öykülerine ait özelliklerine ilişkin değişkenler incelenmeye devam edildiğinde; değişkenlerin kendi grupları içindeki dağılımında bu gebelikleri süresince annelerin %17.5’i (44 kişi) en az bir kez herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirdiklerini, %5.6’sı (14 kişi) gebeliğe bağlı bir hastalık tanısı aldığını, %14.7’si (37 kişi) düşük tehdidi yaşadıklarını belirtmişlerdir. Ankete cevap veren anneler arasında %17.5’i (44 kişi) önceki gebeliklerinde düşük tehdidi yaşadıklarını ve %3.2’si (8 kişi) önceki gebeliklerinde ölü doğan bebekleri olduğunu bildirmişlerdir.

Annelerin kilo alma durumu incelendiğinde bu soruya cevap veren 246 annenin bu gebeliklerinde aldıkları kiloların ortalaması  $13.62 \pm 6.17$  ve ortancası 12 (1-45) bulunmuştur.

Ebeveynlerin %91.7'si (231 kişi) iyotlu sofraya tuzu, %7.1'i (18 kişi) iyotsuz sofraya tuzu ve %1.2'si (3 kişi) kaya tuzu kullandığını ifade etmişlerdir.

İncelenen bebeklerin tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. İncelenen Bebeklerin Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Bebeğin Cinsiyeti</b>		
Kız	108	42.9
Erkek	144	57.1
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bebeğin doğum haftası</b>		
<37 hafta	50	19.8
37-42 hafta	165	65.5
>42 hafta	37	14.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bebeğin doğum kilosu(makale)</b>		
<2500	30	11.9
2500-3499	143	56.7
3500-4499	78	31.0
$\geq 4500$	1	0.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bebeğin doğduğu mevsim</b>		
Kış	66	26.2
İlkbahar	72	28.6
Yaz	55	21.8
Sonbahar	59	23.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

/\*: Sütun yüzdesi

İncelenen bebeklerin tanımlayıcı özelliklerinden cinsiyet incelendiğinde; bebeklerin %42.9'unun (108 kişi) kız, %57.1'inin (144 kişi) erkek olduğu belirlenmiştir.



Bebeklerin doğum haftalarına bakıldığında; %19.8'inin (50 kişi) "37 ve öncesi" gebelik haftasında, %65.5'inin (165 kişi) "37-42" gebelik haftası arasında, %14.7'sinin (37 kişi) "42 ve üzeri" gebelik haftasında doğumu gerçekleştirmiştir.

Araştırmaya alınan bebeklerin tanımlayıcı özelliklerinden doğum kilosu değerlendirmesinde; bebeklerin %11.9'u (30 kişi) "2.500 gram ve altında", %56.7'si (143 kişi) "2.500-3.499 gram" arasında, %0.4'ü (1 kişi) "4.500 gram ve üstünde"dir.

Bebeklerin doğum ayı incelendiğinde; %26.2'sinin (66 kişi) kış, %28.6'sının (72 kişi) ilkbahar, %21.8'inin (55 kişi) yaz ve %23.4'ünün (59 kişi) sonbahar aylarında doğumu gerçekleştirmiştir.

Tablo 9. İncelenenlerin Bebeklerin Bazı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	<b>Medyan (min-max)</b>
Bebeğin doğum kilosu(gram)	3.215 (870-4.500)
Bebeğin doğum haftası	39 (25-42)
Bebeğin gebelik sırası	2 (1-7)
Bebeğin annesinin yaşayan çocuk sırası	2 (1-6)
Bebeğin doğumu ile annenin bir önceki gebeliğinin sonlanması arasında geçen süre (ay)	48 (3-191)

Araştırmaya alınan bebeklerin bazı özelliklerine göre ortanca değerleri hesaplanmış, bebeklerin doğum kilosu ortancası 3.215 (870-4.500) gram, doğum haftası ortancası 39 (25-42) hafta, bebeğin gebelik sırası ortancası 2 (1-7), bebeğin yaşayan çocuklar içindeki sırasının ortancası 2 (1-6), bebeğin doğumu ile annenin bir önceki gebeliğinin

sonlanması arasında geçen sürenin ortancası 48 (3-191) ay olarak bulunmuştur.

İncelenen bebeklerde ve ailelerinde tanı almış hastalık hikayesinin dağılımı Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. İncelenen Bebeklerde ve Ailelerinde Tanı Almış Hastalık Hikayesinin Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Ailede tanı almış kalıtsal hastalık varlığı</b>		
Var	11	4.4
Yok	241	95.6
Bilinmiyor	-	-
<b>Ailede başka kişi/ kişilerde Konjenital Hipotiroidi tanısı varlığı</b>		
Var	18	7.1
Yok	234	92.9
Bilinmiyor	-	-
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Annenin bu gebeliğindeki bebekte Konjenital Hipotiroidi tanısı varlığı</b>		
Var	74	29.4
Yok	178	70.6
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Annenin bu gebeliğini geçirdiği bölgede Konjenital Hipotiroidi tanısı alan bebek varlığı</b>		
Var	12	4.8
Yok	240	95.2
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Ailede başka kişi/ kişilerde tiroid bezi ile ilgili hastalık tanısı varlığı</b>		
Var	94	37.3
Yok	158	62.7
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Annenin bu gebeliğini geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde tiroid bezi ile ilgili tanı almış hastalık varlığı</b>		
Var	52	20.6
Yok	200	79.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*: Sütun yüzdesi

İncelenen bebeklerin ailelerinde tanı almış hastalık hikayesi durumu açısından kalıtsal hastalık varlığı incelendiğinde %4,4'ünün (11 kişi) kalıtsal hastalık tanısı aldığı, ailede konjenital hipotiroidi tanısı varlığı değerlendirildiğinde %7.1'inin (18 kişi) tanı aldığı tespit edilmiştir.

Ailede tanı almış kalıtsal hastalık öyküsü olan 11 kişinin dağılımı şu şekildedir; 1 kişi de Celiac Hastalığı (%0.4), 1 kişide Fenilketonüri (%0.4), 1 kişide Hashimoto Tiroiditi (%0.4), 1 kişide Hemofili Hastalığı (%0.4), 1 kişide Doğuştan İşitme Bozukluğu (%0.4), 1 kişide Talasemi Hastalığı (%0.4), 2 kişide Ailevi Akdeniz Ateşi (%0.8) ve 3 kişide Konjenital Hipotiroidi (%1.2).

Annenin bu gebeliğinde, konjenital hipotiroidi tanısını ise bebeklerin %29.4'ü (74 kişi) almıştır.

Tüm ankete katılan kişiler arasında 94 kişi (%37.3) ailesinde tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü belirtmişlerdir. Hayır cevabını veren ise 153 kişidir (%62.7). “Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık var mı” sorusuna “Evet” cevabı verenlerden sadece 48 kişi hastalık adını belirtmiştir. Bu hastalıkların dağılımı ise şu şekildedir; 29 kişi Guatr (%30.8), 13 kişi Hipotiroidi (%13.9), 3 kişi Hipertiroidi (%3.2) ve 2 kişi Tiroidit (%2.1).

Konjenital Hipotiroidi tanısı alan 74 bebeğin aile öyküsünde, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık olduğunu belirten kişi sayısı 45'dir. Bunların arasından sadece 25'i hastalık adlarını belirtmişlerdir. Tiroid bezi ile ilgili belirtilen hastalıkların dağılımı şu şekildedir; 13 kişi Guatr (%17.6), 10 kişi Hipotiroidi (%13.6), 1 kişi Hipertiroidi (%1.4) ve 1 kişi Tiroidit (%1.4).

Bu gruptaki değişkenlerden bir diğeri annenin bu gebeliğini geçirdiği bölgede konjenital hipotiroidi tanısı alan bebek varlığıdır ve bu bölgede bebeklerin %4,8'i (12 kişi) tanı almıştır. Aynı bölgede yaşayan kişilerde tiroid bezi ile ilgili hastalık tanısı almış kişi yüzdesi ise %20.9'dur (52 kişi). Ailede bebek dışı kişilerde %37.3 (94 kişi) tiroid bezi ile ilgili hastalık tanısı vardır.

İncelenen bebeklerin Konjenital Hipotiroidi yönünden tanı alma ve tedavileriyle ilgili özelliklerinin dağılımı Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. İncelenen Bebeklerin Konjenital Hipotiroidi Tedavisiyle İlgili Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	n	%*
<b>Konjenital Hipotiroidi tanısı alma durumu</b>		
Tanı almış	74	29.4
Tanı almamış	178	70.6
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bebeğin Konjenital Hipotiroidi nedeniyle tedavi alma durumu</b>		
Tedavi almış	72	28.6
Tedavi almamış	180	71.4
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>
<b>Bebeğe başlanan Konjenital Hipotiroidi tedavisinin özellikleri</b>		
Tedavi başlamış ve devam ediyor	71	95.9
Tedavi başlamış, ancak aile tarafından sona erdirilmiş	-	-
Tedavi başlamış, hekim tarafından sona erdirilmiş	1	1.4
Hiç ilaç başlatılmadan takip ediliyor	2	2.7
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>
<b>Konjenital Hipotiroidi tanısı alan bebeğin doktor kontrolü sıklığı</b>		
Ayda bir	27	36.5
3 ayda bir	36	48.6
6 ayda bir	6	8.1
Yılda bir	-	-
Diğer	5	6.8
<b>Toplam</b>	<b>252</b>	<b>100.0</b>

\*%: Sütun yüzdesi

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tedavisiyle ilgili özellikleri incelendiğinde Konjenital Hipotiroidi tanısı aldığı belirtilen 74 bebekten 72’sine tedavi başlanıldığı ve 71 bebeğin halen tedavilerinin devam ettiği tespit edilmiştir. Tedavi başlanan bebeklerin doktora kontrol için gitme sıklığına bakıldığında %48.6’sı (36 kişi) “3 ayda bir” olduğu saptanmıştır.

Ankete katılanlar içinde (252 kişi) “bebekte başka bir hastalık var mı?” sorusuna 19 kişi (%7.5) “evet” demiştir. Konjenital Hipotiroidi

tanısı alanlar içinde (74 kişi) ise 9 bebekte (%12.2) başka hastalık olduğunu, 65'i (%87.8) ise başka herhangi bir hastalığı olmadığını belirtmiştir. Konjenital Hipotiroidi yanında belirtilen başka hastalık dağılımı şu şekildedir; “sarılık”, “inek sütü alerjisi”, “konjenital kalp hastalığı”, “anorektal malformasyon ve konjenital kalp hastalığı”, “özafagus atrezisi, atnalı böbrek ve konjenital kalp hastalığı”, “inmemiş testis”, “işitme yokluğu”. Hastalık olduğu belirtilen 1 bebek için hastalık adı verilmemiştir.

Ankete katılanlardan 6 kişi bebeklerinin hayatta olmadıklarını belirtmişlerdir. Konjenital Hipotiroidi tanısı alanlar içerisinde ise 2 bebeğin hayatta olmadığı belirtilmiştir. Bu iki bebeğinde ölüm sebebi bilinmemektedir. Ancak bebeklerden birisinin 35 haftalık ve 1900gr doğduğu söylenmiştir, yenidoğan döneminde alınan topuk kanı örnekleri sonucu ise TSH ilk topuk kanı değeri 92.93mIU/L ve 2.si 105mIU/L'in üzeridir.

## 4.2. Konjenital Hipotiroidi Durumu ve Sıklığını Etkileyen Faktörler ile İlgili Bulgular

İncelenen bebeklerin Konjenital Hipotiroidi tanı alma durumları ile annenin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Annenin Sosyodemografik Özelliklerinin İlişkisi, Ankara 2009

Sosyodemografik Değişkenler	Konjenital Hipotiroidi							p
	Var			Yok			Toplam	
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	
<b>Sosyodemografik Değişkenler</b>								
<b>Anne yaş grupları</b>								
15-19	4	5.4	50.0	4	2.2	50.0	8	
20-24	18	24.3	26.5	50	28.1	73.5	68	
25-29	24	32.4	29.6	57	32.0	70.4	81	
30-34	15	20.3	28.3	38	21.3	71.7	53	
≥35	13	17.6	31.0	29	16.3	69.0	42	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
							<b>X<sup>2</sup>= 2.000</b>	<b>0.736</b>
<b>Annenin eğitim durumu-1</b>								
Okur yazar değil	1	1.4	20.0	4	2.2	80.0	5	
Okur yazar	1	1.4	25.0	3	1.7	75.0	4	
İlkokul mezunu	32	43.2	36.8	55	30.9	63.2	87	
Ortaokul mezunu	14	18.9	29.8	33	18.5	70.2	47	
Lise mezunu	18	24.3	25.4	53	29.8	74.6	71	
Yüksekokul/Üniversite mezunu	8	10.8	21.1	30	16.9	78.9	38	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
							<b>X<sup>2</sup>= 4.376</b>	<b>0.497</b>
<b>Annenin eğitim durumu-2</b>								
≤ 8 yıl	48	64.9	33.6	95	53.4	66.4	143	
>8 yıl	26	35.1	23.9	83	46.6	76.1	109	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
								<b>0.097</b>
<b>Kan bağı varlığı</b>								
Var	20	27.0	50.0	20	11.2	50.0	40	
Yok	54	73.0	25.5	158	88.8	74.5	212	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
								<b>0.004</b>
<b>Annenin bu gebeliği süresince sigara içme öyküsü</b>								
Var	8	10.8	22.2	28	15.7	77.8	36	
Yok	66	89.2	30.6	150	84.3	69.4	216	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
								<b>0.429</b>
<b>Annenin bu gebeliği süresince alkol kullanma öyküsü</b>								
Var	0	0.0	0	1	0.6	100.0	1	
Yok	74	100.0	29.5	177	99.4	70.5	251	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
								<b>1.000</b>
<b>Anne bu gebeliğinin ilk 3 ayında radyasyona maruz kalma öyküsü</b>								
Var	3	4.1	37.5	5	2.8	62.5	8	
Yok	71	95.9	29.1	173	97.2	97.2	244	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	
								<b>0.696</b>

%\*: Sütun yüzdesi, %\*\*: Satır yüzdesi

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanı alma durumu ile annenin sosyodemografik özelliklerinden yaş incelendiğinde; 15-19 yaş grubundaki annelerin yarısının, 20-24 yaş grubunu oluşturanların %26.5'unun (18 kişi), 25-29 yaş dilimindeki annelerin %29.6'sının (24 kişi), 30-34 yaş annelerin %28.3'ünün (15 kişi), 35 ve üstü yaştaki annelerin %31.0'ünün (13 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annelerin yaşlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.736$ -  $p>0.05$ ).

Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanı alma durumu ile annenin sosyodemografik özelliklerinden eğitim durumu incelendiğinde; okur yazar olmayan annelerin %20.0'sinin (1 kişi), sadece okur yazar olanların %25.0'inin (1 kişi), ilkokul mezunu olanların %36.8'inin (32 kişi), ortaokul mezunu olanların %29.8'inin (14 kişi), lise mezunu olanların %25.4'ünün (18 kişi), yüksekokul-üniversite mezunu olanların %21.1'inin (8 kişi), bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annelerin eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.497$ -  $p>0.05$ ). Yine eğitim durumuna ilişkin değişkenin devamında annenin eğitim durumu 8 yıl ve altında olan grupta bebeklerin tanı alma oranı %33.6 (48 kişi), 8 yıl üzerinde olan grupta %23.9'dur (26 kişi). Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annelerin eğitim yılı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.097$ -  $p>0.05$ ).

Bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile ebeveynlerinde kan bağı varlığı değerlendirildiğinde; kan bağı olanların %50.0'sinin (20 kişi), kan bağı olmayanların %25.5'inin (54 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Ayrıca KH tanısı alanların ebeveynlerinin %27'sinde (20 kişi) kan bağı varlığı yani akrabalık olduğu, %73'ünde ise (54 kişi) akrabalık söz konusu olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile

ebeveynlerinde kan bağı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0.004$ - $p<0.05$ ).

Değişkenlerden bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliği sũresince sigara içme œykũsũ incelendiğinde; sigara içme œykũsũ olan annelerin %22.2'sinin (8 kişi), œykũsũ olmayan annelerin %30.6'sının (66 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliği sũresince sigara içme œykũsũ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.429$ -  $p>0.05$ ).

Bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliği sũresince alkol kullanma œykũsũ incelendiğinde; alkol kullanma œykũsũ olan annelerin bebeklerinin hiçbirinin konjenital hipotiroidi tanısı almadığı, kullanmayan annelerin %29.5'inin (74 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliği sũresince alkol kullanma œykũsũ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=1.000$ -  $p>0.05$ ).

İncelenen değişkenlerden bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliğinin ilk ũđ ayında radyasyona maruz kalma œykũsũ incelendiğinde; radyasyona maruz kalan annelerin %37.5'inin (3 kişi), maruz kalmayan annelerin %29.1'inin (71 kişi) bebeklerinin tanı aldığı gœrũlmũřtũr. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin bu gebeliğinin ilk ũđ ayında radyasyona maruz kalma œykũsũ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.696$ -  $p>0.05$ ).



İncelenen bebeklerin Konjenital Hipotiroidi tanı alma durumları ile bebeğin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 13. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Bebeğin Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara 2009

	Konjenital Hipotiroidi						Toplam n
	Var			Yok			
	n	%*	%**	n	%*	%*	
<b>Bebeğin cinsiyeti</b>							
Kız	31	41.9	28.7	77	71.3	43.3	108
Erkek	43	58.1	29.9	101	70.1	56.7	144
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>
<b>Bebeğin doğduğu mevsim</b>							
Kış	19	28.8	28.8	47	71.2	71.2	66
İlkbahar	21	29.2	29.2	51	70.8	70.8	72
Yaz	18	32.7	32.7	37	67.3	67.3	55
Sonbahar	16	28.8	28.8	43	71.2	71.2	59
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>

%\*: Sütun yüzdesi, %\*\*: Satır yüzdesi

Araştırmaya alınan bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile kendilerine ait sosyodemografik özelliklerinden cinsiyet incelendiğinde; kız bebeklerin %28.7’sinin (31 kişi), erkek bebeklerin %29.9’unun (43 kişi) hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması bu araştırma da söz konusu değildir. Aynı durum bebeğin doğduğu mevsim için de geçerlidir. Çünkü araştırmada kontrol grubu cinsiyet, yaşadıkları ilçe ve doğdukları ay yönünden benzer özellikler taşıyan bebeklerden oluşturulmuştur.

İncelenen bebeklerin KH tanısı alma durumları ile bebeğin sosyodemografik özelliklerinin ilişkisi Tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 14. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Bebeğin Sosyodemografik Özelliklerinin İlişkisi, Ankara 2009

	Konjenital Hipotiroidi							p
	Var			Yok			Toplam	
	n	%*	%**	n	%*	%*	n	
<b>Bebeğin doğum kilosu</b>								
<2500g	11	14.9	36.7	19	63.3	10.7	30	
2500-3499g	46	62.2	32.2	97	67.8	54.5	143	
3500-4499g	16	21.6	20.5	62	79.5	34.8	78	
≥4500g	1	1.4	100.0	-	-	-	1	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	
						<b>X<sup>2</sup>= 6.665</b>		<b>0.083</b>
<b>Bebeğin doğum haftası</b>								
<37hafta	18	36.0	36.0	32	64.0	64.0	50	
37-42 hafta	46	27.9	27.9	119	72.1	72.1	165	
>42 hafta	10	27.0	27.0	27	73.0	73.0	37	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	
						<b>X<sup>2</sup>= 1.334</b>		<b>0.513</b>

%\*: Sütun yüzdesi, %\*\*: Satır yüzdesi

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile doğum kiloları karşılaştırıldığında; doğum kilosu 2.500 gramın altında olan bebeklerin %36.7'sinin (11 kişi), 2.500-3.499 arasında olanların %32.2'sinin (46 kişi), 3.500-4.499 arasında olanların %20.5'inin (16 kişi), 4.500 gram ve üzerinde olanların %100.0'ünün (1 kişi) hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.083- p>0.05).

Araştırmaya dahil edilen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile doğum haftaları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; gebeliğin 37. haftasından önce doğan bebeklerin %36.0'sının (18 kişi), 37-42. gebelik haftasında doğanların %27.9'unun (46 kişi), 42. gebelik haftasından sonra doğanların %27.0'sinin (10 kişi) hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı

alma durumu ile doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.513$ -  $p>0.05$ ).

İncelenen bebeklerin KH tanısı alma durumları ile gebelik öyküsü ilişkisi Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Gebelik Öyküsü İlişkisi, Ankara 2009.

	Konjenital Hipotiroidi							p
	Var			Yok			Toplam	
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	
<b>Annenin daha önceki gebelikleri sonucunda canlı doğup ölen bebek</b>								
Var	-	-	-	4	2.2	100.0	4	
Yok	74	100.0	29.8	174	97.8	70.2	248	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>0.324</b>
<b>Annenin daha önceki gebelikleri sonucunda ölü doğan bebek</b>								
Var	1	1.4	12.5	7	3.9	87.5	8	
Yok	73	98.6	29.9	171	96.1	70.1	244	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>0.443</b>
<b>Annenin daha önceki gebeliği/gebeliklerinde düşük öyküsü</b>								
Var	17	23.0	38.6	27	15.2	61.4	44	
Yok	57	77.0	27.4	151	84.8	72.6	208	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>0.148</b>
<b>Annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü</b>								
Var	17	23.0	45.9	20	11.2	54.1	37	
Yok	57	77.0	26.5	158	88.8	73.5	215	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>0.020</b>
<b>Gebelik sırası</b>								
İlk gebelik	32	43.2	31.4	73	41.0	68.6	105	
Sonraki gebelikler	42	56.8	27.9	105	59.0	72.1	147	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>0.576</b>
<b>Bu gebeliğin durumu ( sayısı)</b>								
Tekil	69	93.2	28.9	170	95.5	71.1	239	
İkiz	5	6.8	41.7	7	3.9	58.3	12	
Üçüz	-	-	-	1	0.6	100.0	1	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>		<b>100.0</b>	<b>252</b>	<b>X<sup>2</sup>= 1.319</b>
								<b>0.517</b>

%\*: Sütun yüzdesi, %\*\*: Satır yüzdesi

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annenin gebelik öyküsü ilişkisinden annenin daha önceki gebeliklerinde canlı doğup ölen bebek varlığı olup olmadığı değerlendirildiğinde; bebek ölümü olan annelerin bebeklerinin hiçbirinin konjenital hipotiroidi tanısı almadığı, daha önce bebek ölümü olmayan annelerin %29.8'inin (74 kişi) bebeğinin tanı aldığı tespit edilmiştir. Bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annelerinin önceki gebeliklerinde bebek ölümü olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.324$ -  $p>0.05$ ).

Gebelik öyküsü ile ilgili değişkenlerden annenin daha önceki gebeliklerine ait ölü doğum hikayesi sorgulandığında, ölü doğumu olan annelerin %12.5'inin (1 kişi) bebeklerinin tanı aldığı, ölü doğumu olmayan annelerin %29.9'unun (73 kişi) konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiş, bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.443$ - $p>0.05$ ).

Annelerin önceki gebeliklerine ait düşük öyküsü ile bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı alması karşılaştırıldığında, düşük öyküsü olan annelerin %38.6'sının (17 kişi), düşük öyküsü olmayanların %27.4'ünün (57 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiş, iki parametre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.148$ - $p>0.05$ ).

Annelerin bu gebeliğine ait düşük tehdidi ile bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı alması karşılaştırıldığında, düşük öyküsü olan annelerin %45.9'unun (17 kişi), düşük öyküsü olmayanların %26.5'inin (57 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiştir. Ayrıca, KH tanısı alan bebeklerin annelerinin %23'ünün (17 kişi) bu gebelikleri sırasında düşük öyküsü yaşadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, iki parametre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.020$ - $p<0.05$ ). Fark gebeliği sırasında düşük tehdidi olan annelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Anneye ait gebelik öyküsü ile ilgili değişkenlerden gebelik sırası değerlendirildiğinde; ilk gebeliği olan annelerin %31.4'ünün (33 kişi), sonraki gebeliği olanların %27.9'unun (41 kişi) bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı, gebelik sırası ile bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $P=0.576-p>0.05$ ).

Bu gebeliğin tekil veya çoğul gebelik olması ile bebeğin hipotiroidi tanısı alması arasındaki ilişkide ise; tekil gebeliğe sahip annelerin %28.9'unun (69 kişi) bebeği tanı alırken, çoğul gebeliği olan annelerin %38.5'inin (5 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı, bebeğin tekil, ikiz veya üçüz olması ile hipotiroidi tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p=0.517- p>0.05$ ).

İncelenen bebeklerin KH tanı alma durumları ile aile ve ailenin yaşadığı çevrede KH ve tiroid bezi ile ilgili hastalık ilişkisi Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile Aile ve Ailenin Yaşadığı Çevrede Konjenital Hipotiroidi ve Tiroid Bezi ile İlgili Hastalık İlişkisi, Ankara 2009

	Konjenital Hipotiroidi						n	p
	Var			Yok				
	n	%*	%**	n	%*	%**		
<b>Ailede tanı almış kalıtsal hastalık öyküsü</b>								
Var	6	8.1	54.5	5	2.8	45.5	11	
Yok	68	91.9	28.2	173	97.2	71.8	241	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.087</b>
<b>Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü</b>								
Var	44	59.5	46.8	50	28.1	53.2	94	
Yok	30	40.5	19.0	128	71.9	81.0	158	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.000</b>
<b>Ailede başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü</b>								
Var	12	16.2	66.7	6	3.4	33.3	18	
Yok	62	83.8	26.5	172	96.6	73.5	234	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.001</b>
<b>Annenin gebeliği geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü</b>								
Var	18	24.7	34.6	34	19.3	65.4	52	
Yok	56	75.3	27.9	144	80.7	72.1	200	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.392</b>
<b>Annenin gebeliği geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde konjenital hipotiroidi öyküsü</b>								
Var	5	6.8	41.7	7	3.9	58.3	12	
Yok	69	93.2	28.8	171	96.1	71.3	240	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.343</b>

\*: Sütun yüzdesi, \*\*: Satır yüzdesi

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile ailede tanı almış kalıtsal hastalık varlığı değerlendirildiğinde; ailede tanı almış kalıtsal hastalık öyküsü olanların %54.5'inin (6 kişi) bebeği tanı almış iken, ailesel öyküsü olmayanların %28.2'sinin (68 kişi) bebeği

konjenital hipotiroidi tanısı almıştır. Ailede kalıtsal hastalık öyküsü ile bebeğin konjenital hipotiroidi olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.067$ -  $p>0.05$ ).

Bebeğin konjenital hipotiroidi olmasının ailedeki tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise; hastalık öyküsü olan ailelerin %46.8'inin (44 kişi), hastalık öyküsü olmayan ailelerin %19.0'unun (30 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca KH tanısı alanların %59.5'inin (44 kişi) ailesinde tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığı saptanmıştır. Sonuç olarak; iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0.001$ -  $p<0.05$ ). Bu fark, tiroid bezi hastalığı öyküsü olan ailelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Araştırmaya alınan bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı almasının, "ailedeki başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü" arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalık öyküsü olan ailelerin %66.7'sinin (12 kişi), hastalık öyküsü olmayan ailelerin %26.5'inin (62 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca KH tanısı alan bebeklerin %16.2'sinin (12 kişi) ailelerinde "Konjenital Hipotiroidi öyküsü" varlığı bulunmuştur. Sonuç olarak; iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0.001$ -  $p<0.05$ ). Bu fark, "ailedeki başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü" olan ailelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

İncelenen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile ailenin yaşadığı çevrede konjenital hipotiroidi ve tiroid bezi ile ilgili hastalık ilişkisi değerlendirildiğinde; gebeliğini geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü olan annelerin %34.6'sının (18 kişi), hastalık öyküsü olmayan annelerin %27.9'unun (55 kişi)

bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiş, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.392$ -  $p>0.05$ ).

Yine gebeliğini geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde konjenital hipotiroidi öyküsü olan annelerin %41.7'sinin (5 kişi), öyküsü olmayan annelerin %28.8'inin (69 kişi) bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiş, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.343$ -  $p>0.05$ ).



Tablo 17. İncelenenlerde Konjenital Hipotiroidiye İlişkin Risk Faktörleri ve Konjenital Hipotiroidi Varlığı İlişkisi I, Ankara 2009

	Konjenital Hipotiroidi							p
	Var			Yok			Toplam	
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	
<b>Kan bağı varlığı</b>								
Var	20	27.0	50.0	20	11.2	50.0	40	
Yok	54	73.0	25.5	158	88.8	74.5	212	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>152</b>	<b>0.004</b>
<b>Annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü</b>								
Var	17	23.0	45.9	20	11.2	54.1	37	
Yok	57	77.0	26.5	158	88.8	73.5	215	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.020</b>
<b>Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü</b>								
Var	44	59.5	46.8	50	28.1	53.2	94	
Yok	30	40.5	19.0	128	71.9	81.0	158	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.000</b>
<b>Ailede başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü</b>								
Var	12	16.2	66.7	6	3.4	33.3	18	
Yok	62	83.8	26.5	172	96.6	73.5	234	
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>		<b>178</b>	<b>100.0</b>		<b>252</b>	<b>0.001</b>

\*: Sütun yüzdesi, \*\*: Satır yüzdesi

Bu tabloda yer alan değişkenlerin konjenital hipotiroidi ile ilişkisi önceki bölümlerde irdelenmiştir. Burada istatistiksel anlamlılığı olan değişkenler odds ratio hesaplaması öncesi tek tabloda bir araya getirilerek tekrar değerlendirilmiştir.

Bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile ebeveynlerinde kan bağı varlığı değerlendirildiğinde; kan bağı olanların %50.0'sinin (20 kişi), kan bağı olmayanların %25.5'inin (54 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı belirlenmiştir. Ayrıca KH tanısı alanların ebeveynlerinin %27'sinde (20 kişi) kan bağı varlığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak; bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile ebeveynlerinde kan bağı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

vardır ( $p=0.004$ -  $p<0.05$ ). Fark kan bağı olan ailelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidi tanısının iki kat daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Annelerin bu gebeliğine ait düşük tehdidi ile bebeklerinin konjenital hipotiroidi tanısı alması karşılaştırıldığında, düşük öyküsü olan annelerin %45.9'unun (17 kişi), düşük öyküsü olmayanların %26.5'inin (57 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiştir. Ayrıca KH tanısı alan bebeklerin annelerinin %23'ünün (17 kişi) bu gebelikleri sırasında düşük öyküsü yaşadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak; iki parametre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.020$ - $p<0.05$ ). Fark gebeliği sırasında düşük tehdidi olan annelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Bebeğin konjenital hipotiroidi olmasının ailedeki tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise; hastalık öyküsü olan ailelerin %46,8'inin (44 kişi), hastalık öyküsü olmayan ailelerin %19.0'unun (30 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca KH tanısı alanların %59.5'inin (44 kişi) ailesinde tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığı saptanmıştır. Sonuç olarak; iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p=0.001$ - $p<0.05$ ). Bu fark, tiroid bezi hastalığı öyküsü olan ailelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Araştırmaya alınan bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı almasının, "ailedeki başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü" arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalık öyküsü olan ailelerin %66,7'sinin (12 kişi), hastalık öyküsü olmayan ailelerin %26,5'inin (62 kişi) bebeğinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca KH tanısı alan bebeklerin %16.2'sinin (12 kişi) ailelerinde "Konjenital Hipotiroidi öyküsü" varlığı bulunmuştur. Sonuç olarak; iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p=0.001$ -

p<0.05). Bu fark, “ailedeki başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü” olan ailelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Tablo 18. İncelenenlerde Konjenital Hipotiroidiye İlişkin Risk Faktörleri ve Konjenital Hipotiroidi Varlığı İlişkisi II, Ankara 2009

	OR	%95 GA (CI)
<b>Kan bağı varlığı</b>		
Var	2.93	(1.39-6.18)
Yok	1	
<b>Annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü</b>		
Var	2.36	(1.09-5.10)
Yok	1	
<b>Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü</b>		
Var	3.75	(2.05-6.90)
Yok	1	
<b>Ailede başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü</b>		
Var	5.55	(1.83-17.45)
Yok	1	

Bu tabloda, Konjenital Hipotiroidi tanısında istatistiksel olarak anlamlılığı kanıtlanmış dört değişkenin, Konjenital Hipotiroidi üzerindeki etkisini göstermek üzere hesaplanmış Odds Ratio (OR) değerleri gösterilmiştir. Bu değişkenlerden ailede kan bağı varlığı kan bağı olmayanlara göre, %95 Güven Aralığı (GA)'nda (1.39-6.18) konjenital hipotiroidi olma olasılığını 2.93 kat, annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü olması-düşük riski olmayanlara göre %95 GA (1.09-5.10)'nda 2.36 kat, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü olması-öyküsü olmayanlara göre %95 GA (2.05-6.90)'nda 3.75 kat, ailede başka kişilerde tanı almış konjenital hipotiroidi öyküsü olması öyküsü olmayanlara göre %95 GA (1.83-17.45)'nda 5.55 kat arttırmaktadır.

Tablo 19. Konjenital Hipotiroidi'ye Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

<b>Etkili Faktörler (Variable)</b>	<b>Beta</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>%95 GA (CI)</b>
Kan bağı olma (var/yok)	1.108	0.004	3.027	1.424-6.435
Doğum kilosu (gram)	0.000	0.067	1.000	0.999-1.000
Daha önceki gebeliklerde canlı doğup ölen varlığı (var/yok)	-21.653	0.999	0.000	0.000
Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık (var/yok)	1.192	0.000	3.295	1.803-6.019
Ailede Konjenital Hipotiroidi öyküsü (var/yok)	1.554	0.010	4.731	1.447-15.466
<b>Sabit (Constant)</b>	-0.16	0.852		

Konjenital Hipotiroidi'ye etkili faktörlerin lojistik regresyonla analizi sonucu; ebeveynler arasında kan bağı-akrabalık olmasının, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığının ve yine ailede Konjenital Hipotiroidi öyküsünün olmasının bebekte Konjenital Hipotiroidi gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ebeveynler arasında kan bağı-akrabalık olması 3 kat, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığı 3.2 kat, ailede Konjenital Hipotiroidi öyküsünün olması 4.7 kat bebekte Konjenital Hipotiroidi meydana gelmesini arttırmaktadır. Bebeğin doğum kilosu ve annenin daha önceki gebeliklerinde bebek ölümü öyküsünün olmasının ise bebekte Konjenital Hipotiroidi gelişmesini etkilemediği tespit edilmiştir.

### 4.3. Tarama Testi ile İlgili Bulgular

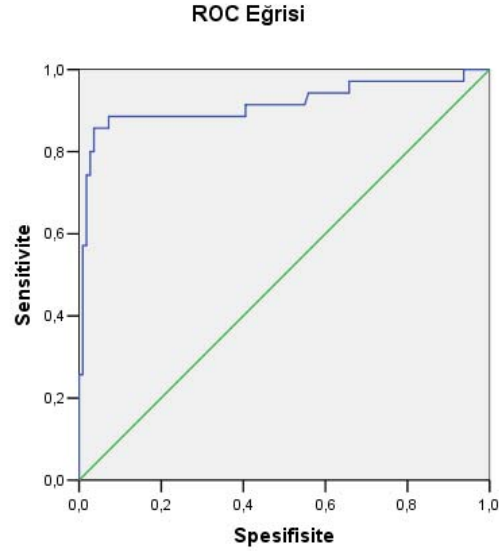
Tablo 20. İncelenenlerin KH Tanı Alma Durumu ile TSH Kesme Noktası (Cut-off) Değerlerine Göre Dağılımı, Ankara 2009

		TSH (mIU/L)					
		<15		15-50		>50	
	Gün	n	%*	n	%*	n	%*
VAKA	1.gün	11	52.4	12	37.5	13	61.9
	>1 gün	10	47.6	20	62.5	8	38.1
	<b>Toplam</b>	<b>21</b>	<b>100.0</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>	<b>21</b>	<b>100.0</b>
KONTROL	1.gün	75	46.6	9	69.2	1	50.0
	>1 gün	86	53.4	4	30.2	1	50.0
	<b>Toplam</b>	<b>161</b>	<b>100.0</b>	<b>13</b>	<b>100.0</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>

%\*: Kolon yüzdesi

İncelenen vaka grubunda; TSH değeri <15mIU/L olanlara bakıldığında, topuk kanı %52.4'ünün (11 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %47.6'sının (10 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri 15-50 mIU/L olanlar incelendiğinde topuk kanı %37.5'inin (12 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %62.5'inin (20 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri >50 mIU/L olanlar incelendiğinde ise topuk kanı %61.9'unun (13 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %38.1'inin (8 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır.

İncelenen kontrol grubunda ise; TSH değeri <15m IU/L olanlara bakıldığında, topuk kanı %46.6'sının (75 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %53.4'ünün (86 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri 15-50 mIU/L olanlar incelendiğinde topuk kanı %69.2'sinin (9 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %30.2'sinin (4 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri >50 mIU/L olanlar incelendiğinde ise topuk kanı %50.0'sinin (1 kişi) doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %50.0'sinin (1 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır.



Şekil 4. ROC Eğrisi Analizi

Vaka ve kontrol grubunun TSH değerleri ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda, doğumu takiben “2 ile 6. günler arası” alınan kan örneklerinin ROC Curve eğrisine bakıldığında; alan %91.5 ve  $p=0.001$  bulunmuştur. Kesme nokta (Cut-off) değeri 15.05 mIU/L alındığında hastaları bulma gücü yani duyarlılık (sensitivite) %77.1 ve sağlamları bulma gücü yani seçicilik (spesifitesi) %97.3 olarak gözlenmektedir. Kesme nokta değeri 20.26 mIU/L alındığı takdirde ise duyarlılık %57.1, seçicilik ise %98.2 saptanmaktadır. Yani uygulanan testin kesme noktası değeri yükseldikçe duyarlılık düşmekte ve “yanlış pozitif” sonuçlar artmaktadır.

(+) prediktivite %90 ve (-) prediktivite %93 olarak hesaplanmıştır. Olabilirlik oranı (Likelihood ratio) ise %28.55'tir. Bu sonuç, tarama testinin “klinik tanı” ile doğrulanan tanılarının, doğrulanmayanlardan 28.55 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde de Yenidoğan Tarama Laboratuvarı, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında KH için Kesme Noktasını “15.00 mIU/L” olarak uygulamaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi tüm dünyada yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan önlenebilir bir endokrinolojik hastalıktır<sup>1</sup> ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Yenidoğan tarama programlarından önce, hastalığın klinik bulgularına bağlı olarak tanı konulan vakalara göre KH insidansının 1:7.000-10.000 olduğu belirlenirken<sup>11</sup>, geliştirilen yenidoğan tarama programları ile son zamanlarda dünya geneli için insidans 1:3.000-4.000 olarak yayınlamıştır.<sup>1,2,12,13</sup> Ancak yapılan birçok bölgesel ve ulusal çalışma ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkede farklı coğrafik bölgelerde görülme sıklığında farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır.

Dünya ülkelerindeki hastalık insidansları Klett M tarafından yapılan bir araştırmada; Finlandiya 1/2.364, Yunanistan 1/3.370, Doğu Avrupa 1/3.900, Tayvan 1/5.700 ve ABD için 1/4.000 olarak belirtilmiştir.<sup>2</sup> Fransa'da yenidoğan tarama programının 20. yılının sonunda kalıcı KH insidansı 1:10.000<sup>14</sup>, Kıbrıs Rum Kesimi'nde ise 11 yıl sonrası 1:800 diye rapor edilmiştir<sup>15</sup>. Son zamanlarda yayınlanan raporlardan birinde ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans 1987 yılında yaklaşık 1:4.000 iken, 2002 yılında 1: 2300 civarında açıklanmıştır<sup>16</sup>. Ayrıca, farklı ırk ve etnik kökenlilerde de insidans farklılıkları gözlenmektedir.<sup>13,16</sup> Son zamanlarda KH insidansında görülen artışın birçok ülkede KH tarama programlarının ulusal düzeyde başlatılmasına ve uygulanan test yöntemlerindeki teknolojik gelişmeye bağlı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Ülkemizdeki durum KH açısından değerlendirildiğinde, Yordam ve arkadaşlarının 1991-1992 yılları arasında yaptığı pilot çalışmada konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2.736 olarak rapor edilmiştir.<sup>85</sup> Çalışmanın devamında Ankara ve civarında 1991-2000 yılları arasında



kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığını 1/2.512 olarak saptamışlardır. Unutmaz tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Mayıs 1989-Mart 1996 tarihleri arasında yapılan uzmanlık tezi çalışmasında kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı 1/1.847 oranında saptanmıştır.<sup>86</sup> Batı Karadeniz bölgesinde Bolu, Düzce, Zonguldak illerinde Karabay'ın Mayıs 1999 - Aralık 2002 tarihleri arasında yaptığı tez çalışmasında ise konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2.326 olarak bulunmuştur.<sup>87</sup> Ege bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada Büyükgebiz ve arkadaşları 1991-1993 yılları arasında konjenital hipotiroidi sıklığını 1/3.800 olarak saptamışlardır.<sup>88</sup> Ekim 2000 - Ocak 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Tepe tarafından yapılan bir başka uzmanlık tezi çalışmasında KH sıklığı 1/2.525 bulunmuştur.<sup>89</sup> Bizim çalışmamız bir insidans çalışması olmamakla birlikte, 2009 yılında Ankara ilinde doğan ve Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında kan örnekleri alınarak KH taraması yapılan 68.827 bebekten 84'ü 2. veya 3. basamak sağlık kuruluşlarında Konjenital Hipotiroidi tanısı ile takibe alınmış ve buna sonuca göre Ankara ilindeki insidans 1/819 olarak bulunmuştur. Bu sıklık diğer çalışmalardakilere göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu insidans hesabı içerisinde yer alan bebeklerin kalıcı veya geçici konjenital hipotiroidi olduklarına ilişkin kesin tanı ayrımı yapılamamıştır. Bulunan bu sonuç, konjenital hipotiroidinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok önemli bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir.

Araştırmamızın önemli bir bileşenini konjenital hipotiroidi ile aileye ait sosyodemografik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Bu kapsamda çalışmamızdaki bebeklerin KH tanısı alıp almamaları ile annelerin yaşları arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Ancak KH tanısı almış bebeklerin annelerinin %5.4'ü 20 yaş altında, %17.5'i 35 yaş ve üzerindedir. Harris ve Pass'ın ABD'nin New York eyaletinde yaptıkları KH araştırmasında yaşlı annelerin (39 yaş

üstü) bebeklerinde, genç annelerin (20 yaş altı) bebekleri ile kıyaslandığında KH insidansı daha yüksek bulunmuştur.<sup>22</sup> Waller ve arkadaşlarının Kaliforniya’ da yaptığı çalışmada ise anne yaşı ile KH arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.<sup>18</sup>

Sosyodemografik değişkenlerden annelerin sekiz yıl altında veya üzerinde eğitim almaları ile bebeklerin KH tanısı alıp almamaları arasında çalışmamızda istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Medda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamız ile aynı sonuca ulaşılarak annenin sekiz yıllık temel eğitimi, bebekte KH gelişmesi ile ilişkilendirilememiştir.<sup>16</sup>

Bu araştırmada konjenital hastalıklar ile annenin gebelik döneminde zararlı olabileceği düşünülen bazı davranış ve çevresel risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmek istenilmiştir. Çalışmamızda bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile annelerin bu gebeliği süresince sigara içme, alkol alma ve radyasyona maruz kalma öyküleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Medda ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında KH ile annenin sigara içmesi arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır.<sup>16</sup> Ancak literatürde KH tanılı bebeklerin annelerinin gebelik dönemlerindeki adı geçen diğer özelliklerine ilişkin incelemelerin yapıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Araştırmamızın diğer önemli bir bileşeni konjenital hipotiroidi ile bebeğe ait özellikler arasındaki ilişkidir. Tanı almış bebeklerin %41.9’u kız ve %58.1’i erkektir. Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan bebekler cinsiyet yönünden vaka grubuna benzer özellikliğe sahip bebeklerden oluşturulmuştur. Bu nedenle KH tanısı almaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık değerlendirilmesi söz konusu değildir. Ancak, KH görülme sıklığının dünyada yürütülen hemen hemen tüm tarama programlarında kızlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>16,17,18,19,20</sup>

Bebeğe ait risk faktörleri arasında düşünülen çoklu gebelik öyküsü (tekil/ikiz/üçüz) araştırmamızda değerlendirilmiştir. Bu gebeliğin tekil veya çoğul gebelik olması ile bebeğin KH tanısı alması arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ancak İtalya'da Olivieri ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada tekil gebeliklere göre ikiz gebeliklerde insidansın arttığı belirtilmiştir.<sup>21</sup> Harris ve Pass'ın New York eyaleti araştırmasında ise ikizlerdeki insidans tekillere kıyaslandığında bu oran yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur. Hatta çoklu gebeliklerde (üçüz ve üzeri) bu durum daha da artış göstermektedir.<sup>21,22</sup> Olivieri ve KH çalışma grubunun araştırmasında son yıllarda üremeye yardımcı teknikler ile meydana gelen çoğul gebeliklerin artması, konjenital gebeliklerin çoğul gebeliklerdeki sıklığının yüksekliği dikkate alındığında artış için bir nedensellik olarak gösterilmektedir.<sup>90</sup>

Araştırmaya dahil edilen bebeklerin konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile doğum haftaları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde konjenital hipotiroidi tanısı alma durumu ile gestasyonel yaş (doğum haftası) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İtalya ve Amerika'da yapılan kapsamlı çalışmalarda zamanında doğan bebeklere göre prematür bebeklerde insidansın daha fazla olduğu tespit edilmiştir.<sup>16,19,22</sup> Çalışmamız bir insidans araştırması olamamakla birlikte KH tanısı alan bebeklerin %24.3'ünün gebeliğin 37. haftasından önce doğmuş olması dikkat çekmektedir. Ancak bu durumu tüm dünyada son yıllarda artmış olan prematür doğumlardan bağımsız düşünmemek gerekmektedir. Diğer bir açıdan bakıldığında, Medda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri gestasyonel yaş (postmaturite) ile KH arasında belirgin bir ilişkinin söz konusu olduğu ve hem postmatüritesi olan hem de yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin annelerinde gestasyonel diyabet olabileceği belirtilmiştir.<sup>16</sup> La Franchi ise araştırmasında vakaların %20'sinde gebeliğin 42. hafta sonrasına kadar uzadığını göstermiştir.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda ise KH tanısı almış bebeklerin %13.5'inde

postmatürite tespit edilmiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz bebeklerin KH tanısı alma durumları ile doğum kilosu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlılık bulunmadığı görülmüştür. Tanı almış bebeklerden sadece birinin 4.500 gramın üzerinde olduğu bulunmuştur. Waller ve arkadaşlarının Kaliforniya’ da yaptığı çalışmada bulgulardan birisi, doğum ağırlığı 2000 gram ve altı ile 4500 gram ve üzeri olan bebeklerde KH prevalansının yüksek olduğudur.<sup>18</sup> La Franchi ise, KH tanısı alan bebeklerin 1/3’ünde doğum kilosunun %90 persentilin üzerinde olduğunu göstermiştir.<sup>23</sup>

Bebeklerin doğum tarihleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan bebekler bu yönüyle vaka grubuna benzer özelliğe sahip bebeklerden oluşturulmuştur. Bu nedenle KH tanısı almaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık değerlendirilmesini yapmak mümkün değildir. Ancak bu konuda yapılan bazı araştırmalar KH görülmesinde mevsimsel farklılıkların olabileceğini belirtmekle birlikte hiçbirinde istatistiksel anlamlılık kanıtlanamamıştır.<sup>44-48</sup>

Annenin önceki ve bu gebelik öyküsüne ait değişkenler olarak ölü doğum ve düşük durumu araştırma kapsamında sorgulanmıştır. Bu değişkenlerden sadece annenin bu gebeliğinde düşük tehdidi yaşaması ile bebeğin KH tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiş, farkın gebeliği sırasında düşük tehdidi olan annelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidinin daha çok görülmesinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Medda ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında ise annenin paritesi, daha önceki gebeliklerine ait düşük öyküsü, bu gebeliğine ait düşük tehdidi, gestasyonel diyabet ve sigara içmesi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.<sup>16</sup>

Araştırmada konjenital hipotiroidi ile istatistiksel anlamlılığı kanıtlanmış ailesel faktörlere ait en kilit değişkenler; kan bağı varlığı

(akraba evliliği), ailede mevcut tiroid hastalıkları ve yine ailede mevcut başka kişilerde konjenital hipotiroidi varlığı olarak tespit edilmiştir. Medda ve arkadaşları tarafından yapılan toplum tabanlı vaka kontrol çalışmasında ailede tiroid hastalığı öyküsü (guatr, hipotiroidizm) ile bebekte konjenital hipotiroidi varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen vakalarda kontrol grubuna göre ailede tiroid hastalığı öyküsü daha çok bulunmuştur.<sup>16</sup> Başka bir değişken olarak bizim araştırmamızda ailede tiroid dışı kalıtsal hastalık varlığı ile ilgili pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir. Araştırmamızda ilişki bulunmaması ile birlikte konjenital hipotiroidide konjenital malformasyonların sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda Konjenital Hipotiroidi yanında bazı bebeklerde eşlik eden hastalıklar , “konjenital kalp hastalığı”, “anorektal malformasyon ve konjenital kalp hastalığı”, “özafagus atrezisi, atnalı böbrek ve konjenital kalp hastalığı”, “işitme yokluğu” olarak belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda daha çok kardiyak malformasyon ile karşılaşıldığı belirtilmiştir.<sup>31,32</sup> Olivieri ve KH çalışma grubunun araştırmalarında bütün tiroid anomaliler değilse de kalp, sinir sistemi, göz vb. çoklu konjenital malformasyonların ciddi olarak konjenital hipotiroidi ile seyrettiği belirtilmiştir.<sup>90</sup> Ayrıca, yapılmış bazı araştırmalarda Down Sendromlu bebeklerde Konjenital Hipotiroidizm görülme sıklığının yüksekliği belirlenmiştir.<sup>13,34</sup> Bir çalışmada tiroid disgenezi vakalarının %2’sinin ailesel olduğu saptanmıştır.<sup>41,42</sup> Bazı çalışmalar Konjenital Hipotiroidili bebeklerin birinci derece akrabalarının %7.9’unda tiroid bezi gelişim anomalilerinin bulunduğunu göstermektedir.<sup>43</sup>

Yine araştırmamızda yapılan lojistik regresyonla analizde, ailesel faktörlerden ebeveynler arasında kan bağı-akrabalık olmasının 3 kat, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığının 3.2 kat, ailede Konjenital Hipotiroidi öyküsü olmasının 4.7 kat, bebekte Konjenital Hipotiroidi meydana gelmesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu analizde de bu üç değişkenin araştırma için en önemli parametreleri oluşturduğu ortaya konulmuştur.

Tüm dünyada genel olarak KH'nin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Medda ve arkadaşları çalışmasında iyot desteği yeterli ülkelerde KH insidansının düşük seyrederken, desteğin eksik olduğu ülkelerde insidansın yüksek olduğunu belirtmiş ve ülkemiz desteğin eksik olduğu ülkeler içinde sıralanmıştır.<sup>16</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, 1994 yılından beri Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen İyot Yetersizliğinin Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı'na rağmen halen bazı bölgelerde iyot eksikliğine bağlı tiroid hastalıklarının sık görülmeye devam ettiği gösterilmiştir.<sup>91,92,93,94</sup> Erdoğan ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada Ankara ili için iyot eksikliğinin sorun olmadığı bildirilmiştir.<sup>95</sup> Çalışmamız kapsamına alınan ailelerin de %91.7'si iyotlu sofraya tuzu kullandığını belirtmiştir ve bu sonuç Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir. Aynı çalışmada ülke genelinde yürütülen tuzun iyotlanması programını takiben kentsel alanda iyot durumunun kademeli olarak iyileştiği, ancak sorunun kırsal alanda halen devam ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamız bu konuda kırsal ile kentsel alanlara ait detaylı veriyi ve analizi içermemektedir.

Bazı önemli değişkenler ile KH arasında birçok ülke araştırmasında istatistiksel anlamlılık bulunmuş olmasına rağmen, bu araştırma sonucunda istatistiksel anlamlılığı kanıtlanamayan değişkenlere ait sonucun Türkiye geneli için yapılacak çalışma ile değişebileceği göz ardı edilmemelidir.

Araştırmamızdaki değişkenlere ait risk faktörlerinden sonra ikincil hedefimizi oluşturan unsur tarama testine aittir. KH için Tarama programının başarılı olmasında en önemli nokta, KH Tarama testlerinde kullanılan yöntemin hasta ve sağlam bebek ayırımında doğru ve güvenilir olma gücüdür. Bu nedenle tarama testinin kesme noktasının duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) özelliklerini ortaya koyarak bu değerlerin tarama için uygunluğunu belirlemek gerekmektedir. Yapılan son çalışmalarda KH taraması için ideal topuk kanı alım zamanının doğumu

takip eden ilk 48. saatten sonra olduğu (3.-5. günlerde) belirtilmektedir.<sup>76,78</sup> Ancak ülkemiz gerçeklerine bakıldığında doğum sonrası anne ve bebeklerin erken taburcu edilmesi söz konusudur.

Araştırmamızda doğumu takiben “2-6 günler arası” alınan topuk kanı değerleri ele alınarak tarama testinin kesme noktası değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, ulusal tarama programının yürütüldüğü tarama laboratuvarlarında kullanılan test ile “2-6 günler arası” alınan topuk kanı değerleri analiz edildiğinde; kesme nokta değeri 15.05 mIU/L alındığı takdirde duyarlılık %77.1 ve seçicilik %97.3 olarak bulunmuştur. Bu da Ulusal Tarama Programında kullanılan akış şemasında uygulanan “15 mIU/L” olarak belirlenen kesme noktasının ülkemiz için uygunluğunu desteklemektedir.

Tartışmanın giriş bölümünde değinildiği üzere KH insidans artışı net olarak açıklanamasa da tanı testlerinde stratejik değişikliklerin buna etken olabileceği göz ardı edilmemelidir. Tüm dünyada TSH ölçüm metotlarında artan duyarlılık ve seçicilik nedeni ile T4 ve bunu takiben yapılan TSH ölçümü yerini primer TSH ölçümüne bırakmıştır. Eğer TSH kesme noktası düşürülse, hafif KH’li birçok bebek erken dönemde saptanabilecektir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Ankara ilinde 2009 yılında doğan ve tarama için topuk kanı alınan bebeklerden konjenital hipotiroidi tanısı alanlarda risk faktörleri ve tarama testini değerlendirilmeyi amaçlayan yuvalandırılmış vaka-kontrol çalışması ve metodolojik bir araştırmadır. Araştırmamız, 2009 yılında doğan bebekleri kapsayan 252 vaka üzerinde yapılmıştır. Bunların 74'ünü KH tanısı almış bebekler (vaka grubu), 178'ini ise sağlam bebekler (kontrol grubu) oluşturmuştur.

Araştırmamızın amacı, KH oluşturabilecek risk faktörlerini değerlendirmek ve sonrasında ise yapılan tarama testinin kesme noktasının duyarlılık ve seçicilik özelliklerini ortaya koyarak bu değerlerin tarama için uygunluğunu belirlemek olmuştur.

Çalışmamızda belirlenen anne ve bebeğe ait pek çok değişkenle KH arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Bu değişkenlerden anneye ait olanlar değerlendirildiğinde anne yaşı, eğitim durumu, annenin gebelik süresince sigara, alkol kullanımı, radyasyona maruziyeti, paritesi, annenin daha önceki gebeliklerinde düşük ve ölü doğum öyküsü varlığı ile bebeğin KH olması arasında istatistiksel anlamlılık kanıtlanamamıştır. Bu değişkenlerden bebekle ilgili olanlar değerlendirildiğinde, bebeğin doğum kilosu, tekil/çoğul gebelik olması, doğumun meydana geldiği gestasyonel yaş, doğum şekli ile KH olması arasındaki ilişkide de istatistiksel anlamlılık ispatlanamamıştır.

Araştırmamızın bebeğin ailesine ilişkin özelliklerinin incelendiği bölümde; anne-baba arasında kan bağı (akrabalık) olması, ailedeki kişilerde tiroid hastalığı varlığı (guatr, hipotiroidi) ve ailede başka kişilerde KH olması ile bebeğin KH tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bir diğer anlamlılığı kanıtlanmış değişken



annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsünün olmasıdır. Ancak bu analiz sırasında Logistik Regresyon Modelinde öne çıkan bir parametre olmamıştır. Lojistik Regresyon Modeli ile yapılan analizde, ailesel faktörlerden ebeveynler arasında kan bağı olmasının 3 kat, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığının 3.2 kat, ailede KH öyküsü olmasının 4.7 kat, bebekte KH meydana gelmesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç, KH için kalıtsal faktörlerin etkisini net olarak ortaya koymaktadır. Özellikle ülkemizde yürütülen “Evlilik Öncesi Danışmanlık Programı” kapsamında akraba evliliklerin önlenmesi konusunda KH risklerine de özenle yer verilmelidir.

İyot yetersizliği KH için en önemli neden olmasına rağmen son çalışmalarda, Ankara ili için bu durum söz konusu değildir. Çalışmamızda da araştırılan öncelikli risk faktörleri içerisinde yer almamıştır.

Araştırmamızın çıkış noktasını oluşturan ikinci unsur tarama testinin gücü ile ilgilidir. Çalışmamızda, ulusal tarama programının yürütüldüğü tarama laboratuvarlarında kullanılan test ile “2-6 günler arası” alınan topuk kanı değerleri analiz edildiğinde kesme nokta değeri 15.05 mIU/L alındığı takdirde duyarlılık %77.1 ve seçicilik %97.3 bulunmuştur. Bu da Ulusal Tarama Programında “15 mIU/L” olarak belirlenen kesme noktasının ülkemiz için uygunluğunu desteklemiştir.

Bu araştırma 25 Aralık 2006 tarihinde Sağlık Bakanlığımız tarafından başlatılan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında taranan Konjenital Hipotiroidi hastalığına ait Ankara ili verilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından son derece önem taşımaktadır. Ancak sadece bir ilin verileri alındığından, incelenen değişkenler açısından tüm Türkiye için genelleme yapılması söz konusu değildir. Konjenital hipotiroidi ile incelenen değişkenler arasındaki istatistiksel anlamlığın kanıtlanması için tüm ülke tarama programı

verilerinin değerlendirilerek analizi gerekmektedir. Bunun sonucu belirlenecek riskler KH'e ait ülke stratejilerinin belirlenmesi ve aktivitelerin planlanmasında son derece önem taşıyacaktır.

Ayrıca çalışmamızın amacının bir diğer basamağı, tarama testinin kesme noktasını saptamanın yanısıra konunun ülkemiz tarama programı için önemini vurgulamak ve tartışma ortamı yaratmaktır. Bu noktada daha sağlıklı bir değerlendirme için tarama programının tüm basamaklarında görev alan kuruluşların (bebeğe ait tüm verileri elinde bulunduran Sağlık Bakanlığı, tarama laboratuvarları, tanı-tedavi merkezleri, vd.) ortak çalışması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamız, hem sosyodemografik değişkenler hem de uygulanan tarama testinin kesme noktasının uygunluğu açısından, ülkemizde uygulanan tarama programının tamamını kapsayacak detaylı bir çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koyması nedeni ile son derece dikkat çekicidir.

## 7. ÖZET

### **Ankara İlinde Yapılan Yuvalandırılmış Vaka-Kontrol Çalışmasında 2009 Yılında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Yenidoğanlarda Risk Faktörleri ve Tarama Testinin Değerlendirilmesi**

Konjenital hipotiroidi (KH) tüm dünyada yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan önlenebilir bir endokrinolojik hastalıktır ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Araştırmamızın amacı KH oluşturabilecek risk faktörlerini değerlendirmek ve kullanılan kesme noktasının ülkemizde uygulanan tarama programı için uygunluğunu belirlemektir.

KH risk faktörlerini incelemek için, Ankara ilinde 2009 yılı içerisinde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (YTP) kapsamında topuk kanı alınan bebeklerden; KH tanısı almış 84 bebek ile KH tanısı almayan ve kontrol grubunu oluşturan 188 bebeğin annelerine anket uygulanarak yuvalandırılmış vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. Ankette yer alan değişkenlerden anneye ait olanlar; anne yaşı, eğitim durumu, anne-baba arasında akrabalık, annenin gebelik süresince sigara, alkol kullanımı, radyasyona maruziyeti, paritesi, annenin daha önceki gebeliklerinde düşük ve ölü doğum öyküsüdür. Bebekle ilgili değişkenler ise bebeğin doğum kilosu, tekil/çoğul gebelik olması, gestasyonel yaş, doğum şeklidir. Ayrıca aile bireylerinde tiroid hastalığı varlığı (guatr, hipotiroidi) da diğer değişkenleri oluşturmuştur.

Bebeğin aile özellikleri incelendiğinde anne-baba arasında akrabalık olması, annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü, ailedeki kişilerde tiroid hastalığı varlığı ve KH olması ile bebeğin KH tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Araştırmamızın ıkış noktasını oluşturan ikinci unsur tarama testinin gücü ile ilgilidir. Ülkemizde tarama laboratuvarlarında KH için kullanılan testin “2-6 günler arası” alınan topuk kanı değerleri analiz edildiğinde kesme nokta değeri 15.05 mIU/L alındığı takdirde duyarlılık %77.1 ve seçicilik %97.3 olarak bulunmuştur. Bu da YTP’nda “15 mIU/L” olarak belirlenen kesme noktasının ülkemiz için uygunluğunu desteklemektedir.

Bu araştırma sonucunda belirlenen KH’e ait riskler ve tarama testinin kesme noktasının 15.05 mIU/L bulunması lkemizdeki YTP için sağlık politikalarının belirlenmesinde son derece önem taşımaktadır.

## **8. SUMMARY**

### **The Evaluation of Risk Factors and Screening Test in Newborns Diagnosed with Congenital Hypothyroidism within Newborn Screening Program in Ankara in 2009: A Nested Case-control Study**

Congenital Hypothyroidism (CH) is a common preventable endocrinological disease in newborns all over the world and for this reason it has been a significant public health problem.

The aim of this study is to evaluate the risk factors leading to CH and to determine the appropriateness of the cut-off value used in screening in our country.

To investigate the risk factors, mothers of 84 newborns diagnosed with CH and 188 normal newborns as control group out of newborns whose dry blood spots were collected in National Newborn Screening Program (NSP) in Ankara in 2009 were enrolled a survey to perform a nested case-control study. In the survey, the parameters belonged to mother were mother age, education level, consanguineous marriage, smoking, alcohol use and radiation exposure during pregnancy, parity, history of abortus and still birth. Parameters related to the newborn were birth weight, singleton/multiple pregnancy, gestational age, delivery method. In addition, the presence of thyroid diseases (goiter, hypothyroidism) in family members was other parameter too.

When family parameters evaluated, a statistically significant association with consanguineous marriage, history of threatened abortion, presence of thyroid disease or CH in family members was observed in newborns with CH.

The second component of our study is related to the strength of screening test. When the cut-off value was taken as 15.05 mIU/L in the

analysis of dry blood spots taken “between 2-6 days after birth” using the test for CH in screening laboratories in our country, sensitivity and specificity of test was observed as 77.1% and 97.3%, respectively. This supports the appropriateness of the current cut-off value defined as “15 mIU/L” for our country used in NSP workflow.

Risk factors observed in this study and definition of the cut-off value as 15.05 mU/L in screening test are highly significant in establishing health policies for NSP in our country.

## 9. KAYNAKLAR

1. La Franchi S. Congenital Hypothyroidism: etiologies, diagnoses, and management. *Thyroid* 1999; 7: 735-740.
2. Klett, M. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Suppl 4: 19-23.
3. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S and et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-6.
4. Yordam N, Alikasıfoğlu A, Özon A ve ark. Yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Kitabı (Özet), Kayseri, 2001; 302.
5. Buyukgebiz A. Congenital hypothyroidism clinical aspects and late consequences. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1(Supply 2): 185-190.
6. Simsek E, Karabay M, Safak A and et al. Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data from an epidemiological study in school aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1(Supply 2): 155-161.
7. Neyzi O ve Ertuğrul T, editörler. *Pediatri Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1990.
8. Cinas P. Konjenital Hipotiroidi. *Klinik Pediatri*, 2003; 2(2): 59-63.
9. Dassault JH, Coulombe P, Laberge C et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*, 1975; 86; 670-74.
10. Rastogi M and LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5:17.
11. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R: Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67(1): 1-3.
12. Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *JPediatr* 1983; 102(5): 653-654.
13. Kaye CI and the Committee on Genetics. *Pediatrics* 2006; 118: e934-e963.

14. Gaudino R, Garel C, Czernichov P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(4): 444-448.
15. Skordis N, Toumba M, Savva SC, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18(5): 453-461.
16. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 765-773.
17. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, et al. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997; 71: 29-32.
18. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cuningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: An investigation of infants birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology* 2000; 62: 36-41.
19. La Franchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63(2): 180-191.
20. Devos H, Rodd C, Gagne N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(7): 2502-2506.
21. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, et al. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol & Metab* 1992; 8: 3141-3147.
22. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91(3): 268-277.
23. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26(1): 33-51.



24. Kaplan SA. Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: Saunders-Solomon, 1990.
25. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJ Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321(1):13-16.
26. Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital Hypothyroidism. *Ind J Pediatr* 2008; 75: 363-367.
27. Calvo R, Obregon MJ, De Ona Ruiz C, et al. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990; 86(3): 889-899.
28. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67(1): 87-90.
29. Abu EO, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21(2): 137-142.
30. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2004; 61(3): 285-298.
31. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, et al. A Population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 557-562.
32. Reddy PA, Rajogopal G, Harinarayan CV, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 940980. Epub 2010 May 4.
33. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009; 154(2): 263-266.
34. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, et al. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth, defects, Atlanta, 1979-

1992. *Am J Med Genet* 1997; 71(1): 29-32.
35. Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(1-2): 109-121.
  36. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, et al. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred Syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 595-8.
  37. Kurtoğlu S. Konjenital Hipotiroidi ve Malformasyonlar. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24(1): 1-3.
  38. Ferrara AM, De Michele G, Salvatore E, et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid* 2008; 18(9): 1005-1009.
  39. Tashko V, Davachi F, Baboci R, et al. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr* 1999; 38(2): 113-115.
  40. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4069-4071.
  41. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343(6): 441-442.
  42. Castanet M, Marinovic D, Polak M, et al. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Pediatr* 2010; 73: 231-237.
  43. Leger J, Marinovic D, Garel C, et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 575-580.
  44. Hall SK, Hutchesson ACJ, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in West Midlands, England. *Acta Pediatr* 1999; 88: 212-5.
  45. Rocchi MB, Perlini C, Ciatti R, Burrioni M. Is the birthdate a risk factor for congenital hypothyroidism? A statistical answer based on personal experience. *Minerva Pediatr* 2001; 53: 531-6

46. Gu YH, Kato T, Harada S, et al. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid* 2007; 17: 869-74.
47. Deladoey J, Belanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3158-3161.
48. Miyai K, Inaoka K, Miyagi T, Committee for N, Infant Screening in O: Further studies on episodic occurrence of congenital dysgenetic hypothyroidism in Osaka, Japan. *Endocr J* 2005; 52(5): 599-603.
49. Kaiserman I, Maytal A, Siebner R, Sack J. Effects of immigration on the incidence of congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 356-59.
50. Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(5): 521-529.
51. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *NatGenet* 1998, 19(4):399-401.
52. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002; 109(4): 469-473.
53. Krude H, Schutz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX-2.1. *J Clin Invest* 2002; 109(4):475-480.
54. Ferrara AM, DeMichele G, Salvatore E, et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid* 2008, 18(9):1005-1009.
55. Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet*

1998; 19(1): 83-86.

56. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 234-238.
57. Moya CM, Perez de Nanclares G, Castano L, et al. Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and benign chorea but not pulmonary distress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1832-1841.
58. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1428-1433.
59. DeFelice M, DiLauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25(5): 722-746.
60. Trueba SS, Auge J Mattei G, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 455-462.
61. Biebermann H, Schoneberg T, Krude H, et al. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10): 3471-3480.
62. Grasberger H, Vaxillaire M, Pannain S, et al. Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25.3-26.1. *Hum Genet* 2005; 118(3-4): 348-355.
63. Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanisms of disease: Mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*; 2(12): 681-693.
64. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification

- defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 649-653.
65. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 95-102.
  66. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 605-610.
  67. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48(2): 51-61.
  68. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105(3): 462-469.
  69. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
  70. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E et al. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(4): 1005-1008.
  71. Pacaud D, Huot C, Gattereau A, et al. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 127(2): 275-277.
  72. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004, 24(6): 397-399.
  73. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131(3): 434-439.
  74. Haug SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 185-189.

75. Guthrie R, Susi A. Simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
76. American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose and the section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, and Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.
77. <http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=4>.
78. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *JPEM* 2006:1291-8.
79. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 315-329.
80. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. Sperling MA, ed. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
81. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004/6;14: 435-42.
82. Pereira DN, Procianny RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr* 2003; 92: 339-45.
83. Ataş ve ark. Konjenital Hipotiroidizm. *Güncel Pediatri*. *Journal of Current Pediatrics*. *Journal of Current Pediatrics* 2007; 5: 70-6.
84. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1999; 52: 49-52.
85. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, et al. Results of neonatal

- screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe Experience. *Horm Res* 60 (Suppl 2): 1-175, 2003
86. Unutmaz T. 25851 yenidoğanda sistematik TSH taraması ile konjenital hipotiroidi insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi; 1996.
  87. Karabay D.M. Bolu, Düzce ve Zonguldak illerinde konjenital hipotiroidi taraması (Pilot çalışma). Uzmanlık tezi. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi; 2003.
  88. Büyükgebiz A, Ören H, Eroğlu Y ve arkadaşları. İzmir’de konjenital hipotiroidi taraması. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1994; 4: 113-117.
  89. Tepe D. Ekim 2000 - Ocak 2007 tarihleri arasında hastanemizde doğan yenidoğanlarda yapılan TSH tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
  90. Olivieri A. and the Study Group for Congenital Hypothyroidism. The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. *Italian J of Pediatr* 2009; 35: 2.
  91. Yordam N, Özön A, Alikashiöğlu A, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 501-505
  92. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange, et all. Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from Black Sea region and the capital of Turkey. *Eur J of Epidemiol* 2000; 16: 1131-34.
  93. Cetin H, Kisioglu AN, Bilaloglu E, Ayata A. Iodine deficiency and goiter prevalence in Turkey afre mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(8): 714-8.
  94. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, et all. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr International* 2007; 49: 76-79.
  95. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, et all. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 617-22.

## 10.EKLER

### 10.1. Anket Formu

<b>ANKET NO</b>																						
<b>ANKARA İLİNDE YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI KAPSAMINDA 2009 YILINDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALAN YENİDOĞANLARDA TANIYI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ ARAŞTIRMASI ANKET FORMU</b>																						
...../...../2010																						
Bebeğin Adı- Soyadı.....																						
Annenin Adı- Soyadı.....																						
İkamet Adresi.....																						
Telefon numarası:.....																						
1. Annenin yaşı :.....																						
2. Annenin öğrenim durumu nedir? (En son bitirilen okula göre)																						
1) Okur yazar değil      2) Okur yazar      3) İlkokul mezunu																						
4) Ortaokul mezunu      5) Lise mezunu      6)Yüksekokul/Üniversite mezunu																						
3. Annenin çalışma durumu:																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">Hayır</th><th colspan="2">Evet</th></tr><tr><th>Süresi</th><th>İş türü*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gebelikten önceki son bir yılda çalışıyor muydu?</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gebeliğinin ilk 3 ayında çalışıyor muydu?</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gebeliğinin geri kalanında çalışıyor muydu?</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Halen bir işte çalışıyor mu?</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		Hayır	Evet		Süresi	İş türü*	Gebelikten önceki son bir yılda çalışıyor muydu?				Gebeliğinin ilk 3 ayında çalışıyor muydu?				Gebeliğinin geri kalanında çalışıyor muydu?				Halen bir işte çalışıyor mu?			
			Hayır	Evet																		
	Süresi	İş türü*																				
Gebelikten önceki son bir yılda çalışıyor muydu?																						
Gebeliğinin ilk 3 ayında çalışıyor muydu?																						
Gebeliğinin geri kalanında çalışıyor muydu?																						
Halen bir işte çalışıyor mu?																						
*Tarım, hayvancılık, gıda sektörü, sağlık, boya, tekstil, ofis işleri vb.																						
4. Annenin sosyal güvencesi var mı? (Varsa ne olduğunu belirtiniz.)																						
1) Hayır yok      2) SGK      3) Yeşil Kart      4) Özel Sigorta																						
5. Babanın yaşı :.....																						
6. Babanın öğrenim durumu nedir? (En son bitirilen okula göre )																						
1) Okur yazar değil      2) Okur yazar      3) İlkokul mezunu																						
4) Ortaokul mezunu      5) Lise mezunu      6)Yüksekokul/Üniversite mezunu																						
7. Baba şu anda gelir getiren herhangi bir işte çalışıyor mu?																						
1) Evet      2) Hayır																						
8. Hane halkı gelir düzeyi nedir?																						
1) 750 TL den az      2) 750- 1.140 TL																						
3) 1.141- 2.465      4) 2.465 üzeri																						
9. Bebeğin annesi ile babası arasında kan bağı var mı? ( Yoksa 11. soruya geçiniz)																						
1) Var      2) Yok      3) Bilinmiyor																						



10. Bebeğin annesi ile babası arasında kan bağı varsa akrabalık derecesini belirtiniz.  
1) Birinci derece (Anne- baba, Amca-Teyze-Hala çocukları ise)  
2) İkinci derece (Büyükanne-Büyükbabalar akrabalarsa)  
3) Üçüncü derece (Uzak akrabalık)
11. Bebeğin annesi ile babası arasında kan uyumsuzluğu var mı?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
12. Bebeğin Doğum tarihi ...../...../.....
13. Bebeğin Cinsiyeti: 1) Kız 2) Erkek
14. Doğum Kilosu:.....
15. Kaç aylık / haftalık doğdu? ..... ay, .....hafta
16. Gebelik tekil mi, çoğul mu?  
1) Tekil 2) İkiz 3) Üçüz 4) Diğer:.....
17. Gebeliğin oluşma biçimi?  
1) Normal 2) Üremeye yardımcı tedavi ile (tüp bebek vb.)
18. Doğumun yapıldığı yer neresidir ?  
1) Evde kendi kendine veya geleneksel ebe ile 2) Evde sağlık personeli yardımıyla 3) Sağlık kuruluşu (Hastanede, sağlık ocağı, tıp merkezi vb.) 4) Diğer:.....
19. Doğum şekli hangisidir?  
1) Normal doğum (spontan vaginal) 2) Müdahaleli vaginal Doğum (Vakum, forseps vb.) 3) Sezaryen 4) Bilinmiyor
20. Annenin kaçınıcı gebeliği olarak dünyaya geldi?.....
21. Kaçınıcı yaşayan çocuk olarak dünyaya geldi ?.....
22. Annenin daha önceki gebelikleri sonucunda **canlı doğup ölen bebek** var mı? (Yoksa 24. soruya geçiniz)  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
23. Varsa ise nedeni?.....
24. Annenin daha önceki gebelikleri sonucunda **ölü doğan bebek** var mı?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
25. Annenin daha önceki gebeliğinde/gebeliklerinde **düşük öyküsü** var mı?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
26. Annenin bu gebeliği sırasında **düşük tehdidi öyküsü** oldu mu ?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
27. Bu bebeğin doğumu ile annenin bir önceki gebeliğinin sonlanması arasında geçen süre ne kadardır?  
1) İlk gebelik 2) .....yıl, .....ay 3) Bilinmiyor
28. Annenin bu gebeliği süresince sigara içme öyküsü var mı?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor

29. Annenin bu gebeliği süresince alkol kullanma öyküsü var mı?  
1) Var 2) Yok 3) Bilinmiyor
30. Anne bu gebeliğinin ilk 3 ayında radyasyona maruz kaldı mı?  
1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor
31. Anne bu gebeliği süresince ilaç kullandı mı? (Demir, Kalsiyum, Folik asit, Vitamin vb. dahil)  
(cevabınız HAYIR ise 33. soruya geçiniz)  
1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor
32. Annenin bu gebeliği süresince kullandığı ilaç/ilaçlar varsa nelerdir? Belirtiniz.  
.....  
.....  
.....  
.....
33. Anne bu gebeliği süresince ne kadar kilo aldı?  
.....
34. Bu gebeliği süresince herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirme öyküsü var mı?  
1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor
35. Bu gebelik döneminde gebeliğe bağlı bir hastalık öyküsü var mı? (Plasenta dekolmanı,  
plasenta previa gibi, preeklampsi, eklampsi vb.) (cevabınız HAYIR ise 37. soruya geçiniz)  
1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor
36. Gebelik döneminde gebeliğe bağlı olan hastalık öyküsünü belirtiniz:  
.....  
.....
37. Anne de sürekli ilaç kullanmayı gerektirecek bir hastalık var mı? (cevabınız HAYIR ise 39.  
soruya geçiniz)  
1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor
38. Anne de sürekli ilaç kullanmayı gerektirecek hastalığın adı/adları nelerdir?  
.....  
.....
39. Evde yemeklerde ve sofrada nasıl tuz kullanılıyor?  
1) İyotlu sofrata tuzu 2) İyotsuz sofrata tuzu 3) Kaya tuzu
40. Anne iyotlu tuz kullanıyorsa;

	Evet	Hayır
1) Alışverişte özellikle iyotlu tuz alırım		
2) Genellikle yemekleri tuzsuz yaparım		
3) Sofrada yemeklere mutlaka fazladan tuz atarım		
4) Tuzu yemek piştikten sonra atarım		
5) Tuzu ışık almayan kaba koyarım		
6) Tuzu ocağın yanında tutarım		

41. Anne bu gebeliğini nerede/nerelerde geçirmiştir? (il, ilçe ismi ve süre belirterek)

.....

42. Ailede tanı almış "kalıtsal hastalık" var mı? (cevabınız HAYIR ise 44. soruya geçiniz)

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

43. Ailede tanı almış kalıtsal hastalık varsa; ad/adlarını ve kim/kimlerde olduğunu belirtiniz:

.....

44. Bu bebek dışında ailede başka kişi/kişilerde **tiroid bezi ile ilgili bir hastalık** var mı? (Guatr, Tiroidit vb) (cevabınız HAYIR ise 46. soruya geçiniz)

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

45. Ailede tanı almış **tiroid bezi ile ilgili bir hastalık** varsa; kim/kimlerde olduğunu ve yakınlık derecesini belirtiniz:

.....

46. Annenin gebeliğini geçirdiği bölgede yaşayan kişilerde (akraba, komşu vb) tanı almış **tiroid bezi ile ilgili bir hastalık** var mı?

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

47. Bu bebek dışında ailede başka kişi/kişilerde **Konjenital Hipotiroidi** tanısı alan var mı? (cevabınız HAYIR ise 49. soruya geçiniz)

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

48. Ailede tanı almış **Konjenital Hipotiroidi** varsa; kim/kimlerde olduğunu belirtiniz:

.....

49. Annenin gebeliğini geçirdiği bölgede **Konjenital Hipotiroidi** tanısı alan bebek var mı?

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

50. Bebek Konjenital Hipotiroidi tanısı aldı mı?

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

51. Bebek **Konjenital Hipotiroidi** tanısı aldı ise tanı aldığı kurum neresidir?

.....

52. Bebeğe Konjenital Hipotiroidi ile ilgili herhangi bir tedavi başlatıldı mı?

1) Evet 2) Hayır 3) Bilinmiyor

53. Bebeğe tedavi başlatıldı ise, kullandığı ilacın adını, tedavi dozunu ve tedavi başlama yaşını belirtiniz ?

İlacın Adı:.....

Dozu : ..... X..... / gün

Tedaviye Başlama yaşı:.....(gün olarak belirtilecek. Ör. 35 günlükken gibi)

54. Bebeğe başlanan Konjenital Hipotiroidi tedavisi;

- 1) Başlamış ve devam ediyor
- 2) Başlamış, ancak aile tarafından sona erdirilmiş
- 3) Başlamış, hekim tarafından sona erdirilmiş
- 4) Hiç ilaç başlatılmadan takip ediliyor
- 5) Bilinmiyor
- 6) Diğer.....

55. Bebek **Konjenital Hipotiroidi** tanısı aldı ise ne kadar sıklıkla doktor kontrolüne gitmektedir?

- 1) Ayda bir
- 2) 3 ayda bir
- 3) 6 ayda bir
- 4) Yılda bir
- 5) Diğer.....

56. Bebekte başka bir hastalık tanısı var mı?

- 1) Evet
- 2) Hayır
- 3) Bilinmiyor

57. Bebekte başka bir hastalık tanısı var ise belirtiniz;

.....  
.....

58. Bebek hayatta mı?

- 1) Evet
- 2) Hayır

59. Bebek eğer hayatta değil ise, ölüm sebebi nedir?

.....  
.....

NOT:.....  
.....  
.....

ANKETE KATILDIĞINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

## 10.2. Onay Formu

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü

Sayı : B100AÇS0140000- 351-  
Konu : İzin Hakkında

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
AÇSAP Yazı İşleri Ve Evrak Şube  
Müd.  
02 Nisan 2010 14:37:59 /1637  
  
6441189

### BAKANLIK MAKAMINA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora programında öğrenimine devam eden Hülya Şirin'in yürütmekte olduğu "Ankara İlinde Yenidoğan Tarama Programı Kapsamında 2009 Yılında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Yenidoğanlarda Tanıyı Etkileyen Risk Faktörlerinin Araştırması" konulu tezi için, 2009 yılında Ankara ilinde taranan Konjenital Hipotiroidili tanısı alan bebekler ile kontrol grubunu oluşturacak bebeklere ait çalışma yapmak istemektedir.

Söz konusu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi hususunu olurlarınıza arz ederim.

OLUR.  
21/4/2010

Dr. Yasin ERKOC  
Bakan a.  
Müşterî Yrd.

  
Dr. İbrahim AÇIKALIN  
Genel Müdür V.