



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

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

Hülya Şirin, Seçil Özkan, E. Füsün Karaşahin, Selmur Topal, Sibel Bilgin

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Konjenital hipotiroidizm (KH) oluşturabilecek risk faktörlerini değerlendirmek ve kullanılan kesme noktasının ülkemizde uygulanan tarama programı için uygunluğunu belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 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 olgu-kontrol çalışması yapılmıştır.

Bulgular: Bebeğin KH olması ile akraba evliliği, düşük tehdidi öyküsü, ailedeki tiroid hastalığı veya KH öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Araştırmamızın çıkış noktasını oluşturan ikinci unsur tarama testinin gücü ile ilgilidir. Ülkemizde tarama laboratuvarlarında KH için kullanılan testin "2. ve 6. günler arası" alınan topuk kanı değerleri analiz edildiğinde kesme nokta değeri 15,05 mIU/L alındığı takdirde duyarlılığı %77,1 ve özgüllüğü %97,3 olarak bulunmuştur. Bu da YTP'de "15 mIU/L" olarak belirlenen kesme noktasının ülkemiz için uygunluğunu desteklemektedir.

Sonuç: Bu araştırma sonucunda belirlenen KH'ye ait riskler ve tarama testinin kesme noktasının 15,05 mIU/L bulunması ülkemizdeki YTP için sağlık politikalarının belirlenmesinde son derece önem taşımaktadır. *The Journal of Pediatric Research 2015;2(2):78-83*

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, yenidoğan tarama, konjenital hipotiroidizm

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the risk factors leading to congenital hypothyroidism (CH) and to determine the appropriateness of the cut-off value used in screening in our country.

Materials and Methods: To investigate the risk factors, mothers of 84 newborns diagnosed with CH and 188 normal newborns as control group out of newborns in whom heel lance was performed in the National Newborn Screening Program (NSP) in Ankara in 2009 were enrolled in a survey to perform a nested case-control study.

Results: 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 was related to the power of screening test. When the cut-off value was taken as 15.05 mIU/L in the analysis of heel lance performed "between 2nd and 6th days after birth" using the test for CH in screening laboratories in our country, sensitivity and specificity of the 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.

Conclusion: Risk factors observed in this study and definition of the cut-off value as 15.05 mIU/L in screening test are highly significant in establishing health policies for NSP in our country. *The Journal of Pediatric Research 2015;2(2):78-83*

Key words: Newborn, newborn screening, congenital hypothyroidism

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hülya Şirin, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 565 58 00 E-posta: hulyasirin@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2015 Kabul tarihi/ Accepted: 06.04.2015

Giriş

Konjenital hipotiroidizm (KH) tüm dünyada yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan, önlenebilir, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize endokrinolojik hastalıktır ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). İnsidans 3,000-4,000'de bir şeklindedir (1,2). Fakat ülkemizde görülme sıklığı daha yüksektir ve yapılan çalışmada KH görülme sıklığı 1/2,736 bulunmuş, bir diğerinde ise 1/3,344 olarak belirlenmiştir (3,4). KH'li birçok bebek doğumda normal görünümündedir ve klinik bulgu göstermezler (5,6). Erken yakalanıp, tedavisine başlanılmadığı takdirde mental retardasyonun eşlik ettiği kalıcı ve geri dönüşümsüz sinir sistemi hasarlarına yol açmaktadır.

Yenidoğan döneminde yapılan tarama programları önlenebilir hastalıkların erken tanısında büyük önem taşımaktadır. KH taraması ilk olarak 1972 yılında Kanada'da Dussault ve Laberge tarafından yapılmıştır (7). Bugün bütün gelişmiş ülkelerde tarama yapılan hastalık panellerinde yer almaktadır. Ülkemizde ise 26 Aralık 2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı'nın başlatmış olduğu Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (YTP) kapsamında KH taraması, filtre kağıdına alınan topuk kanı örneklerinde "TSH" taraması ile ulusal düzeyde başlatılmıştır.

Bu çalışma, YTP kapsamında Ankara ilinde 2009 yılında canlı doğan ve topuk kanı örnekleri sonuçlarına göre Ankara İl Sağlık Müdürlüğü tarafından takipleri yapılan ve 2./3. basamak sağlık kuruluşlarında KH tanısı alıp, tedavilerine başlanan bebeklerde ailesel risk faktörlerini saptamak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

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

Araştırmanın evrenini 2009 yılı içerisinde Ankara ilinde doğan ve YTP kapsamında topuk kanı alınan bebekler oluşturmaktadır. 2009 yılı için Sağlık Bakanlığı tarafından Ankara ili için projekte edilen hedef bebek nüfus sayısının (73,612) %93,5'ine (68,827) ulaşılmıştır. Bu taramalar sırasında uygulanan akış şeması direktifleri uyarınca, TSH değeri yüksek çıkıp sevkleri yapılan ve 2./3. basamak sağlık kuruluşlarında KH tanısı konulan 84 bebek olgu grubuna alınmıştır. Aynı yıl içerisinde doğan benzer özellikler (yaş, cinsiyet, oturduğu bölge) gösteren 188 sağlam bebek kontrol grubunu oluşturmaktadır.

İki yüz yetmiş iki bebeğin 252'si ziyaret edilmiş, araştırma hakkında bilgi verilerek ailelerine hazırlanan anket uygulanmıştır. Ulaşılamayan 20 bebekten 7'sinin başka ile göç ettiği, 4'ünün Ankara ili içerisinde taşındığı, 9'unun ise verilen adreste bulunmadığı tespit edilmiştir. Tüm örneklem içerisinde %93 oranında bir katılım sağlanmıştır (Bu oran olgular için %88, kontroller için %95).

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.

Araştırma; araştırmacı dışında Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'nde YTP'de görevli 2 sağlık personeli ile olgu tespit edilen 17 ilçe Sağlık Grup Başkanlığı (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 yüz yüze görüşme tekniğiyle yürütülmüştür.

Gerekli etik kurul ve yasal izinler alınmış, 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.

Veriler bilgisayar ortamında istatistik paket programına aktarılıp aynı programda veri kontrolü yapıldıktan sonra analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılımı, ortalama \pm SD ve ortanca kullanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde Ki-kare analizi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi, T-testi yapılmıştır. Çok değişkenli analizlerde Logistik Regresyon (Backward-LR modeli) yapılmıştır. Ayrıca tarama testinin kesme noktası analizinde ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Duyarlılık, özgüllük, (+) prediktif değer, (-) prediktif değer ve olabilirlik oranı (Likelihood Ratio=LR) hesaplanmıştır.

Bulgular

Araştırmaya Ankara sınırları içinde 2009 yılında canlı doğum gerçekleştirmiş olup, YTP kapsamında bebeklerinden kan örneği alınmış 252 kişi katılmıştır. Ankara ilindeki KH insidansı 1/819 olarak bulunmuştur.

İncelenen bebeklerin KH tanısı alma durumu ile annenin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; bebeklerin KH tanısı alma durumu ile annelerin yaş, eğitim durumu, sigara içme öyküsü, alkol kullanma, gebeliğinin ilk üç ayında radyasyona maruz kalma öyküsü, önceki gebeliklerinde bebek ölümü olması, ölü doğumu olması, düşük öyküsü olması, gebelik sırası ve tekil veya çoğul gebelik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Annelerin bu gebeliğine ait düşük tehdidi ile bebeklerinin KH tanısı alması karşılaştırıldığında, düşük öyküsü olan annelerin %45,9'unun (17 kişi) düşük öyküsü olmayanların %26,5'inin (57 kişi) bebeklerinin tanı aldığı belirlenmiştir. Gebeliği sırasında düşük tehdidi olan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı daha sık KH görülmüştür ($p=0,020$).

Bebeğin KH tanısı alma durumu ile ebeveynlerinde kan bağı varlığı değerlendirildiğinde; kan bağı olanların %50,0'inin (20 kişi) kan bağı olmayanların %25,5'inin (54 kişi) bebeğinin KH tanısı aldığı belirlenmiştir. Ayrıca KH tanısı alanların ebeveynlerinin %27'sinde (20 kişi) kan bağı varlığı yani akrabalık olduğu, %73'ünde (54 kişi) ise akrabalık söz konusu olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bebeklerin KH tanısı alma durumu ile ebeveynlerinde kan bağı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0,004$).

Bebeğin KH olması ile ailede kalıtsal hastalık öyküsü, ailenin yaşadığı çevrede KH ve tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü, annenin gebeliğini geçirdiği bölgede yaşayan

kişilerde KH öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bebeğin KH olmasının ailedeki tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise; tiroid bezi hastalığı öyküsü olan ailelerin bebeklerinde KH'nin daha çok görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca "ailedeki başka kişilerde tanı almış KH öyküsü" olan ailelerin bebeklerinde KH'nin daha çok görüldüğü de bulunmuştur. Sonuç olarak; her iki değişkenle bebeğin KH olmasının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (her ikisi de $p=0,001$).

Araştırmaya alınan bebeklerin KH 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 KH 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.

Bebeklerin KH tanısı alma durumu ile doğum kiloları ve doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

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

Ankete katılanlardan 6 kişi bebeklerinin hayatta olmadıklarını belirtmişlerdir. KH tanısı alanlar içerisinde ise 2 bebeğin hayatta olmadığı belirtilmiştir. Bu iki bebeğinde ölüm sebebi bilinmemektedir. Ancak bebeklerden birisinin 35 haftalık ve 1,900 gr doğduğu söylenmiştir, yenidoğan döneminde alınan topuk kanı örnekleri sonucu ise TSH ilk topuk kanı değeri 92,93 mIU/L ve ikincisi 105 mIU/L'in üzeridir.

Tablo II'de, KH tanısında istatistiksel olarak anlamlılığı kanıtlanmış dört değişkenin, KH üzerindeki etkisini göstermek üzere hesaplanmış relatif risk (OR) değerleri gösterilmiştir. Bu değişkenlerden ailede kan bağı varlığı 2,93 kat; annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü olması 2,36 kat; ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü olması 3,75 kat; ailede başka kişilerde tanı almış KH öyküsü olması KA olma olasılığını 5,55 kat arttırmaktadır.

Tablo III'te sunulan KH'ye etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonucu; ebeveynler arasında kan bağı olmasının, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığının ve yine ailede KH öyküsünün olmasının bebekte KH gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ebeveynler arasında kan bağı olması 3 kat, ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık varlığı 3,2 kat; ailede KH öyküsünün olması 4,7 kat bebekte KH meydana gelmesini arttırmaktadır. Bebeğin doğum kilosu ve annenin daha önceki gebeliklerinde bebek ölümü öyküsünün olmasının ise KH gelişmesini etkilememektedir.

Tablo I. İncelenen bebeklerin bazı özelliklerinin dağılımı, Ankara 2009	
	Medyan (min-max)
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)

Tablo II. İncelenenlerde konjenital hipotiroidizme ilişkin risk faktörleri ve konjenital hipotiroidizm varlığı ilişkisi 2, Ankara 2009		
	OR	%95 GA (CI)
Kan bağı varlığı		
Var	2,93	(1,39-6,18)
Yok	1	
Annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsü		
Var	2,36	(1,09-5,10)
Yok	1	
Ailede tiroid bezi ile ilgili hastalık öyküsü		
Var	3,75	(2,05-6,90)
Yok	1	
Ailede başka kişilerde tanı almış KH öyküsü		
Var	5,55	(1,83-17,45)
Yok	1	

OR: Tahmini relatif risk, GA: Güven aralığı, CI: Güven aralığı (Confident interval)

Tablo III. Konjenital hipotiroidizme etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi				
Etkili Faktörler (Variable)	Beta	p	OR	%95 GA (CI)
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
Sabit	-0,16	0,852		

OR: Tahmini relatif risk, GA: Güven aralığı, CI: Güven aralığı (Confident interval)

İncelenen olgu grubunda; TSH değeri <15 mIU/L olanlara bakıldığında, topuk kanı %52,4'ünün doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %47,6'sının topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri 15-50 mIU/L olanlar incelendiğinde topuk kanı %37,5'inin doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %62,5'inin topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır. TSH değeri >50 mIU/L olanlar incelendiğinde ise topuk kanı %61,9'unun doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde, %38,1'inin topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır (Tablo IV).

İncelenen kontrol grubunda ise; TSH değeri <15 mIU/L olanlara bakıldığında, topuk kanı %46,6'sının 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'ının (1 kişi) doğumu

takiben ilk 24 saat içerisinde, %50,0'ının (1 kişi) topuk kanı ilk 24 saatten sonra alınmıştır (Tablo IV).

Olgu ve kontrol grubunun TSH değerleri ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda, doğumu takiben "2. ile 6. günler arası" alınan kan örneklerinin ROC eğrisine bakıldığında; eğri altı alan %91,5 ve p=0,001 bulunmuştur (Şekil 1). Kesme noktası değeri 15,05 mIU/L alındığında duyarlılığı %77,1 ve özgüllüğü %97,3 olarak gözlenmektedir. Kesme nokta değeri 20,26 mIU/L alındığı takdirde ise duyarlılık %57,1, özgüllük ise %98,2 saptanmaktadır. Yani uygulanan testin kesme noktası değeri yükseldikçe duyarlılık düşmekte ve "yanlış pozitif" sonuçlar artmaktadır.

(+) prediktif değer %90 ve (-) prediktif değer %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, YTP kapsamında KH için kesme noktasını "15,00 mIU/L" olarak uygulamaktadır.

Tartışma

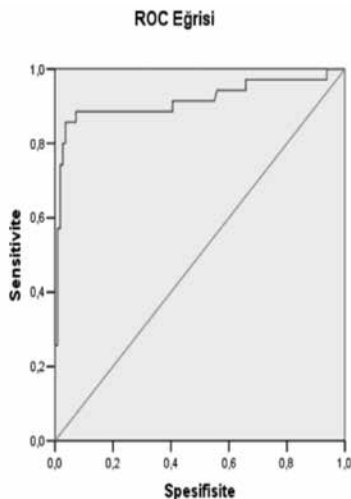
Yenidoğan tarama programlarından önce, hastalığın klinik bulgularına bağlı olarak tanı konulan olgulara göre KH insidansının 1:7,000-10,000 olduğu belirlenirken, geliştirilen yenidoğan tarama programları ile son zamanlarda dünya geneli için insidans 1:3,000-4,000 olarak yayınlamıştır (1,2,8-10). Ancak 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 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 (2). Fransa'da yenidoğan tarama programının 20. yılının sonunda kalıcı KH insidansı 1:10,000, Kıbrıs Rum Kesimi'nde ise 11 yıl sonrası 1:800 diye rapor edilmiştir (11,12). Son zamanlarda yayınlanan raporlardan birinde ise, ABD'de insidans 1987 yılında yaklaşık 1:4,000 iken, 2002 yılında 1:2300 civarında açıklanmıştır (13). Ayrıca, farklı ırk ve etnik kökenlilerde de insidans farklılıkları gözlenmektedir (10,13). 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 ark.'nın 1991-1992 yılları arasında yaptığı pilot çalışmada KH sıklığı 1/2,736 olarak rapor edilmiştir (14). Çalışmanın devamında Ankara ve civarında 1991-2000 yılları arasında kalıcı KH sıklığını 1/2,512 olarak saptamışlardır. Unutmaz tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Mayıs 1989-Mart 1996 tarihleri arasında yapılan çalışmada kalıcı KH sıklığı 1/1,847 olarak saptanmıştır (15). Batı Karadeniz bölgesinde Bolu, Düzce, Zonguldak illerinde Karabay'ın Mayıs 1999-Aralık 2002 tarihleri arasında

Tablo IV. İncelenenlerin konjenital hipotiroidizm 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	%*
Olgu	1. gün	11	52,4	12	37,5	13	61,9
	>1 gün	10	47,6	20	62,5	8	38,1
	Toplam	21	100	32	100	21	100
Kontrol	1. gün	75	46,6	9	69,2	1	50,0
	>1 gün	86	53,4	4	30,2	1	50,0
	Toplam	161	100	13	100	2	100

%*: Kolon yüzdesi, TSH: Tiroid stimulan hormon



Şekil 1. ROC Eğrisi Analizi

yaptığı çalışmada ise KH sıklığı 1/2,326 olarak bulunmuştur (16). Ege bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada Büyükgebiz ve ark. 1991-1993 yılları arasında KH sıklığını 1/3,800 olarak saptamışlardır (17). Ekim 2000-Ocak 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Tepe tarafından yapılan bir başka çalışmada KH sıklığı 1/2,525 bulunmuştur (18). Bizim çalışmamız bir insidans çalışması olmamakla birlikte, 2009 yılında Ankara ilinde doğan ve YTP kapsamında kan örnekleri alınarak KH taraması yapılan 68,827 bebekten 84'ü 2. veya 3. basamak sağlık kuruluşlarında KH 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 KH olduklarına ilişkin kesin tanı ayırımı yapılamamıştır. Bulunan bu sonuç, KH'nin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok önemli bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir.

Araştırmada KH ile istatistiksel anlamlılığı kanıtlanmış ailesel faktörlere ait en kilit değişkenler; kan bağı varlığı, ailede mevcut tiroid hastalığı ve yine ailede mevcut başka kişilerde KH varlığı olarak tespit edilmiştir. Medda ve ark. tarafından yapılan toplum tabanlı olgu kontrol çalışmasında ailede tiroid hastalığı öyküsü (guatr, hipotiroidizm) ile bebekte KH varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen, olgularda kontrol grubuna göre ailede öyküsü daha fazla bulunmuştur (13). Başka bir değişken olarak bizim araştırmamızda ailede tiroid dışı kalıtsal hastalık varlığı ile pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir. Bir çalışmada tiroid disgenezi olgularının %2'sinin ailesel olduğu saptanmıştır (19,20). Bazı çalışmalar KH'li bebeklerin birinci derece akrabalarının %7,9'unda tiroid bezi gelişim anomalilerinin bulunduğunu göstermektedir (21).

Yine araştırmamızda yapılan lojistik regresyon analizinde, 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 analizde de bu üç değişkenin araştırma için en önemli parametreleri oluşturduğu ortaya konulmuştur.

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 ve özgüllük 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 (22,23). 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 Programı'nda 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.

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 anlamlı kanıtlanmış değişken annenin bu gebeliği sırasında düşük tehdidi öyküsünün olmasıdır. Ancak bu analiz sırasında Logistik Regresyon Modeli'nde öne çıkan bir parametre olmamıştır. Lojistik Regresyon analizinde, 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.

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 YTP kapsamında taranan KH 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. KH ile incelenen değişkenler arasındaki istatistiksel anlamlığın kanıtlanması için tüm ülke tarama programı verilerinin değerlendirilerek analizi gerekmektedir. Bunun sonucu belirlenecek riskler KH'ye 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.

Kaynaklar

1. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 7:735-40.
2. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:19-23.
3. Yordam N, Calikoğlu AS, Hatun S, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-6.
4. Yordam N, Alikasifoğlu A, Özön A. Yenidoganlarda KH taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Kitabı (Özet), Kayseri, 2001,302.
5. Büyükgebiz A. Congenital hypothyroidism clinical aspects and late consequences. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1:185-90.
6. Simşek E, Karabay M, Safak A, Kocabay K. Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1:155-61.
7. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86:670-4.
8. Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:1-3.
9. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102:653-4.
10. Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118:934-63.
11. Gaudino R, Garel C, Czernichov P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:444-8.
12. 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 Metab* 2005; 18:453-61.
13. 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: 765-73.
14. Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, et al. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe Experience. *Horm Res* 2003; 60:1-175.
15. Unutmaz T. 25851 yenidoğanda sistematik TSH taraması ile KH insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi; 1996.
16. Karabay DM. Bolu, Düzce ve Zonguldak illerinde KH taraması (Pilot çalışma). Uzmanlık tezi. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi; 2003.
17. Büyükgebiz A, Ören H, Eroğlu Y. ve ark. İzmir'de KH taraması. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1994; 4:113-7.
18. Tepe D. Ekim 2000 - Ocak 2007 tarihleri arasında hastanemizde doğan yenidoğanlarda yapılan TSH tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
19. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343:441-2.
20. Castanet M, Marinovic D, Polak M, Leger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Pediatr* 2010; 73:231-7.
21. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:575-80.
22. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117:2290-303.
23. Büyükgebiz A. Newborn Screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1291-8.