TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

SAYI : 5 BAHAR 2002

SAHİBİ VE SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Gülşen ERDEM

•

EDİTÖR
Murat YURDAKÖK

•

YAYINLANAN
Türk Neonatoloji Derneği

•

BASIM YERİ
Alp Ofset Matbaacılık - Ankara

•

ISSN 1302 - 5562

Türk Neonatoloji Derneği Bülteni ülkemizde neonatoloji alanında çalışan hekimler arasında iletişim sağlamak için yılda iki kez yayınlanmaktadır.

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ
Yönetim Kurulu
Gülşen ERDEM / Başkan
Gülay CAN / Başkan Yardımcısı
Murat YURDAKÖK / Genel Sekreter
Fadıl ERTOĞAN / Sayman
Nilgün KÜLTÜRSAY / Veznedar

•

Denetleme Kurulu
Gülsevin TEKİNALP
Türkan DAĞOĞLU
Mehmet SATAR

•

Onur Kurulu
Müyesser TUNÇER
Olcay ORAN
Özdemir İLTER

•

Dernek Merkezi
Hacettepe Üniversitesi
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
Ankara 06100
Tel/Faks: 0.312 310 55 09
e-posta: myur@gen.hun.edu.tr
www.neonatoloji.org.tr
www.neonatology.org.tr

İÇİNDEKİLER

Ana ve Çocuk Ölümlerini Önleme Projesi, *M. Rifat Köse* 2
Yenidoğan sağlığına küresel bir bakış, *Saadet Arsan* 5
Anne ve Yenidoğan Hakları Barselona Deklarasyonu, *Begüm Atasoy, Saadet Arsan* 10
Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması, *Nurşen Yordam, Alev Özön* 13
Konjenital adrenal hiperplazi için yenidoğan taraması, *Alev Özön, Nurşen Yordam* 21
Yenidoğanda işitme testleri, *Erol Belgin* 29
Gelişimsel kalça displazisi, *Muharrem Yazıcı*.....32
Haberler 36

ANA VE ÇOCUK ÖLÜMLERİNİ ÖNLEME PROJESİ

M. Rifat KÖSE
Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürü

Bir toplumun sağlığı, o toplumun gelişmişliğini, huzurunu ve kalkınmasını belirleyen temel unsurdur. Sağlıkla ilgili kullanılabilecek en temel ölçüt ise anne- çocuk sağlığıdır. Anne-çocuk ikilisi; sağlığın bozulmasına neden olabilecek olumsuzluklardan ilk etkilenebilen, kendi olanakları ile bozulan sağlıklarını düzeltemeyen ve fiziksel hassasiyete sahip gruplardır. Anne ve çocuk sağlığı, bu nedenle tüm dünyada üzerinde en çok durulan konudur.

Dünyada anne ve çocuk ölümlerinin durumuna bakıldığında, 2000'li yılların başında elde edilen verilere göre, her yıl;

- 200 milyona yakın kadın gebe kalıyor,
- 120 milyon bebek doğuyor,
- 10 milyona yakın bebek, daha 5 yaşına gelmeden yaşama veda ediyor,
- Yaklaşık 585 bin anne yaşamını yitiriyor.

Ülkemizdeki duruma baktığımızda ise her yıl;

- 1.958.501 kadın gebe kalıyor,
- 1 milyon 500 bin bebek doğuyor,
- Yaklaşık 50 bin bebek, 1 yaşına bile gelemeden ölüyor,
- 700'den fazla anne adayı gebelik ve doğumda ya da lohusalıkta yaşamını yitiriyor,
- Yaklaşık her 5 gebelikten biri düşükle sonuçlanırken, her 65 gebeden biri ölü doğum yapıyor.

1.958.501 gebelikten;

- 284.000'i isteyerek düşük (kürtaj),
- 170.373' ü kendiliğinden düşük,
- 29.378' i ölü doğum yapıyor.

1.958.501 gebelikten;

- 465 bin kadın, doğum öncesi bakım almıyor,
- 436.526 kadın tek risk,
- 156.324 kadın birden fazla risk faktörü taşıyor.

Anne ölüm nedenleri araştırmasında ölümlerin;

- %52.5 oranında yöredeki mevcut koşullarda,
- %20.4 oranında ise gelişmiş hastane koşullarında önlenebilir olduğu belirlenmiştir.

Anne ölümlerinin 3'te biri ve bebek ölümlerinin 5'te ikisi;

- 18 yaş altı ve 35 yaş üstü hamileliğin,
- 2 yıldan sık doğumun,
- 4'ten fazla doğumun önlenmesiyle engellenebilir.

Tüm bu verilerin doğrultusunda gebelerin üçte biri gebelik süresince hiçbir tıbbi bakım almıyor. Ayrıca, hâlâ her beş gebeden biri sağlık personeli yardımı olmadan kendi kendine doğum yapıyor,

Bu bakım eksikliği ve ihmal sonucunda, doğan her yüz bin canlı bebeğe karşılık, 49.2 anneyi kaybediyoruz. Yaşam boyu ana ölüm riski, Avrupa'da 2000 gebelikte bir iken, Türkiye' de 570 gebelikte bir olarak hesaplanıyor. Oysa araştırmalar, çok uzaklara gitmeden, ileri teknolojiler aramadan bu ölümlerin yarısının önlenebileceğini göstermekte. Yani Avrupa ile aramızdaki farkı yaratan teknoloji eksikliği değil.

Bebek ölüm nedenleri içinde gebelik ve doğumda ortaya çıkan sorunlara bağlı nedenler,

pnömoni ve ishal gibi önlenebilir hastalıklar ilk sıralarda yer almakta. Kısacası, çoğu önlenebilir nedenlerle, her gün yaklaşık 135 anne ve çocuğumuzu çeşitli nedenlerle kaybediyoruz. **"Her 10 dakikada bir 1 Bebek Ölüyor !...."** Halbuki, basit ve ucuz yöntemlerle pek çok anne ve çocuğun hayatını kurtarabiliriz. Örneğin, sık ve uygun olmayan yaşlarda doğum yapmanın önlenmesiyle, anne ve bebek ölümlerinin en az üçte biri önlenebilir.

Topluma verilecek eğitimler ve danışmanlık hizmeti ile etkili doğum öncesi bakım, sağlıklı doğum ve doğum sonu bakım hizmetleri ve bunları takiben kaliteli bir aile planlaması hizmeti verdiğimizde, daha kolay yapabiliriz.

Bu alandaki eksikliklerimizi bir kez daha gözden geçirince, hemen hepsinin oldukça basit tedbirlerle düzeltilebileceğini, ancak bazen doğru olduğunu bildiğimiz halde yapamadığımız pek çok şey gibi, bunda da elimizden kaçıp giden fırsatlar olduğunu görüyoruz.

Ulusal çapta gerçekleştirilecek olan Anne ve Çocuk Ölümlerini Önleme Projesi, yukarıdaki verilerden yola çıkarak, bu rakamları en aza indirmeyi amaçlıyor.

Amaçlarımız

- Konuya, kamuoyunun dikkatini çekerek, duyarlılığı ve bilinci arttırmak,
- Halkın, sağlık hizmetleri konusundaki ihtiyaçlarının farkına varmalarını sağlamak ve talep yaratmak,
- Sağlık personelinin dikkatini arttırmak, hizmet sunumunu ve kalitesini güçlendirmek,
- Topluma verilecek eğitimler ve danışmanlık hizmetleri, etkili bir doğum öncesi bakım, sağlıklı doğum ve doğum sonrası bakım hizmetleri, bebek ve çocuk gözlemleriyle ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerinin sunumu sonucunda, anne ve bebek ölümlerini en düşük seviyeye çekmek,
- Hastalık ve sakatlıkları önlemek,
- Bu konuda bölgeler ve yerleşim birimleri arasındaki farklılıkları en aza indirmek.

Hedeflerimiz

Anne ve Çocuk Ölümlerini Önleme Projesi, 2002-2005 yılları arasında uygulanacaktır. 2005'e kadar ulaşılması öngörülen hedefler:

- Anne ölüm hızını yüz binde 40'a indirmek
- 5 yaş altı çocuk ölüm hızını binde 30'a indirmek
- Bebek ölüm hızını binde 20'ye indirmek
- Bölgesle farklılıkları %50 azaltmak.

Sağlık Merkezlerimiz ve Personel Durumumuz

Türkiye genelinde;

- 11.749 sağlık evi,
- 5.753 sağlık ocağı,
- 292 ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezi,
- 752 hastane hizmet veriyor.

Bu merkezlerde;

- 15.196 uzman doktor,
- 29.781 doktor,
- 42.917 hemşire,
- 37.932 ebe,
- 95.917 diğer sağlık personeli görev yapıyor.

Sağlık evi, sağlık ocağı, ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezlerinde ücretsiz verilen hizmetler:

- Gebelik dönemi bakımları,
- Doğum hizmetleri,
- Doğum sonrası bakım hizmetleri,
- Gebelik, doğum ve doğum sonrası bakım konusunda danışmanlık,
- Aile planlaması danışmanlığı ve hizmetleri,
- Çocukların ve annelerin sağlık kontrolleri,
- Çocukların ve annelerin aşıları,
- Bulaşıcı hastalıkların tanı ve tedavileri,
- Hastalıklardan korunma ve sağlıklı yaşam konusunda sağlık eğitimi.

Maddi durumu yetersiz vatandaşlarımızın, ücretsiz hizmet verilen sağlık evi, sağlık ocağı, ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezlerinin yanı sıra ülke genelindeki hastanelerden ücretsiz yararlanması için Yeşil Kart almaları yeterlidir.

Faaliyetlerimiz

- Anne ve Çocuk Ölümlerini Önleme Projesi kapsamında, sağlık evi, sağlık ocağı, ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezleri, hastane ve doğumevleri, sağlık grup başkanlıkları ve il sağlık müdürlüklerinde çeşitli çalışmalar yürütülecektir.
- Rutin sağlık hizmetleri güçlendirilerek, her yıl proje kapsamında belirlenecek dönemlerde hizmetler yoğunlaştırılacaktır. Ankara, İstanbul ve İzmir'in yanı sıra Bursa, Samsun, Denizli, Kayseri, İçel, Erzurum ve Diyarbakır'da özel aktiviteler düzenlenecektir.
- Kitle iletişim araçları vasıtasıyla bilgi aktarma ve sağlık bilinci oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılacak, bu konuda talep yaratarak, vatandaşların sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmaları sağlanacaktır.
- Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanacak, proje mesajlarını içeren afiş, poster ve el ilanları, halkın toplu olarak bulunduğu yerlere asılacak ve dağıtılacaktır.
- Piknik, konser, şenlik gibi toplu etkinliklerle kamuoyunun ilgisi çekilecek, etkinliklere katılmaları sağlanacaktır.
- Anne ve çocuk ölümlerini protesto yürüyüşleri düzenlenecektir.
- Anne ve Çocuk Ölümlerini Önleme Projesi' ne destek zinciri oluşturulacaktır.
- Toplumda örnek gösterilen ünlü isimlerle projenin mesajları kamuoyuna değişik kanallardan iletilecektir.

14 Nisan 2002' de bir kampanya olarak başlayacak Proje, ülke genelinde ana ve çocuk sağlığı hizmeti sunan sağlık kuruluşlarını ve bunların hizmet bölgesindeki aileleri kapsamaktadır.

Ülkemizin içersinde bulunduğu ekonomik durum nedeniyle ek bir maliyet yaratmadan tasarruf tedbirlerine uyularak mevcut sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi ve her türlü kitle iletişim araçları kullanılarak vatandaşlarımızın bilgilendirilmesi; duyarlılığın arttırılması, sağlık bilinci oluşturulması ve istem yaratılması suretiyle sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmalarını sağlamak istiyoruz.

YENİDOĞAN SAĞLIĞINA KÜRESEL BİR BAKIŞ

Saadet ARSAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü,
Dünya Sağlık Örgütü, Çocuk ve Adolesan Sağlığı ve Gelişimi Departmanı Teknik Danışma Kurulu Üyesi

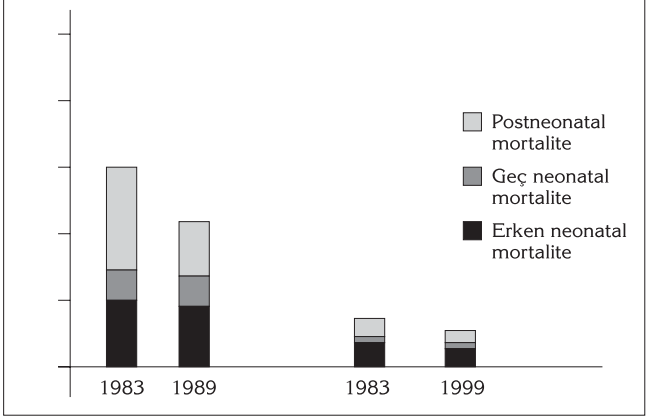
Özelleşmiş ve kurumsallaşmış tıbbi bakım almaya alışkın, gelişmiş ülke veya gelişmiş çevrelerde yaşayan kişilerin, her yıl milyonlarca yenidoğanın gebeliği sırasında annesine iki doz tetanoz toksoidi yapılması; doğumunda temiz bir örtü, bir kalıp sabun, temiz bir göbek bağı ve kullanılmamış bir jiletten oluşan basit bir doğum takımı ve güvenli doğuma ilişkin bir parça bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personelinin yardımı veya annesinin onu sıcak tutup emzirmesi yönünde öğütlenip destek alması gibi basit ve masrafsız bazı girişimlerden yoksun olma nedeniyle kaybedildiğini hayal etmesi güçtür.

Her yıl dünyada dört milyon bebeğin yenidoğan döneminde öldüğü, dört milyonun da ölü doğduğu tahmin edilmektedir (1). Yenidoğan ölümlerinin %98'i gelişmekte olan ülkelerde, ev ortamlarında ve herhangi bir sağlık bakımı almaksızın meydana gelmektedir. Zengin ve yoksul ülkeler arasında bu alanda inanılmaz farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin Güney Afrikalı bir annenin yenidoğan bebeğini yitirme olasılığı, Batı Avrupa veya Kuzey Amerikalı bir anneye göre 30 kat daha fazladır.

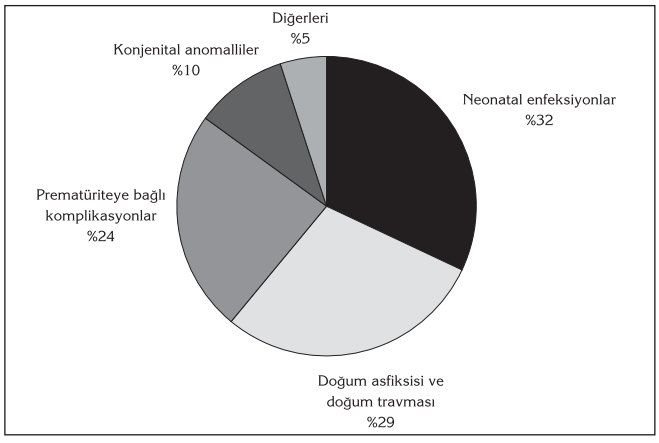
Son 20 yılda tüm dünyada beş yaş altı ölümlerde dramatik bir azalma olmasına karşın, etkinliği kanıtlanmış düşük maliyetli pek çok girişimle azaltılması olası olan yenidoğan ölümlerinde hemen hiçbir değişiklik olmamıştır. Şu anda beş yaş altı ölümleri %40'ını yenidoğan ölümleri oluşturmaktadır. Son zamanlara dek sağlık alanında politika belirleyiciler ve program planlayıcılar bu yaş grubuna yetersiz odaklanmışlardır. Hemen her çocuk sağlığı programının odağı bir aydan daha büyük bebekler olagelmiştir. Bunun sonucunda, tüm ülkelerde bebek ölümlerindeki azalma postneonatal mortalitedeki azalmaya bağlı kalmış, neonatal mortalite özellikle yoksul ülkelerde hemen hemen hiç değişmemiştir (Şekil 1) (2). Oysa yenidoğan odaklı sağlık programlarının çocuk sağlığına ek kazançlar sağlayacağı açıktır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001 yılı tahminlerine göre yenidoğan ölümlerinin %32'si teta-

Şekil 1. Küresel bebek ölümlerindeki değişiklikler



Şekil 2. Yenidoğan ölümlerinin nedenleri



noz, sepsis, pnömoni ve ishal gibi enfeksiyonlar, %29'u doğum asfiksisi ve doğum travmaları, %24'ü prematüriteye ait komplikasyonlar nedeniyle meydana gelmektedir (Şekil 2). Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %40-80'inde önemli ikincil bir faktör düşük doğum ağırlığıdır. Düşük doğum ağırlığı (DDA) kısa gebelik süresi veya intrauterin büyüme geriliği veya her iki durumun birlikteliğinden ileri gelmektedir. Düşük doğum ağırlığı nedenleri karmaşık olmakla birlikte, bebeğin doğumdaki ağırlığının annesinin sağlık ve beslenme durumunun bir göstergesi olduğu göz önüne alınırsa, düşük doğum ağırlığının yoksullukla bağlantısı yadsınamaz. DDA oranı gelişmiş ülkelerde %6 civarındayken, gelişmekte olan ülkelerde ortalama %17 kadardır. Güney Asya' nın Bengladeş, Nepal gibi yoksul ülkelerinde ise bu oran % 25'in üzerine çıkabilmektedir (3). DDA'ya sahip olma enfeksiyon ve doğum asfiksisi riskini arttırmaktadır.

Bazı gelişmekte olan ülkelerde erkek çocuk tercihine bağlı cinsiyet ayrımcılığı, dişi cinsiyete sahip fetus ve yenidoğanların ciddi düzeyde ihmal ve istismarına yol açmaktadır. Hindistan'ın güney bölgelerinde erkek yenidoğanlar için daha fazla sağlık kurumu başvurusu yapıldığı, antenatal ultrasonografinin ehil olmayan ellerde yalnızca cinsiyet tayini için kullanılarak dişi fetusun düşürüldüğü, hatta dişi bebeklerin öldürüldüğü bildirilmiştir (4,5).

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ölümlerinin bir başka temel nedeni de annelerin özellikle gebelik, doğum ve erken lohusalık dönemlerindeki sağlıksızlığıdır. Gebelerin birçoğunda yetersiz beslenme, aşırı iş yükü veya bir önceki gebeliğin henüz çok taze olan izleri söz konusudur. 2000 yılında gelişmekte olan ülkelerde 53 milyon kadının hiç profesyonel yardım almaksızın doğurduğu tahmin edilmektedir (5).

Yenidoğan sağlığının düzeltilmesi

Yenidoğan sağlığını iyiye götürücü girişimler, yenidoğanın sağlığı büyük oranda annesinin sağlık durumuna bağımlı olduğundan, üreme çağındaki kadın sağlığı ve anne sağlığından bağımsız ele alınmamalıdır. İstenmeden veya planlanmadan rasgele doğmuş bir yenidoğanın sağlığı için herhangi bir yakınının ciddi kaygı sahibi olması mümkün değildir. Gerek prekonsepsiyonel dönemde kadın sağlığı, gerek gebe sağlığı, gerekse de yenidoğanın temel sağlığı alanlarında prospektif, randomize, kontrollu klinik ve saha çalışmalarıyla etkinliği kanıtlanmış, düşük maliyetli, dolayısıyla da her ülke genelinde uygulanabilirliği olan bazı girişimler vardır. Bunların tümü "yenidoğan sağlığının temel ilkeleri" olarak tanımlanır. Göbek kordonunun en uygun kesilme zamanı, sahada gerçekleşen doğumlarda uygun ve uygulanabilir resüsitatif girişimler, hasta yenidoğanın tanınması için geçerli belirtiler, yenidoğan sepsisinde ilk basamakta uygulanacak başlangıç tedavisi için uygun ampirik antibiyotik seçimi, DDA yenidoğanların beslenmesi gibi konularda karar alınması ve önerilerin oluşturulabilmesi için sahada daha fazla sayıda yenidoğan araştırmalarının gerçekleştirilmesi gereklidir (6).

Her ülke geneli için uygulanabilecek "yenidoğan sağlığının temel ilkeleri" doğrultusunda geliştirilmiş kanıta dayalı öneriler paketinin kapsamında üreme çağındaki kadın sağlığı, gebe bakımı, doğumda bakım ve doğumdan sonra bakım ilke ve önerileri bulunmaktadır.

A. Üreme çağındaki kadın sağlığı önerileri:

- Kadının toplumdaki sağlık durumu ve statüsünün düzeltilmesi
- Kız çocukların yeterli ve doğru beslenmesi
- Erken evlilik ve erken gebelikten korunma
- Güvenli cinsel yaşam
- Kadın nüfusa eşit eğitim şansı

B. Gebe bakımı:

- Gebenin yeterli ve doğru beslenmesi
- Tetanoza karşı bağışıklama
- Enfeksiyonların taranması ve tedavisi
- İletişim ve danışımın geliştirilmesi: Doğuma hazır olma, tehlike işaretlerini bilme, bebeğini doğumdan sonra erken ve yalnız anne sütü ile besleme

- Anemi, preeklampsi ve kanama gibi gebelik komplikasyonlarının izlem ve tedavisi
- HIV için gönüllü danışım ve testin desteklenmesi
- HIV'nin anneden bebeğe geçişinin azaltılması

C. Doğumda bakım:

- Doğumda profesyonel yardımın garantilenmesi
- Temiz doğum koşullarının sağlanması: El temizliği, doğum alanının temizliği, göbeğin temiz kesilip bağlanması, göbek kökünün temizliği, temiz bebek giysileri
- Hipoterminin önlenmesi: Yenidoğanın kurulanıp hızla sarmalanması, başının örtülmesi, deri temas edecek şekilde anne koynuna verilmesi
- Doğumdan sonra hemen, en geç bir saat içinde emzirilmeye başlanması
- Anne ve bebek için tehlikeyi işaret edebilecek belirtilerin izlenmesi, zamanında bakım sağlama veya sevk
- Doğum asfıksisi varsa yenidoğanın hemen resüsitasyonu
- Prematüre ve DDA yenidoğanların vücut ısısı, beslenme ve temizlik koşullarına özel dikkat gösterilmesi

D. Doğumdan sonra bakım:

- Postnatal erken dönemde yenidoğanın değerlendirilmesi
- Emzirmenin desteklenmesi
- Temizlik koşullarının sağlanması: göbeğin temiz tutulması, el yıkama
- Ulusal aşılama programına katılımının sağlanması
- Hasta, özellikle enfekte yenidoğanın tehlike işaretlerinin tanınması, bakım sağlanması, gerekirse zamanında sevkin gerçekleştirilmesi
- HIV pozitif annelerin uygun idame ettirilebilir bebek besleme seçimleri yapabilmeleri için desteklenmeleri
- Prematüre ve DDA yenidoğanların vücut ısısı, beslenme ve temizlik koşullarına özel dikkat gösterilmeye devam edilmesi

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sağlığı alanında araştırma önceliklerini belirleyen faktörler

1. Yenidoğan, özellikle erken yenidoğan döneminde bebekler ve daha büyük yaş grubu çocuklara göre çok daha kırılgandır.
2. Yenidoğan ölümlerinin çoğu önlenebilir nedenlere bağlıdır.
3. Birçok doğum ve yenidoğan ölümü evde gerçekleşmektedir.
4. DDA yenidoğanlar hastalık, ölüm ve uzun dönemde morbiditeye daha yatkındırlar.
5. Yoksul bölgelerde yenidoğan ölüm hızları en yüksektir.
6. Bebek ve çocuk yaşamlarındaki devam etmesi istenen başarı, özellikle toplum düzeyinde yenidoğan sağlığı ve yaşamının geliştirilmesiyle mümkündür.
7. Annenin sağlığı yenidoğan sağlığını ciddi boyutta etkiler. Bu nedenle, anne ve yenidoğan sağlığı programlarının sinerjisi gereklidir.
8. Kaynakların doğru yönlendirilebilmesi için gerekli olan perinatal ve neonatal ölüm nedenleri ve sorunun boyutuna ilişkin veri yetersizliği söz konusudur.
9. Toplum düzeyinde yenidoğanın algılanması, bakımı ve bakım arayışları hakkında çok az şey bilinmektedir.
10. Araştırma sonuçlarının yenidoğan sağlığı alanındaki programlara başarıyla aktarılabilmesi için araştırmacılar, program yöneticileri ve politika belirleyicileri arasında iletişim zorunludur.
11. Programların ve araştırmaların başlangıç aşamasında araştırmacılar toplumla ortaklık kurup toplumun üyelerini araştırma ve programlar konusunda mobilize etmelidir.

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sağlığı alanındaki uygulama araştırmalarının optimal etkinliği için gerekli kriterler

1. Test edilecek uygulamanın perinatal ve neonatal morbidite ve mortalitenin ana belirleyicilerinin neonatal mortalite hızı, perinatal mortalite hızı, ölü doğum oranı gibi değişkenler üzerine potansiyel etkisi olmalıdır.
2. Uygulama geçerli lokal tanımlayıcı araştırmalara dayandırılmalıdır.
3. Kritik bir bilgi açığına hitap etmelidir.
4. Bölgesel olarak uygulanabilir ve maliyeti karşılanabilir olmalıdır.
5. Uygulamanın daha sonra bir program çerçevesinde yaygınlaştırılabilmesinin de maliyeti karşılanabilir olmalıdır.
6. Toplumsal ve kültürel olarak kabul edilebilir nitelikte olmalıdır.
7. Politika belirleyicilerin ve ulusal ve bölgesel program yöneticilerinin desteğini almalıdır.
8. Sağlık politikasını etkileme potansiyeli taşımalıdır.

Yenidoğan sağlığı alanında gerçekleştirilen küresel etkinlikler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000-2001 yıllarında kadın ve çocuk sağlığı alanlarını ilgilendiren bir yeniden yapılanma süreci başlatmıştır. Bu yeniden yapılanma sürecinde Çocuk ve Adolesan Sağlığı ve Gelişimi, Üreme Sağlığı ve Araştırma, HIV/AIDS, Cinsel Kimlik, Kadın ve Sağlık Departmanları "Aile ve Toplu Sağlığı Kümesi" çatısı alında toplanmış ve bu kümenin icra direktörlüğüne ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nda Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü yapmış, Ankara Üniversitesi öğretim üyelerinden neonatolog Prof. Dr. Tomris Türmen getirilmiştir. Bu küme içinde "Yenidoğan Sağlığı" Çocuk ve Adolesan Sağlığı ve Gelişimi ile Üreme Sağlığı ve Araştırma departmanlarının ortak etkinlik alanı içine girmektedir. Çocuk ve Adolesan Sağlığı ve Gelişimi Departmanı (CAH) bünyesinde "Yenidoğan ve Bebek Sağlığı ve Gelişimi"; "Çocuk Sağlığı ve Gelişimi" ve "Adolesan Sağlığı ve Gelişimi" alt birimleri oluşturulmuştur. Bu şekilde ilk kez en büyük küresel sağlık kuruluşu olan DSÖ çatısında "Yenidoğan Sağlığı" ayrı ve göreceli bağımsız bir yer edinmiştir.

CAH, yine bu süreç içinde çocuk, yenidoğan, beslenme, gelişim ve adolesan sağlığı alanlarında çalışan, konularında deneyimli, ulusal ve uluslararası düzeyde alanlarına ilişkin sağlık politikası geliştirici ve program uygulayıcı kuruluşlarla bağlantılı çalışan her kıtadan, her ırktan, her cinsten dengeli sayıda bilim insanlarından oluşan, toplam 12-18 üyeli bir "Teknik Danışma Kurulu" (Technical Steering Committee, TSC) önerileri doğrultusunda çalışma ilkesini benimsemiştir. Seçilmiş üyeler üç yıl süreyle yılda bir kez düzenlenen kurul genel toplantısına katılarak DSÖ'nün çocuk ve adolesan sağlığı ve gelişimi alanında gerçekleştirmiş olduğu bir önceki yılın etkinliklerini değerlendirmekte, bu alanın bütçesini denetlemekte ve bir sonraki yıl için etkinlik önerilerinde bulunmaktadır. Bu yıllık toplantıların dışında yıl boyunca DSÖ'nün kendi alanlarını ilgilendiren etkinliklerinde danışmanlık görevi yapmaktadırlar.

Yenidoğan sağlığı alanında başlıca öneri yenidoğan sağlığının aile planlaması, kadın, gebe ve anne sağlığından ayrı ele alınmasının olanaksızlığı nedeniyle CAH'nın Üreme Sağlığı ve Araştırma Departmanı ile eşgüdümünde devamlılığın gözetilmesidir. Yenidoğana IMCI (Çocukluk Hastalıklarına Entegre Yaklaşım) gibi CAH'nın temel etkinlik alanını belirleyen programlarda ele alınış şekliyle bir haftadan büyük; iki aydan küçük "bebek" olarak veya Üreme Sağlığı ve Araştırma Departmanı' nın "Güvenli Annelik" programının yalnızca küçük bir parçası olarak yaklaşılmamalıdır. Yenidoğan sağlığı bağımsız ve yoğun ilgi gerektiren ayrı bir odak oluşturmaya başlamıştır. Bu alanda "yenidoğan sağlığının temel ilkeleri" kapsamına girecek ve evrensel boyutta kanıta dayalı önerilere temel oluşturacak araştırmaların plan ve desteğe gereksinimi vardır. Geçerliliği kanıtlanmış yenidoğan sağlığı alanındaki uygulamalar bir an önce toplumların

özellikleri çerçevesinde olabildiğince esnek, uygulanıp idame ettirilebilir öneriler paketi haline getirilmelidir (7).

Son bir iki yıl içinde DSÖ gibi, uluslararası etkinliği olan diğer birçok kuruluş ve sivil toplum örgütü yenidoğan sağlığı konusunda mobilize olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) son iki yıldır araştırma desteğinin önemli bir bölümünü gelişmekte olan ülkelerde o ülkelerin araştırma ekipleriyle yapılacak yenidoğan sağlığı alanındaki ortak çalışmalara aktarmış bulunmaktadır. 29 Nisan- 3 Mayıs 2001 tarihlerinde Nepal'de DSÖ, "Çocukları Kurtarma Federasyonu/Yenidoğan Yaşamlarının Kurtarılması Girişimi (Save the Children Federation/Saving Newborn Lives Initiative), Bill ve Melinda Gates Vakfı, Birleşik Devletler Uluslararası Gelişme Ajansı (United States Agency for International Development) desteğiyle "Perinatal ve Neonatal Sağlık Uygulamaları Araştırma Toplantısı" düzenlenmiş ve bu alanda yapılması planlanan araştırmalar için öncelikler belirlenmiş ve öneriler getirilmiştir.

Son olarak DSÖ, 12-13 Mart 2002 tarihlerinde, İsveç'te Dünya Bankası, gelişmekte olan ülke hükümet temsilcileri, donör ülke ve kuruluş temsilcileri, Birleşmiş Milletler'e bağlı diğer kuruluşlar, sivil toplum örgütleri, ilaç üreticileri ve uluslararası özel sektör temsilcilerini taraflar olarak davet ettiği "Çocuk ve Adolesan Sağlığı ve Gelişimi Konusunda Küresel Konsültasyon: Yaşama Sağlıklı Bir Başlangıç" adlı bir toplantı düzenlemiştir. Bu toplantıda da yenidoğan sağlığı üç temel odaktan birini oluşturmuştur. Diğer iki odaksa adolesan sağlığı ve gelişimi ile erken çocukluk gelişimidir.

Gelişmekte olan bir ülke olan ülkemizin her alanda olduğu gibi yenidoğan sağlığı alanında da kendine has özellikleri vardır. Yenidoğan sağlığına ait elde edilebilen veriler ülke genelini yansıtmamaktadır. Çok geniş yüzölçümünde çok büyük bir nüfusun yaşadığı Türkiye tüm sağlık göstergeleri gibi yenidoğan sağlığı göstergeleri açısından da bölgesel büyük farklılıklar göstermektedir. Büyük şehirlerde ve batı bölgelerinde doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki prematürelerin bile yaşatılabilmesi için en modern donanıma sahip yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin, yapay üreme merkezlerinin, prenatal tanı laboratuvarlarının sayısı her geçen gün artarken; kırsal alanda ve doğu bölgelerinde hâlâ doğumların %25' inden fazlası evde, profesyonel yardımdan uzakta gerçekleşmekte, her kadın üreme çağı boyunca ortalama yedi gebelik yaşamakta, bu gebeliklerinin hiçbirini planlayamadığından doğan yenidoğanlarına da sahip çıkamamaktadır. Dolayısıyla yenidoğan ölümleri şehirde ve batı bölgelerinde Türkiye ortalamasının çok altında, kırsalda ve doğu bölgelerinde ise çok üstündedir (8). Hastanelerin doğum salonlarında doğan, yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde yatanlar dışında, onlardan yüzlerce kat fazla sayıda, ülkenin her tarafına dağılmış, yaşamda kendine yer açmaya çalışan yenidoğanları ancak küresel bir bakış yaşatabilir.

KAYNAKLAR

1- World Health Organization 2001 estimates. Based on data collected around 1999.

2- Better Health for Poor Children, A special Report by WHO and World Bank, 2002-03-24

3- State of the World's Newborns, A report from Saving Newborn Lives / Save the Children, 2002

4- Nielsen B, Liljestrand J, Hedegaard M, Thilsted S, Joseph A: Reproductive pattern, perinatal mortality, and sex preference in rural Tamil Nadu, South India: community based cross sectional study. BMJ 1997; 314 : 1521-1524.

5- United Nations Population Fund. The State of the World's Population 2000: Lives Together, Worlds Apart. New York: UNF-PA, 2001

6- Perinatal and Neonatal Health Interventions Research, Report of a Meeting, April 29- May 3, 2001. Kathmandu, Nepal

7- Report of the Third Meeting of the CAH Technical Steering Committee, 19-21 March 2001

8- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 1998

ANNE VE YENİDOĞAN HAKLARI BARSELONA DEKLARASYONU

Begüm ATASAY [1], Saadet ARSAN [2]
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi [1]Neonatoloji Uzmanı, [2]Pediatri Profesörü

Yirmi birinci yüzyılda, dünyada yoksullak içinde yaşayan insanların çoğunluğunu çocuklar ve kadınlar oluşturmaktadır. İnsanlığın ilerlemesi ve genel olarak kalkınma, kadınların ve çocukların gelişmelerine, haklarının yaşama geçirilmesine bağlıdır. Tüm dünyada her yıl 500.000'den fazla kadın gebelik ve doğum nedeniyle kaybedilmekte, her yıl yaklaşık sekiz milyon bebek yenidoğan döneminde ölmektedir. Dünyanın değişik ülkelerinde Dünya Sağlık Örgütü'nce (DSÖ) hazırlanan Güvenli Annelik Programı ve bu program kapsamında Anne-Bebek Paketi uygulamalarının olumlu sonuçları alınmaktadır. Çocuk yaşatma alanında 1980'li ve 1990'lı yıllarda sağlanan ilerlemeler, Kadınlara Karşı Her Tür Ayrımcılığın Ortadan Kaldırılması Sözleşmesi'nin (CEDAW) ilkeleri, Çocuk Hakları Sözleşmesi'nin içeriği ve Dünya Zirvesi hedeflerine yaklaşılmasını sağlayan girişimler bu tür kazanımlar arasındadır. 10 Aralık 1948'de İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi ile başlayan, 20 Kasım 1989'da Çocuk Hakları Deklarasyonu ve daha sonra Nüfus ve Gelişim Evrensel Konferansı (1994, 1995) rapor ve sonuç bildirileri, Birleşmiş Milletler'in çeşitli bölüm acentaları tarafından yayımlanan yönergeler ve hareket programlarının hepsinin amacı kadın ve çocukların statüsünün düzeltilmesidir.

Barselona Deklarasyonu'nun hazırlanması ve dağıtılması fikri 5. Dünya Perinatal Tıp Kongresi Organizasyon Komitesi öncülüğünde olmuştur. Bu deklarasyon ilk kez üreme sağlığı kriterleri temel alınarak düzenlenmiştir. İlk taslak perinatoloji alanında uzmanlaşmış bir çalışma grubu, biyoetik, ebelik ve gelişme alanlarında çalışan sivil toplum örgütleri tarafından oluşturulan bilirkişilerce hazırlanmıştır. Oluşturulan metin daha sonra "Perinatal Tıp Dünya Organizasyon Kurulu" tarafından değerlendirilmiş ve bazı değişiklikler yapıldıktan sonra 300'ün üzerinde bilimsel topluluk, mesleki kurul ve sivil toplum örgütünün görüş ve değişiklik önerilerine sunulmuştur. Barselona Deklarasyonu'nun esas amacı: toplumda görüş oluşturmak, toplumu uyandırma, sağlık alanında çalışanların dikkatini çekmek, hükümetler ve uluslararası enstitülerden etkin geribildirim almaktır. Bütün sponsor, işbirlikçi ve katılımcı organizasyonların onayları alanırak "Barselona Deklarasyonu" milletler üstü politik ve sağlık organizasyonlarına, dünyada tüm ülkelerin hükemetlerine, demokratik parlomentoların kanun yapıcılarına, amacı üreme sağlığına hizmet olan tüm özel ve toplumsal kuruluşlara sunulacaktır Amaç tüm bu kurumların Deklarasyon'da yer alan "Anne ve Yenidoğan Hakları"nın gerçekleşmesi için biraraya gelmesini, harekete geçmesini sağlamaktır. Bu dökümanın uluslararası sunumu, dünyanın her yerinden 3000'nin üzerinde hekimin katılımıyla Barselona'da gerçekleşen 5. Dünya Perinatal Tıp Kongresi (23-27 Eylül 2001) bünyesinde gerçekleşmiştir. Bu Deklarasyon'a şimdiye kadar 200'ün üstünde bilimsel oluşum, topluluk, hükümet dışı ve insani organizasyonlar katılmıştır.

Bu deklarasyonu (Declaration of Barcelona on the Rights of Mother and Newborn, World Congress of Perinatal Medicine, September 24, 2001 Barcelona) aşağıda sunuyoruz.

ANNE HAKLARI DEKLARASYONU

1. Annelik özgür bir seçim olmalıdır. Her kadın çocuk sahibi olmak için en iyi zamanlamaya, sahip olmak istediği çocuk sayısına ve doğumlar arası bekleme süresine karar verme hakkına sahiptir. Her kadın için etkin doğum kontrol yöntemleri erişilebilir olmalıdır.
2. Bütün kadınlar üreme sağlığı, gebelik, doğum ve yenidoğan bakımı ile ilgili bilgi ve yeterli eğitim alma hakkına sahiptir. Sağlık hizmetleri ve çalışanları böyle bir eğiti-

min kadına ve eşine sağlanmasından ve prenatal bakımın ayrılmaz bir parçası olan hazırlık dönemine beraberce katılmaları için teşvik edilmelerinden sorumludur.

3. Bütün kadınlar dünyada her ülkede hükümetler tarafından garanti altına alınmış, gereksiz risklerin bertaraf edildiği ve doğru yardım alabildiği bir gebelik süreci geçirme hakkına sahiptir. Bütün kadınlar gebelik sırasında yeterli sağlık hizmeti ve koruyucu önlemleri hakeder. Gebelik sırasındaki sağlık hizmetlerinin kaliteli ve yeterli kaynaklara sahip olması gereklidir. Obstetrik bakım sınır tanımaz. Obstetrik bakım sırasında kültür ve inanç farkları dikkate alınmalıdır.
4. Bütün kadınlar, gebelik ve doğumda uygulanabilecek teknolojik gelişmeler ve girişimlerle ilgili yeterli bilgi alma ve varolan en güvenli uygulamalara ulaşma hakkına sahiptir. Bütün gebe kadınlar prenatal tanı için uygulanabilecek girişimlerle ilgili bilgi alma hakkına sahiptir. Bu testlerin yaptırılma kararı önceden bigilendirilerek özgürce alınmalıdır.
5. Bütün kadınlar gebelik sırasında yeterli beslenme hakkına sahiptir. Kadının beslenmesi, bebeğin sağlıklı beslenmesi ve annenin sağlığı için gerekli bütün besinleri sağlayacak şekilde olmalıdır.
6. Bütün çalışan kadınlar gebelik nedeniyle ve gebelik sırasında dışlanmama hakkına sahiptir. Çalışma hayatının varolması ve sürdürülmesi gebelik nedeniyle bir ayrımcılık durumu yaratmaksızın garanti altına alınmalıdır. Anne olma hakkı, hükümetlerin çalışmayı düzenleyen yasaları ile, maaşını etkilemeksizin ve işini kaybetme riski yaratmaksızın annelik izni ve doğum sonrası çalışma programına uyum sağlamasını garanti altına alacak şekilde koruma altına alınmalıdır. Anneler çalışma saatlerinde çocuklarını emzirme hakkına sahiptir.
7. Bütün kadınlar istemli olarak gebeliklerini sonlandırdıklarında ayrımcılığa, cezalandırılma ve sosyal reddedilmeye maruz kalmama hakkına sahiptir.
8. Annelik hakkı sosyal yapı ile sınırlandırılmamalıdır. Tek ebevyenli aileler de iki ebevyenli aileler kadar annelik hakkına sahiptir.
9. Her anne üreme ile ilgili kararlarda, baba ile sorumluluk paylaşma hakkına sahiptir. Babanın, annenin kararına saygı gösterme sorumluluğu vardır. Bütün kadınlar annelik ile ilgili eşi tarafından baskı görmeme ve zorlanmama hakkına sahiptir. Bir çift için üreme kararı, kadın ve erkeğin arasında eşitlik ve eş sorumluluk ile alınması gereken bir karardır.
10. Bütün kadınlar emzirmenin yararları ile ilgili bilgilendirilme ve doğumdan hemen sonra emzirmeye başlamak için teşvik görme hakkına sahiptir. Ancak bütün kadınlar sosyal veya kültürel olarak ön yargı ile karşı karşıya kalmaksızın istediği süt verme şeklini özgürce seçme hakkına sahiptir.
11. Bütün kadınlar kendini ve fetusunu etkileyecek karar verme işlemine (tanı ve tedaviler) katılma hakkına sahiptir. Bütün kararlar önceden bilgilendirilmeyi takiben özgürce alınmalıdır.
12. Bir kurumda doğum yapan kadınların kendisi için kültürel önem taşıyan bebeği ve kendi için giyinme ve beslenme şekline, plasentanın kullanımı ve diğer girişimlere karar verme hakkı vardır. Bütün kadınlar hatanede yatış sürecinde, kendi ve bebeğinin sağlığının izin verdiği ölçüde bebekleriyle sürekli beraber olma hakkına sahiptir.
13. Toplumdan dışlanmaya neden olacak ilaç bağımlılığı, AIDS veya diğer tıbbi ve sosyal problemleri olan gebe kadınlar özel yardım programları alma hakkına sahiptir. Göçmen olan gebe kadınlar ev sahibi ülkenin kadınlarıyla aynı koşullarda yardım alma hakkına sahiptir.
14. Bütün kadınlar gizlilik hakkına sahiptir. Sağlık çalışanlarının görevi kadınları güven duyma hakkına saygı göstermektir.

Biz sağlık çalışanları, genel olarak toplumların ve kadınların üreme sağlığı ile ilgili haklarının sağlanmasındaki geri kalmaya neden olarak kaynak eksikliğini kabül etmemeliyiz.

YENİDOĞAN HAKLARI DEKLARASYONU

1. İnsan hakları evrensel beyannamesi yaşamın bütün evrelerini kapsar. Bütün insanlar eşit haklar ve erdemle, özgür doğarlar.

2. Bir insan olarak yenidoğan'ın onuru üstün değerdedir. Yenidoğanlar "Çocuk Hakları Anlaşması" gereğince korunmalıdır.
3. Her yenidoğan yaşam hakkına sahiptir. Bu hakka dil, din, ırk, ekonomik durum, cinsiyet, doğum yeri ve diğer ayrımlar yapılmaksızın tüm insanlar ve hükümetler saygı göstermelidir. Devletler çocukların ayrımcılıktan korunması için gerekli önlemleri almalıdır.
4. Her yenidoğan yaşamının kültürel, politik veya dini nedenlerle riske atılmaması hakkına sahiptir. Hiç kimse kısa veya uzun dönemde yenidoğanın sağlığını riske atacak veya fiziksel bütünlüğünü etkileyecek her hangi bir hareketi uygulama hakkına sahip değildir. Hiçbir koşul altında verilen hiçbir hasar mazur görülemez.
5. Her yenidoğanın doğru kimlik, milliyet ve kurumsal güvence tesbitine hakkı vardır. Devlet bu hakkı, diğer yaşlardaki bireylere sağladığı ölçüde garanti altına almalıdır.
6. Her yenidoğan daha sonraki yaşamında kendisinin azami fiziksel, zihinsel, ruhsal, ahlaki, ve sosyal gelişimini sağlayacak sağlık, sosyal ve duygusal bakımı alma hakkına sahiptir. Toplumlar bu hakka saygı gösterilmesi için bütün gereklilikleri hazırlamak sorumluluğunu taşır. Ebeveynlerin veya vasinin müdahele ihtimali olmayan ve hekimin çocuğun haklarını korumaya zorlandığı acil durumlar dışında, yenidoğanın özgürlüğünü kısıtlayacak, hiçbir tıbbi girişim aile onayı alınmaksızın gerçekleştirilmemelidir. Ekonomik veya sosyal sınıf gözetilmeksizin, ilgi eşitliği sağlanmalı veher türlü ayrımcılık mutlak reddedilmelidir.
7. Her yenidoğan büyümesini garanti altına alacak doğru beslenme hakkına sahiptir. Annenin süt vermesi kolaylaştırılmalı ve desteklenmelidir. Anneye ait kişisel, fiziksel veya psikolojik nedenlerle anne sütü verilmesinin mümkün olmadığı durumlarda doğru, yapay beslenme sağlanmalıdır.
8. Bütün yenidoğanlar doğru tıbbi bakım alma hakkına sahiptir. Çocuklar, tıbbi yaklaşım, rehabilitasyon ve koruyucu hizmet ve en yüksek düzeyde sağlığın sağlanması hakkına sahiptir. Devletler çocuğun sağlığında belirleyici olan geleneksel uygulamaların yok edilmesini hedefleyen tüm önlemleri almalıdır. Hükümetler hem doğum öncesi hemde doğum sonrasındaki dönemdeki sağlıkla ilgilenmelidir.
9. Yaşamla bağdaşmayacak şekilde anomalili bir fetus taşıyan gebe bir kadının, gebeliğini sürdürme veya eğer isterse kendi ülkesinin kanuni sınırları içinde gebeliğini sonlandırma hakkı vardır. Bu fetus doğduğu takdirde, yenidoğana gereksiz tıbbi müdahele uygulanmamalıdır.
10. Yaşama sınırını aşan derecede immatür olan yenidoğanın yaşatılması için girişimde bulunulmamalıdır. Bu durumlarda karar hakkı uygulanırken doğumun gerçekleştiği yerin coğrafi, sosyal ve ekonomik koşulları dikkate alınmalıdır. Nadir olgularda doğum gerçekleşmeden önce aileler bilgilendirilmeli ve karara katılımları sağlanmalıdır.
11. Her yenidoğanın ülkesinin sosyal koruma ve güvenlik hizmetlerinden faydalanma hakkı vardır. Bu hak sağlık alanında korunma ve bakımı olduğu kadar kanuni alanı da kapsar.
12. Yenidoğan ailesinden, onay olmaksızın ayrılamaz. Çocuk istismarına ait kanıtın bulunduğu ve yenidoğanın yaşamının risk altında olduğu koşullarda, çocuğun korunmasının garanti altına alınması adına uygun yasal veya idari önlemler, çocuğun ailesinden ayrılmasını gerektirse bile alınmalıdır. Bu kural yenidoğanın hastanede olduğu sırada da uygulanabilir.
13. Her yenidoğan, evlat edinilme durumunda, en azami garantiler ile evlat edinilme hakkına sahiptir. Evlat edinmenin olduğu devletlerde, çocuğun menfaatleri daima ön planda tutulmalı ve evlat edinmenin kabul edilebilmesi için tüm gerekli garantiler ve resmi mercilerden elde edilen tüm yetkiler güvence altına alınmalıdır. Hiçbir koşul altında organların satılması kabul edilemez.
14. Bütün yenidoğan ve gebe kadınların silahlı çatışmanın olduğu ülkelerde korunma altına alınma hakkı vardır. Bu koşullarda annenin emzirmesi teşvik ve koruma altına alınmalıdır.

Her yenidoğan, fiziksel ve zihinsel olgunlaşmasının tamamlanmamış olması nedeniyle kendisi talep edemese de belirli haklara sahip bir bireydir. Bu haklar topluma, ülkelerin kanun yapan ve yürüten kurumlarını zorlayan bir seri sorumluluklar ve zorunlulukları yükler.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM İÇİN YENİDOĞAN TARAMASI

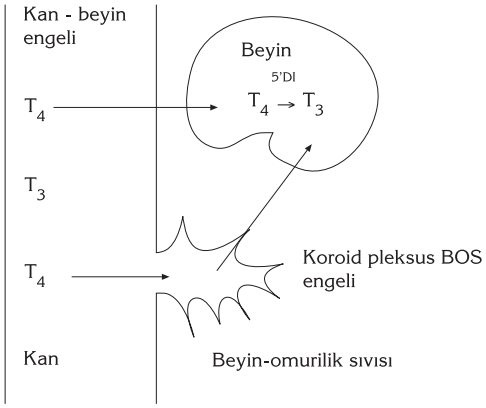
Nurşen YORDAM [1], Alev ÖZÖN [2]
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi [1]Pediatri Profesörü, [2]Pediatri Yardımcı Doçenti

Pediatrik endokrinolojide en sık karşılaşılan hastalıklardan birisi olan konjenital hipotiroidizm (KH), tiroid hormonlarının yetersiz sentezinden kaynaklanır. Hastalığın en önemli özelliği erken tanı konup tedavi edilmez ise zeka geriliği ve kalıcı nörolojik sekellere yol açmasıdır. Bu bağlamda KH önlenebilen mental geriliğin de en sık karşılaşılan nedenlerinden biri kabul edilir. Buna karşılık hastaların % 95'den fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgular yoktur. Bulgular tedrici olarak haftalar, hatta aylar içinde gelişir.

Konjenital hipotirsidizmde mental gerilik, fetal yaşamda ve yaşamın ilk iki-üç yılında tiroid hormonlarının beyin gelişimindeki etkin rolü ile ilgilidir. Bunun nedeni hipotiroidizmde intrauterin yaşamda ortaya çıkan bir adaptasyon mekanizmasına bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipotiroidizm oluşturulmuş deney hayvanlarının beyin hücrelerinde T_4'ün T_3'e dönüşümünü sağlayan iyodotironin deiyodinaz enzim düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Böylece, anneden geçen T_4 yeterli ise fetus, yüksek düzeydeki enzimin etkisi ile T_4'den beyin gelişimi için gerekli T_3 düzeyini sağlamakta ve gebelik süresince hipotiroidizmin zararlı etkilerinden korunabilmektedir (Şekil 1). Bu bulgu ve sonuçlar hipotiroidizmli bebeklerin büyük çoğunluğunun doğumda ve sonraki ilk haftalarda normal görülmesine kısmen de olsa açıklama getirmiştir. Nadir de olsa tiroid hormonları yeterli olmayan annelerden doğan bebeklerde hipotiroidizm nedenlerinden biri, örneğin tiroid agenezisi varsa, intrauterin yaşamda anne kökenli T_4'ün yetersizliği bebekte santral sinir sistemi ve iskelet sistemi dahil birçok sitemin etkilenmesine neden olarak bebeğin yenidoğan döneminde belirti vermesine yol açar.

Araştırmalar, hasta bebeklerin %10'unun ilk ay içinde, %35'inin üç ay içinde, %70'inin bir yıl içinde, %100'ünün 3-4 yıl içinde tanı aldığını göstermektedir. Ünitemizde izlenen 1000 KH hastasının retrospektif değerlendirmesinde ortalama tanı yaşı 49.22 ay bulunmuş, vakaların ancak %3.1'inin ilk ay içinde, %55.4'ünün ise iki yıldan sonra tanı aldığı saptanmıştır.

Şekil 1. Tiroid hormonlarının fetal beyine geçişi. Fetal beyine hormon geçişi iki yolla olur. Beyine geçen hormonlardan en önemlisi T_4'dür. T_4 hem kan-beyin engelinden hem de BOS'tan geçer. Beyin hücrelerinin içinde 5' monodeiyodinaz (5'DI) ile T_3'e dönüşür.



Hastalığın diğer önemli bir özelliği, tedavisinin basit, maliyetinin düşük ve son derece etkin olmasıdır. Hipotiroidizmin bu özellikleri araştırmacıları hastalıkta bir aşama arayışına sokmuş ve Nisan 1974'de Quebec'de KH için ilk pilot tarama programı başlatılmıştır. Amaç hasta bebekleri erken yakalamak, yeterli tedavi ile bu bebeklere nörolojik gelişimin optimum düzeyini yakalama fırsatını vermek ve KH'ye bağlı zeka geriliğinin eradikasyonunu sağlamaktır.

Tablo I. Neonatal hipotiroidizm nedenleri ve prevalansı (Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and the infant. In: Sperling M(ed). Pediatric Endocrinology, Philadelphia: WB Saunders, 1996 ve Fisher DA. AAP Newborn screening for congenital hypothroidism: recommended guidelines, Pediatrics, 1993).

Tiroid disgenezisi	1:4000
Agenezi	
Hipogenezi	
Ektopi	
Tiroid dishormonogenezi	1:30.000
TSH'ya yanıtsızlık	
İyot yakalama defekti	
Organifikasyon defekti	
Tiroglobulin defekti	
İyodotirozin deiyodinaz eksikliği	
Hipotalamo-hipofizer anomali	1:100.000
Panhipopitütarizm	
İzole TSH eksikliği	
Tiroid hormon direnci	
Geçici hipotiroidi	1:40.000*
İlaca bağlı	
Anneden geçen antikorlar	
İdiopatik	

*Avrupa'da geçici hipotiroidi prevalansı iyot eksikliği nedeni ile 1:200-1:8000 arasındadır.

Konjenital hipotiroidizm için tarama

Konjenital hipotiroidizm taraması günümüzde gelişmiş ülkelerde standartlaşmış olup etkin bir düzeyde yürütülmektedir. Doğu Avrupa ülkeleri arasında tarama gelişmeye başlamış, Güney Amerika, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde ise gelişim halindedir.

Konjenital hipotiroidizm taraması başlatılmadan önce klinik bulgulara göre tanı alan KH prevalansı 1:5000-1:10000 arasında değiştiği bildirilmiştir. Dünyada 1992 yılına kadar 50 milyon bebek tarandığında, hastalığın 1:3000-1:4000 arasında görüldüğü gösterildi. Bununla beraber tarama programları hastalığın görülme sıklığının ırk ve etnik yapıya göre değiştiğini ortaya koydu. Hastalığın Afrika kökenli Amerikan popülasyonunda seyrek (1:17000, Teksas'da 1:10000), Hispanik popülasyonda (1:2700) sık görüldüğü bildirilmiştir.

Ülkemiz ve komşu ülkelerde yapılan pilot çalışmalarda KH insidansı Türkiye'de 1:2736, Bulgaristan'da 1:2737, Yunanistan'da 1:3370, Riyad'da 1:2096, Doğu Kudüs'de 1:1447 bulunmuştur. Konjenital hipotiroidizm nedenleri ve prevalansı Tablo I'de görülmektedir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Endokrinoloji Ünitesi'nde TÜBİTAK (TAG-0768) desteği ile başlatılan KH taramasında günümüze değin alınan sonuçlar Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi'nde yürütülen konjenital hipotiroidizm taraması çalışmasının 10 yıllık sonuçları (1991-2001).

Taranan bebek sayısı	187 728	
Geri çağrılan bebek sayısı	5657	
Geri çağırma oranı	%3	
Ulaşılma oranı	%95.9	
Serum T4↓, TSH↑ bebek sayısı	239	
Sintigrafi bulgusu		
Disgenezis	49	
Tiroid bezi normal veya büyük	190	
Kesin tanı alanlar (Aralık 1991-Haziran 1998)		
Etiyolojik dağılım		İnsidans
Disgenezis	33	1: 3707
Dishormonogenezis	13	1: 9410
Geçici	62	1: 1973

Konjenital hipotiroidizm taramasında önemli noktalar

A. Konjenital hipotiroidizm taraması fenilketonüri ve diğer metabolik hastalıkların taraması ile entegre yürütülür.

B. Tarama laboratuvarları

Taramanın merkez laboratuvarlarının yılda 100.000 yenidoğan taramak üzere geniş bir bölgeyi kapsamına alması önerilmektedir. Laboratuvarda taranan örnek sayısının 50.000'in altına düşmesinin maliyet-yarar oranının düşmesine, kalite kontrol ve istatistik analizlerinin yetersiz kalmasına neden olacağı bildirilmektedir (ESPE raporu 1999).

Geniş ve anlamlı bir tarama için yeterli sayıda örnek çalışılmalı, örneklerin değerlendirilmesi dikkatli yapılmalı, doğru tanı konmalıdır. Tanıyı doğrulamak ve etiyolojiyi ortaya çıkarmak için gerekli diğer tetkikler tarama merkezinde çalışılabilmeli veya bu tetkiklerin yapıldığı bir başka laboratuvar ile işbirliği içinde bulunulmalıdır. Tanının kesinleşmesi tedavinin planlanmasında pediatrik endokrinoloğun konsültanlığına, bir başka deyişle uyarı ve önerilerine gerek vardır.

C. Örneklerin toplanması

Kan örneğinin alınma zamanı: Her canlı doğan bebekten hastaneden taburcu olmadan önce tarama için kan örneği alınmalıdır. İdeal zaman doğumu izleyen 3-5 günlerdir. Bununla beraber bebeklerin doğumevlerinden ilk 24 ile 48 saat içinde taburcu olması uzun süredir çözümü aranan bir sorundur. Örnekler ilk 24-48 saat içinde alındığında (serum TSH ve T_4 düzeyinde fizyolojik yükselme nedeni ile) bu örnekler arasında yanlış pozitif örnek sayısında artma görülür ve kabul edilebilirin üzerinde "recall rate" (geri çağırma oranı) ortaya çıkar. Bununla beraber Avrupa Pediatrik Endokrin KH Çalışma Grubu'nun (1999) önerisi, tedavinin yaşamın ilk iki haftası içinde başlanmasını sağlayabilmek için kan örneklerinin birinci günden itibaren optimal üç gün, en geç beşinci güne kadar alınmasıdır. KH taraması, konjenital adrenal hiperplazi taraması ile birlikte yürütülüyorsa kan örneğinin alınması üçüncü günü geçmemelidir.

Evde doğan bebeklerde kan örneği eğitilmiş ebe veya hemşire tarafından ilk hafta içinde alınmalı, kesinlikle beşinci gün geçirilmemelidir. Prematüre bebeklerde yüksek TSH salınımında gecikme ve geçici hipotiroidizme yatkınlık nedeni ile gebelik yaşı 32. haftaya ulaştığında kan örneği tekrarlanır. Kan değişimi ve kan transfüzyonu yapılan bebeklerde kan örneğinin işlemden önce alınması zorunludur. Prematüre ve hasta bebeklerde dopamin kullanımı söz konusu olduğunda, kan örneğinin 7-14. günlerde ikinci kez tekrarlanması gereklidir. İyot kontaminasyonu, geçici hipotiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biri olduğundan iyot içeren bileşiklerle karşılaşan yenidoğanlardan ikinci kez kan örneği alınmalıdır.

Kan örneğinin toplanması: Kapiller kan örneğinin toplanmasında fenilketonüri taramasında kullanılan filtre kağıtları kullanılır. Bebeğin topuğu temizlendikten sonra topuk steril bir lanset ile 2.5 mm'den daha derin olmayacak şekilde delinir. İlk damla kan silindikten sonra filtre kağıdına çapı 5-6 mm'den küçük olmayacak ve kağıdın arka yüzüne aynı büyüklükte geçecek miktarda en az iki, ideali üç damla kan emdirilir. Kağıt üzerindeki 5 mm çapındaki kan miktarı 8 mL'dir ve hematokrit 55 kabul edildiğinde içerdiği serum miktarı 3.5 mL ile uyumludur. Bu miktar ölçüm için yeterlidir. Kan örnekleri 24 saat içinde posta veya örnek toplamakla yükümlü kurye aracılığı ile tarama laboratuvarına gönderilir. Laboratuvara ulaşan örnekler 48 saat içinde çalışılır. Bu süre içinde 2-8°C saklanır; güneş ışığı, ıslak zemin, çay ve kahve kontaminasyonundan uzak tutulur.

Taramada kullanılan yöntemler

Konjenital hipotiroidizm için başlatılan tarama 25 yılını tamamlamış olmasına karşın en düşük yanlış pozitif ve en düşük yanlış negatiflik yüzdesini yakalayabilmek için metodoloji üzerindeki incelemeler halen devam etmektedir. Taramada kullanılan metodun seçiminden önce ve uygulama sırasında aşağıda belirtilen üç soru cevaplandırılır:

1. Taramanın amacı nedir?
2. Sensitivite, doğruluk, spesifisite yönünden en iyi ölçüm metodu hangisidir?
3. Kullanılan ölçüm yönteminde hastayı sağlıklı bebekten ayırmada seçilecek "cut off" değeri ne olmalıdır?

Amaca yönelik iki yöntem kullanılır:

1. Amaç ağır derecede mental gerilik yapan primer KH'li bebekleri yakalamak ise primer tarama parametresi olarak sadece TSH ölçümü kullanılması yeterli olur.
2. Taramanın amacı primer, sekonder ve tersiyer, ayrıca hipertiroksinemili ve tiroksin bağlayıcı protein (TBG) bozukluklarını yakalamaya yönelmiş ise tarama parametresi olarak T_4 ölçümü kullanılır.

TSH ölçümü

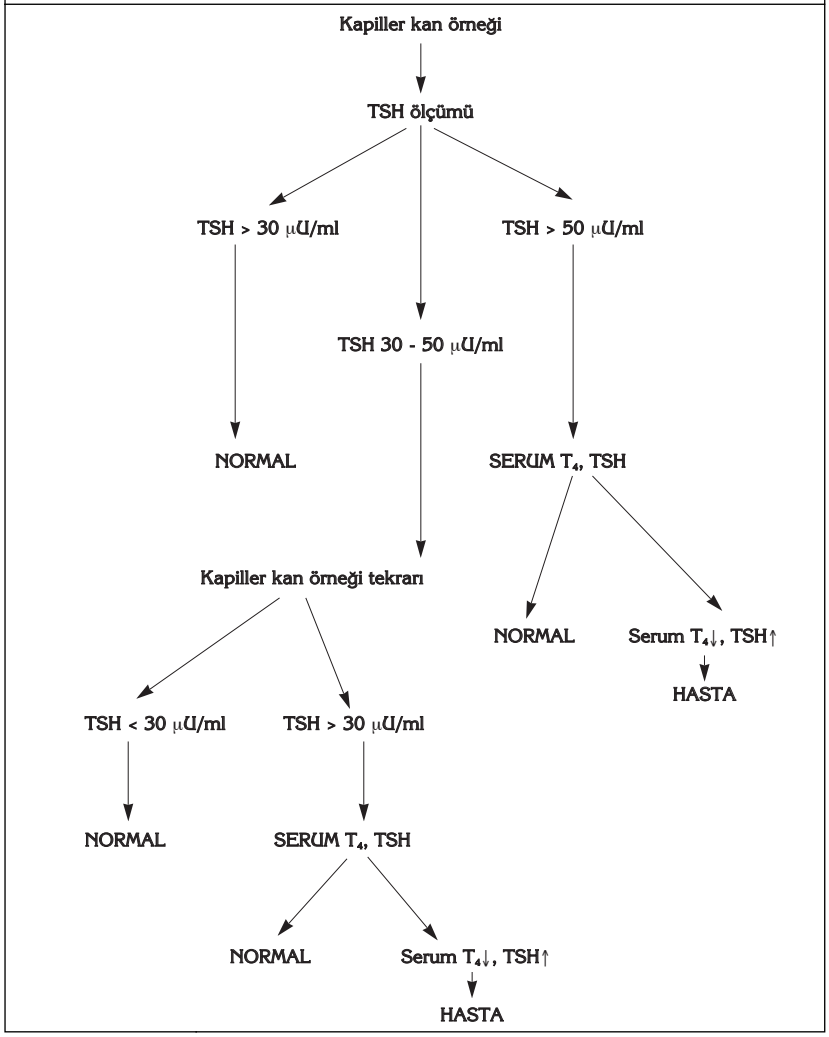
TSH ölçümü ile tarama en sık kullanılan etkin bir yöntemdir. Günümüzde Hollanda dışında Avrupa ülkelerinin tümünde, Japonya'da, Avustralya'da, Kuzey Amerika'nın bazı bölgelerinde kullanılmaktadır. Bu yöntem ile hipotiroidizmde potansiyel beyin zedelenmesinin nedeni olan belirgin ve kompanse (T_4 ve sT_4 normal sınırlar içinde) hipotiroidi vakalarının tümüne yakını saptanır. Ayrıca yüksek TSH, iyot eksikliğinin ortaya çıkartılmasında ve kontrolünde de kullanılmaktadır. İyot eksikliği olmayan bölgelerde topuk kanı ile yapılan taramalarda, neonatal TSH'nin 5 μU/L'nin üzerinde bulunma yüzdesi %3'den azdır. Bu sıklığın %3-19.9 olması hafif iyot eksikliğinin; %20-39.9 olması orta derecede eksikliğin ve % 40'ın üzerinde olması ağır eksikliğin işaretidir (DSÖ, UNICEF, ICCIDD).

"Cut off"un belirlenmesi: Taramada yanlış pozitif ve yanlış negatif değerleri en aza indirebilmek için "cut off"'un iyi belirlenmesi gerekir. Bu değerler belirlenirken yanlış negatiflik nedeni ile kaçırılan konjenital hipotiroidizm vakalarının önemi ve bunun yanı sıra yanlış pozitif örneklerin anneler-babalar üzerinde yarattığı psikolojik baskı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan örneklerinin ilk 48 saat içinde alınması, taramada yanlış pozitif vakaların KH'li vakalara oranını yükseltir (2:1-3:1). Böyle durumlarda yeterli bir örnek grubundan edinilen deneyim ile "cut off" değerinin yükseltilmesi bu sorunu giderebilir. Ayrıca son yıllarda TSH'nin, yeterli derecede duyarlı yöntemlerle ölçülüyor olması (duyarlı [sensitif] TSH yöntemi) ilk 24-72 saat arasında alınan kan örneklerindeki yanlış pozitiflik oranını düşürmektedir. Bazı araştırmacılara göre duyarlı TSH ölçüm yöntemi kullanıldığında yanlış pozitiflik yüzdesi, sadece doğumu izleyen ilk 6-12 saat içinde alınan örneklerde yüksek bulunmaktadır. Primer KH için duyarlı TSH yönteminin sensitivitesi %97.5, spesifisitesinin %99 olduğu bildirilmektedir.

TSH yöntemi kullanıldığında "cut off" değeri kapiller kanda 20-30 μIU/ml (ortalama 25

Şekil 2. Yenidoğan bebeklerde konjenital hipotiroidizm taraması (Hacettepe Üniversitesi).



μIU/ml) olarak önerilmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi'nde TÜBİTAK (TAG-0768) desteği ile başlatılan KH taramasında başlangıçta "cut off" 20 μIU/ml kabul edilmişse de retrospektif değerlendirme sonucunda "cut off" 30 μIU/ml'ye yükseltilmiştir. Günümüzde taramaya, belirlenen bu değerle devam edilmektedir (Şekil 2).

Geri çağırma oranı: TSH ölçümüne dayanan tarama programlarında geri çağırma oranı %0.3-1.7 arasında değişmektedir. Geri çağırma oranını kapiller kan örneğinin alınma zamanı, kullanılan TSH ölçüm yöntemi, belirlenen "cut off" değeri ve bölgenin iyot statüsü etkiler. DeLange ve arkadaşları iyot eksikliği bölgelerinde geri çağırma oranının, iyot eksikliği bulunmayan bölgelere göre 13 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

T4 ölçümü

Taramada amaç KH'li hasta bebeklerin tümünü yakalamaya yönelik ise topuk kanından T_4 ölçümü yapılır. Bazı merkezlerde ise T_4 taraması TSH ve TBG ile birlikte yürütülmektedir. Bu yöntem kullanılarak yapılan KH taramasında örneklerin tümünde T_4 ölçümü yapılır. T_4 değeri 20. persentil ve altında kalan örneklerde TSH; T_4 değeri beşinci persentil ve altında kalan örneklerde ise TBG ölçümü yapılmaktadır. Bu yöntem ile taramanın sensitivitesi %98 ve spesifisitesi %99'un üzerindedir, geri çağırma oranı ise %0.4 olduğu bildirilmektedir.

Bu yöntem ile belirgin primer hipotiroidizm, sekonder, tersiyer hipotiroidizm, TBG eksikliği ve hipertiroksinemili bebekler saptanır. Buna kompanse hipotiroidizmin (T_4 normalin alt sınırlarında ve TSH yüksek) en sık rastlanan nedeni ektopik tiroidli vakalar TSH ölçülmeden sadece T_4 ölçümü ile atlanmış olur. T_4'ün TSH veya TBG ile birlikte ölçümü ile gerçekleştirilen tarama programlarında ise hem maliyet yükselir hem de tarama yöntemi karmaşıklaşır. Hipotiroidizm yönünden tek avantajı ise primer KH'ye göre çok seyrek olan sekonder hipotiroidizm vakalarının yakalanmasıdır.

T_4 ve TSH'nin aynı zamanda ölçümü

Konjenital hipotiroidizm için ideal olan tarama yöntemidir. Bununla beraber pilot tarama veya taramanın ülke düzeyinde yaygınlaştırılmasında yöntem seçilirken tarama konusundaki deneyim, toplumun ihtiyaçları ve parasal kaynakların gücü esas alınmalıdır. Teknik ve insan hataları tamamen ortadan kaldırılsa bile bu konuda yapılan daha önceki çalışmaların sonuçları dikkate alındığında, kullanılan yönteme bakılmaksızın taramada yakalanamayan vakaların olabileceği bir gerçektir.

Taramalarda kaçırılan vakalar

Her tarama programında olduğu gibi KH taramasında da kaçırılan vakalar vardır. Bunlar biyolojik varyantlar ve taramanın getirdiği hatalar olmak üzere iki grupta toplanır (Tablo III).

Tablo III Konjenital hipotiroidizm taramasında yanlış pozitifliğe yol açan etkenler.

Biyolojik varyantlar
Hipotalamus - hipofizer hipotiroidizm
(TSH taraması)
TSH yükselmesinde gecikme (TSH taraması)
Hafif hastalık (normal T_4, yüksek TSH)
(T_4 taraması)
Taramada ortaya çıkan hatalar
Örnek toplamada
Örneklerin işlenmesinde
Sonuçların bildirilmesinde

Primer KH olup da TSH düzeyi geç yükseldiği için ilk taramada saptanmayan, doğumu izleyen 3-4 ay içinde klinik belirti ve bulgu ile saptanan vakalar bildirilmiştir. La Franchi ve arkadaşlarının Amerika'nın kuzeybatı bölgesini kapsayan bir tarama bölgesinde rutin ilk taramayı (prevalans 1:4461) takiben 4-6 hafta içinde 484 604 taranmış bebek tekrar tarandığında, ilk taramada normal bulunan 19 hipotiroidili bebek yakalanmıştır (1:25505).

Örneklerin toplanmasında, sonuçların yanlış okunması, "cut off" değerinin yüksek seçilmesi, örneklerin karışması, kayıtlarda yetersizlik sonucu hasta bebekler kaçırılabilir. Bunların yanı sıra adres değişimi, yanlış adres verilmesi hasta bebeğe ulaşmada ortaya çıkan sorunlardır.

Tanının doğrulanması

Genel olarak kan örneğinde TSH 25 μIU/L (20-30 μIU/L) üzerinde ise ikinci bir spot örnekte TSH tekrarlanır. İlk örnekte TSH > 40-50 μIU/L olan bebeklerde ise klinik ve hormonal kontrol gereklidir. Geri çağrılan bebeklerde iyi bir öykü alınır, fizik muayene yapılır ve kemik matürasyonu saptanır. Serum TSH, T_4 (sT_4), T_3 (sT_3) ölçümü sonucu tanı doğrulanır veya ayırt edilir. Tanının doğrulandığı vakalarda bundan sonraki aşama hastalığın etiyolojisine yönelik incelemelerdir. Bunun için hasta bebeklere ilk aşamada tiroid sintigrafisi uygulanır. Tiroidi görüntülenemeyen bebeklere ikinci aşama tiroidin ultrasonografik incelemesidir. Böylece tiroid agenezisi ile iyot yakalama defektinin ayırıcı tanısı yapılabilir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Ünitesi'nde yürütülmekte olan konjenital hipotiroidizm taraması akış şeması Şekil 2'de gösterilmektedir.

Bu incelemeler ile hipotiroidizmin etiyolojisi aydınlatılamazsa veya tanı hakkında şüphe varsa (geçici hipotiroidizm?), üç yaşından sonra hasta tekrar etiyolojiye yönelik tetkik edilir. Bunun için tedavi (L-T_4) dört hafta süre ile kesilir. Bu süre sonunda T_4 düzeyi düşer, TSH düzeyi yükselir ise kalıcı hipotiroidizm tanısı ile izleme alınır. Bir başka alternatif ise tedavi için verilen dozun 30 gün süre ile yarıya indirilmesidir. Bu süre sonunda TSH düzeyi 20 μIU/L'nin üzerine çıkarsa bu bebekler kalıcı tip KH kabul edilir.

Tedavi

Konjenital hipotiroidizm tedavisi acildir. Tedavinin başlangıcı ilk iki haftanın ötesine geçmemelidir. Tedavinin başlanması ve planlamasına pediatrik endokrinoloğun konsültanlığında karar verilir. Na-levotiroksin (LT_4) üniform etkinliği, güvenilir absorpsiyonu ve periferde T_3'e monodeiodine olması nedeni ile evrensel olarak kullanılan ilaçtır. Hipotiroidizm'de T_4'ün dozu yaş ilerledikçe azalır. Yaşa göre uygulanan dozlar Tablo IV'de izlenmektedir. Başlangıç dozu 10-15 μg/kg'dır. Bir başka alternatif ilaç dozunun 100 μg/m^2/gün olarak hesaplanmasıdır. Ağır hipotiroidizm vakalarında (T_4 < 5 μg/dl veya ölçülemez düzeyde) başlangıç dozunun (prematüre ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler dışında) 50 μg/gün olması önerilir. Bu bebeklerin tirotoksikoz yönünden yakından izlenmesi gereklidir. Türkiye'de Na-L-tiroksinin 0.1 mg içeren tabletleri bulunmaktadır. Tablet günlük olarak ezilir, birkaç ml su veya anne sütü içinde aç karnına bebeğe verilir.

Tedavinin ilk aylarında dikkatli bir hormonal ve klinik monitörizasyon yapılmalıdır. Hastalar, serum T_4, sT_4 ve duyarlı TSH ölçümleri ile yakından izlenir. İzlem sırasında T_4 ve T_3 normal sınırlarda bulunmasına rağmen TSH yüksek seyretmekte israr ederse, özellikle bu bulgulara kemik yaşında gerilik eşlik ediyorsa bu durum, normal T_4 ve T_3'e rağmen tiroksin tedavisinin yetersizliğini veya tedaviye uyumsuzluğu gösterir.

Tedavi sırasında klinik olarak tirotoksikoz belirtileri olmasına rağmen TSH yüksek bulunursa TSH "feedback" yetersizliği düşünülür (direngen TSH). T_4 dozu normalin üst sınırını aştığında ilaç dozu yaklaşık %15-20 azaltılır.

Tedaviye başlandıktan sonra ikinci ve dördüncü haftalarda, bundan sonra ilk yıl için iki ayda bir, 1-3 yaş arasında üç ayda bir, üç ya-

Tablo IV. Konjenital hipotiroidizm tedavisinde kullanılan Na-L tiroksin dozları.

Yaş	Oral Na-L tiroksin dozu μg/kg/gün	μg/gün
0 - 6 ay	8 - 10	25 - 50
6 - 12 ay	6 - 8	50 - 75
1 - 5 yaş	5 - 6	75 - 100
6 - 12 yaş	4 - 5	100 - 150
> 12 yaş	2 - 3	150 - 200

şından sonra 6-12 ayda bir kez yapılan kontrollerle hastanın izlenmesi idealdir. Kontrollerde T_4, sT_4, T_3, sT_3, TSH ölçümü yapılır. İlk yıllar altı ayda, üç yaşından sonra yılda bir kez kemik yaşı değerlendirilir.

Taramanın 26. yılında çeşitli ülkelerde yürütülen ulusal veya uluslararası ölçekteki araştırmalar ile günümüzde yeterli düzeyde veri toplanmıştır. Bunların sonuçlarına göre KH erken tedavi başlanır (median 14 gün), yeterli tedavi görür, uygun çevrede yetiştirilirse IQ değerleri normal çocukların IQ değerleri ile uyumlu bulunmuştur. Bununla beraber IQ'leri normal bulunmasına rağmen bazı çocuklarda koordinasyon ve ince motor becerilerde yetersizlik saptanmıştır. Bunların derecesi ile başlangıçtaki serum T_4 düzeyi ve kemik matürasyonu arasında korelasyon bulunmuş olup bu bulgular yeni arayışlara yol açmıştır.

Literatür bilgilerine göre annede subklinik hipotiroidizm olsa bile fetusta normal beyin gelişimini etkilemektedir. Hipotiroidili anneden doğan yenidoğanlarda saptanan bilişsel (kognitif) eksikliklerin insidansı, normal annelerin hipotiroidili bebeklerinde gözlenenden daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın fetal beyin harabiyeti hipotiroidili anneye verilen T_4 tedavisi ile önlenebilir. Bu nedenle annelerin gebelik sırasında hipotiroidizm yönünden taranmaları ve tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmasının gerekliliği gündeme gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1993; 91:1203-1209.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. Congenital hypothyroidism. Pediatrics 1996; 98: 473-501.
3. Calvo R, Obrégon MJ, Ona CR, 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: 889-899.
4. Costante G, Grasso L, Ludovico O, et al. The statistical analysis of neonatal TSH results from congenital hypothyroidism screening programs provides a useful tool for the characterization of moderate iodine deficiency regions. J Endocrinol Invest 1997; 20: 251-256.
5. DaLange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997; 48: 51-61.
6. DeLange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid 1998; 8: 1185-1192.
7. Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 849-852.
8. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4332-4334.
9. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalance of missed cases. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 881-890.
10. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 523-529.
11. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid Disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence (4th ed) Springfield, CC Thomas Publishers, Illinois, 1994: 461-487.
12. Foley TP. Screening logistics: analysis of TSH and/or T_4. Abstracts of the 5th Joint Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 1997: 14.
13. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and child development. Horm Res 1999; 52: 55-59.
14. LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PA, et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the northwest regional screening program. Pediatrics 1985; 76: 734-739.
15. Leger J. Screening for congenital hypothyroidism in France. Misdiagnosed cases: collaborative study of screening centers in France. Eur J Pediatr 1990; 149: 605-607.

16. Porterfield SP, Stein SA. Thyroid hormones and neurological development: Update 1994. Endocr Rev 1994; 3: 357-363.
17. Report of Newborn Committee of the European Thyroid Association. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. 1978: 1-27.
18. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. Horm Res 1998; 50: 151-154.
19. Tarım ÖF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: A retrospective evaluation of 100 cases. Turk J Pediatr 1992: 34: 197-202.
20. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 1992: 38: 230-235.
21. Toublanc JE. Draft of ESPE guidelines for neonatal screening for congenital hypothyroidism. Abstracts of the 5th Joint Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 1997: 19.
22. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. Thyroid 1999: 9: 79-84.
23. Vulsma T, Gons MH, Viljder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989: 321: 13-16.
24. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Horm Res 1999: 52: 49-52.
25. Yordam N, Çalıkoğlu AS, Hatun Ş, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr 19950 154: 614-616.
26. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Özön A, Kandemir N. Konjenital hipotiroidizm taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Kayseri, 2001:302

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ İÇİN YENİDOĞAN TARAMASI

Alev ÖZÖN [1], Nurşen YORDAM [2]

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, [1]Pediatri Yardımcı Doçenti, [2]Pediatri Profesörü

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kortizol biyosentezindeki kalıtsal bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Adrenal bezde kolesterolün kortizole dönüşümü, her biri ayrı birer enzimle katalizlenen beş reaksiyonla gerçekleşir. Bu enzimlerden birinin eksikliği kortizol sentezinde yetersizliğe yol açar. Adrenal korteksten salgılanan kortizolün hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif geri beslemesinin ortadan kalkması, kortikotropin "releasing" hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormonda (ACTH) artışa neden olur. Artan ACTH, adrenal bezi uyararak hiperplaziye yol açar. Ayrıca adrenal bezde, eksik olan enzimin gerisindeki substratlar birikerek mineralokortikoid ve androjen biyosentezine yönelir. Hastalığın klinik bulguları, enzim eksikliğinin niteliğine göre tuz kaybı, virilizasyon ya da yetersiz virilizasyondan, hipertansiyona kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkar.

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık (%95'den fazlası) görülen biçimi 21–hidroksilaz eksikliğidir. Hastalık, 21 hidroksilazı kodlayan genin mutasyonlarından kaynaklanır, otozomal resesif geçişlidir. Enzim eksikliğinin derecesine göre hastalığın üç tipi tanımlanmıştır: (1) Tuz kaybettiren tip: Enzim eksikliği tam ya da tama yakındır; glukokortikoid (kortizol) eksikliğinin yanı sıra mineralokortikoid biyosentezi de bozuktur ve yaşamın ilk haftasından sonra tuz kaybına yol açar. Enzimin gerisindeki substrat (17-hidroksiprogesteron, 17OHP) birikerek adrenal androjen sentezine yönelir. Artan androjenler kız çocuklarında, anne karnında başlayan virilizasyon ve ambigus genitalyaya yol açar; erkek çocuklarında ise makrogenitosomya görülür. Doğumdan sonra hem erkek hem de kız çocuklarında fiziksel ve seksüel gelişme hızlanır. (2) Basit virilizan tipte enzim aktivitesi normalin %10'undan düşüktür; tuz kaybı yoktur ya da klinik olarak önemsiz derecededir. Adrenalden salgılanan androjenlerin artmasına bağlı olarak virilizasyon ortaya çıkar. (3) Klasik olmayan ya da geç-başlayan tipte ise enzim aktivitesi normalin %20-50'si kadardır. Tuz kaybı görülmez, virilizasyon ise yenidoğan ve erken süt çocukluğu çağında belirgin değildir. Yenidoğan döneminde dış genital organlar normal görünümdedir. Çocukluk çağında her iki cinste erken pübertal gelişme görülebilir. Kız çocuklarında ergenlik döneminde, adrenal androjenlere bağlı akne, hirşütizm, menstrüel bozukluklar, daha ileri yaşlarda da infertilite ortaya çıkar. Moleküler genetik çalışmalar, enzim aktivitesindeki bozukluğun derecesinin, kodlayıcı gendeki mutasyonun tipine bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Hastalığın kesin tanısı, bazal 17OHP düzeyleri ve ACTH testinde altmışıncı dakikada 17OHP düzeylerinin yüksek bulunması ile konulur. Moleküler genetik çalışmalar da tanıda kullanılmaktadır.

Klasik tipte KAH, özellikle kız çocuklarında, yenidoğan ya da erken süt çocukluğu döneminde değişik derecelerde ambigus genitalyaya yol açtığından genellikle kolayca tanınabilir. Erkek çocuklarında makrogenitosomya kimi zaman gözden kaçabilir. Bu durumda hipoglisemi, tuz kaybı (hiponatremi, hiperkalemi), kusma, ishal gibi adrenal kriz bulguları ortaya çıktığında sağlık kuruluşlarına getirilebilir. Bununla birlikte, doğumda aşırı virilize olmuş kız çocuklarında yanlış cinsiyet tayini, erkek çocuklarında ise makrogenitosomyanın fark edilmemesi tanıda gecikmeye yol açarak adrenal kriz ve ölümle sonuçlanabilir.

Klinik tanıya dayanan insidans ve prevalans çalışmalarında hastalığın sıklığı farklı popülasyonlarda 490 ile 67000 canlı doğumda bir bildirilmiştir. Ancak kız/erkek oranının otozomal resesif bir hastalıkta beklenenden yüksek olması (1'in, kimi serilerde 2'nin de üzerinde) kimi vakaların, özellikle de erkek çocuklarının

yenidoğan döneminde tanı alamadan kaybedilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, ambigus genitalyalı kız çocuklarından bazılarında doğumda yanlış cinsiyet tayini, cinsiyet değişimini ya da cinsiyet değişimine gidilemeyen vakalarda fertilite şansının yitirilmesi sonucunu doğurmaktadır. Basit virilizan tipte tanının çocukluk hatta ergenlik dönemine dek gecikmesi boy kısalığına yol açmaktadır. Bütün bu sorunların getirdiği kayıplar ve duygusal travma, erken tanının önemini ve KAH'nin kitlesel taramaya uygun nitelikler taşıyıp taşımadığı sorusunu gündeme getirmiştir.

Kitlesel tarama gerektiren hastalıkların taşıdıkları özellikler bilindiği gibi, klinik tanının güç olması, erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde kalıcı sakatlığa yol açması ya da hayati tehlike taşıması, tedavi edilebilir olması, yeterince ucuz ve güvenilir bir test yöntemi bulunması ve popülasyonda makul bir sıklıkta görülmesidir.

Yenidoğan döneminde KAH taramasının gerekli olup olmadığı konusunda iki türlü düşünce vardır. Taramanın gerekliliğini savunanlara göre, klinik tanıya dayanan insidans ve prevalans çalışmalarında KAH'lı kızların, erkeklere oranının birin oldukça üstünde bulunması özellikle erkek çocuklarının yenidoğan ya da erken süt çocukluğu çağında tanı alamadan kaybedildiğini göstermektedir. Taramanın gereksiz olduğunu savunanlar ise eskiden, halk sağlığı ve çocuk sağlığı hizmetlerindeki yetersizliklerin, kimi vakaların tanı almadan kaybedilmesine yol açtığını kabul etmekle birlikte, günümüzde, çocuk ve halk sağlığı alanında gelinen noktada bu vakaların klinik olarak artık pek kaçırılmadığı görüşünü ileri sürmektedirler. Bununla ilgili kimi yayınlarda, yakın tarihte yürütülen prevalans çalışmalarında kız/erkek oranının bire yaklaştığı belirtilmektedir.

1977 yılında, fenilketonüri ve konjenital hipotiroidi tarama programları için Guthrie kağıdına alınan topuk kanlarında 17OHP düzeylerini ölçebilecek bir radyoimmunassay yönteminin geliştirilmesi ile yenidoğanlarda KAH taramasını gerçekleştirmek ve yukarıdaki soruya yanıt aramak mümkün olmuştur. Pang ve arkadaşları, geliştirdikleri yöntemi normal ve KAH şüphesi olan yenidoğanlarda karşılaştırarak yöntemin güvenilirliğini ortaya koyduktan sonra, KAH sıklığının yüksek olduğu bilinen Alaska'da yürüttükleri bir pilot çalışmada KAH taramasının yararını ilk kez sorguladılar. Çalışmada Alaska'da yaşayan Yupik Eskimo'larında tuz kaybettiren tipte KAH prevalansının daha önce bilinenden (1:490) daha sık (1:282) olduğunu saptadılar. Pilot çalışma sırasında, KAH tanısı kesinleşen dört vakadan yalnız birisi ambigus genitalya nedeni ile doğumda tedaviye alınmış, diğer iki kız ve bir erkek çocuk ise ancak tarama ile saptanmış idi. Bulgular en azından KAH'nin sık olduğu bilinen toplumlarda yenidoğan dönemi KAH taramasının gerekliliğini ortaya koyarken, KAH sıklığının daha az olduğu toplumlarda tarama yürütmeye gerek olup olmadığı sorusu henüz yanıtını bulmuş değildi.

1988 yılında Pang ve arkadaşları, altı ülkede, klasik KAH için yürütülen 13 yenidoğan tarama programının 10 yıllık sonuçlarını bildirdiler ve sonuçları taramadan önceki insidans çalışmaları ile karşılaştırdılar. Dört bölgede, tarama ile saptanan insidans daha önce bildirilen insidanstan yüksek bulundu. KAH'nin dünyada en sık görüldüğü iki bölge (Alaska ve La Reunion/Fransa) değerlendirme dışında bırakıldığında, hastalığın insidansı dünya ölçeğinde 1:14199 bulundu. Oysa klinik çalışmalarda bildirilen vakaların tümü ele alındığında bu oran 1:32606 idi.

Klinik tanıya dayanan çalışmalarda, tuz kaybettiren tipte KAH, 1980'den önce tüm klasik KAH vakalarının %33 ile %50'sini oluşturmakta idi. 1983'de Fife ve Rappaport'un çalışmasında ise %66 oranında bildirilmekte idi. Oysa tarama sonuçları, tuz kaybettirici tipte KAH'nin vakaların %75'ini (1:18850) oluşturduğunu ortaya koydu. Basit virilizan tipte klasik KAH insidansı ise 1:57543 (vakaların %25'i) bulundu.

Pang ve arkadaşları 13 tarama programından üçünde klasik KAH tanısı alan yenidoğanlardan hiçbirisinin, bir programda üçte ikisinin diğer iki programda ise yarısının, taramadan geri çağırıldıklarında, mineralokortikoid ya da glukokortikoid eksikliği ile ilgili hiçbir klinik bulgu göstermediğini saptadılar. Ayrıca üç kız bebeğe erkek cinsiyeti verildiğinin anlaşıldığını ve KAH'li 88 kız bebekten 43'ünün ambigus genitalyaya karşın, taramaya kadar KAH tanısı almamış olduğunu bildirdiler.

1988'den bu yana yürütülen KAH taramalarında elde edilen sonuçlar, halk sağlığı ve ço-

cuk sağlığındaki tüm gelişmelere ve tarama programı yürütülen bölgelerde doktorların, hastalığın klinik bulguları konusunda daha uyanık ve dikkatli davranmasına karşın hala kimi vakaların bugün de ancak tarama sayesinde erken tanı alabildiğini ortaya koymuştur.

Tarama yöntemleri

Konjenital adrenal hiperplazi taraması, yaşamın 3-5. günleri arasında topuktan, Guthrie kağıdına alınan kapiller kanda 17OHP düzeyleri ölçülerek gerçekleştirilmektedir. Bunun için kapiller kan örneği, Guthrie kağıdından ayrıştırıldıktan sonra, 17OHP düzeyi ya doğrudan ya da organik çözücü ile ekstraksiyonu takiben immunoassay yöntemleri kullanılarak ölçülmektedir. Organik çözücü ile ekstraksiyon, testte interferansa yol açan konjüge steroidleri elimine etmek için kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan immunoassay yöntemleri: radyoimmunoasay, floroimmunoassay (dissociation enhanced lanthanide fluoroimmunoassay, Delfia) ve enzim immunoassaydir (ELISA).

Tarama programlarının çoğunda genellikle iki basamaklı bir inceleme kullanılmaktadır. İlk basamakta, ekstraksiyon yapılmadan ölçülen 17OHP düzeyleri yüksek bulunan örnekler, ikinci kez ekstraksiyon yapılarak çalışılır. İkinci basamakta da 17OHP düzeyi yüksek bulunan bebekler geri çağrılarak serum 17OHP düzeyleri ölçülür.

Kapiller kanda 17OHP düzeyleri, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve örnekleme zamanına bağlı olarak değişmektedir. Prematürelerde, kapiller kandaki 17OHP düzeylerinin, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir. Kord kanı ve yaşamın ilk 48 saatinde alınan örneklerde de 17OHP düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca farklı tarama programlarının geri çağırmada kullandıkları cut-off değerleri (bebekleri geri çağırmak için kullanılan sınır değer) birbirinden oldukça farklıdır (2.3-46 μg/L). Etkilenmiş bebeklerden elde edilen 17OHP düzeyleri de farklı tarama programlarında birbirinden oldukça farklı bulunmuştur (7.8-247 μg/L). Bu durum, kapiller kan örneğini almak için kullanılan filtre kağıdının özellikleri ya da laboratuvar yöntemlerindeki farklılıktan ileri gelmektedir. Bu nedenle her tarama programında, taranan bebek sayısı çoğaldıkça, başlangıçta seçilen cut-off değerleri gözden geçirilmeli ve referans değerleri prematürelik, doğum ağırlığı, örnek alma zamanı, yanlış-negatif ve yanlış-pozitif sonuçlar göz önünde bulundurularak belirlenmeli, gerekirse cut-off değerleri değiştirilmelidir.

Avrupa Çocuk Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) ile Lawson Wilkins Çocuk Endokrinoloji Topluluğu, 1997'de yapılan Beşinci Ortak toplantısında, yenidoğan KAH taramalarının anahatlarını yayımlamıştır. Buna göre:

1. Konjenital adrenal hiperplazi taraması, yaşamın üçüncü ya da dördüncü gününde (bebeğe kan transfüzyonu yapıldıysa transfüzyondan önce alınan kan örneklerinde) 17OHP düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır. Tarama altıncı ya da yedinci güne dek gecikti ise tuz-kaybı olan bebeklerin yeterli bir biçimde değerlendirilebilmesi için testler en geç yaşamın dokuzuncu ve onuncu günlerinde sonuçlandırılmış olmalıdır.
2. Vücut ağırlığı 2000 gr'ın ya da gebelik yaşı 36 haftanın altındaki tüm bebeklerde 14. gün civarında ikinci bir test (eğer kan nakli yapılmışsa kan verilmesinden en az dört gün sonra olmak kaydıyla) yapılmalıdır.
3. Her şüpheli sonuç, normale dönene ya da KAH tanısı doğrulanana kadar yinelenen testlerle izlenmelidir.
4. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısı, gaz kromatografisi-kitle spektrometrisi ile idrarda steroid analizi ya da bazal ve ACTH ile uyarılmış kan 17OHP düzeyleri ölçülerek kesinleştirilmelidir.
5. Her tarama programı potansiyel KAH'li vakaların izlemini (ister hastane ister ev koşullarında) bir pediatrik endokrinoloğun sorumluluğuna bırakmalıdır.
6. Moleküler genetik çalışmalar, aileye genetik danışma verilmesi ve prenatal tedavinin tartışılması ile başlatılabilir.

Konjenital adrenal hiperplazi taraması, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi

Araştırma Laboratuvarı'nda 1997 yılında başlatılmıştır. İlk çalışmada 3800 bebeğin topuk kanında 17OHP düzeyleri ölçülmüş ve veriler toplanarak cut-off değeri belirlenmiştir. Buna göre hastanemizde yürütülmekte olan KAH tarama protokolü Şekil 1'de gösterilmektedir.

İnsidans

Konjenital adrenal hiperplazi insidansı, taramada yakalanan bebeklerin sayısının taranan bebek sayısına bölünmesi ile tahmin edilmektedir. 1978-95 yılları arasında yaklaşık 16 milyon yenidoğan KAH için taranmıştır. Dünya ölçeğinde KAH insidansı, tarama öncesinde 35000 canlı doğumda bir olarak hesaplanırken yenidoğan taramasından sonra bu oranın 15000 canlı doğumda bir olduğu anlaşılmıştır. Tuz-kaybettiren tipin sıklığı tarama popülasyonunda yaklaşık %70 civarındadır. Bu oran klinik araştırmalardakinden (%33-50) oldukça yüksektir. Kız erkek oranı ise klinik araştırmalarda 2:1'in üzerinde iken tarama ile 0.95:1 bulunmuştur. Bu gözlemler taramadan önce bazı çocukların, özellikle de erkek çocuklarının tuz kaybı ve adrenal krizle kaybedildiğini desteklemektedir.

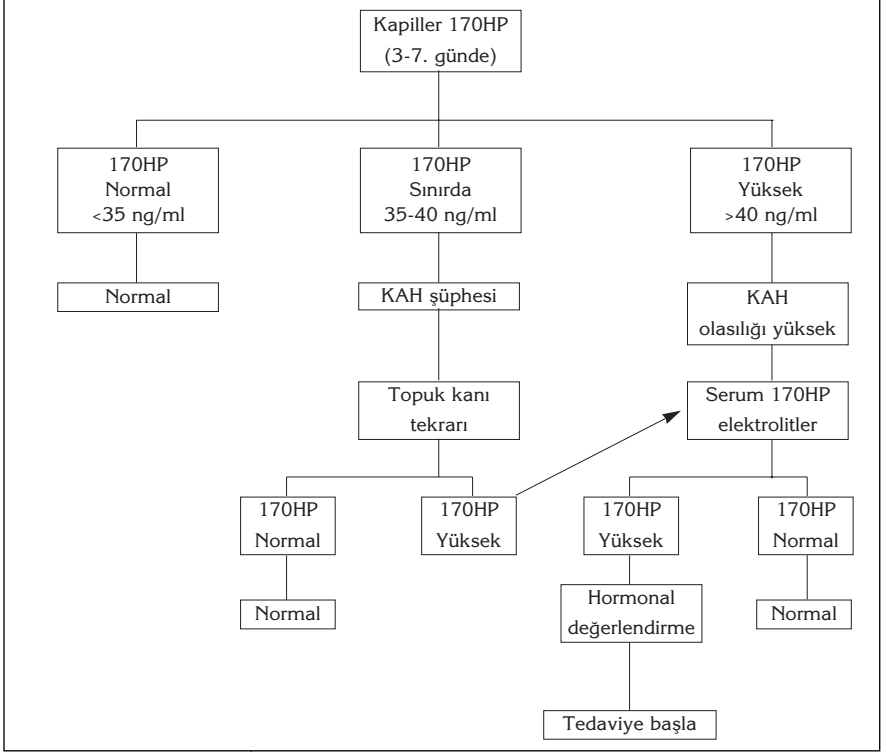
Geri çağırma oranı ve yanlış-pozitif ve yanlış-negatif testler

Konjenital adrenal hiperplazi tarama programlarında geri çağrılan bebeklerin oranı % 0.02 ile 0.2, yanlış pozitiflik ise %0.019 ile % 0.19 arasında değişmektedir. Geri çağrılanların %33-77'sini prematür bebekler oluşturmaktadır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, prematüreliğin getirdiği sorunların yarattığı stresin, adrenal kortizol üretiminde artışa yol açması ve karaciğer işlevlerinin immatürasyonu nedeni ile 17OHP'nin metabolik klerensinin azalmış olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca bu bebeklerin serumunda konjüge steroid metabolitleri de daha yüksek bulunmuştur.

Geri çağırma oranını düşürmek amacı ile programların çoğunda, gebelik yaşı ya da doğum ağırlığına göre hesaplanan cut-off değerleri kullanılmaktadır. Bir başka yöntem de prematüre bebeklerden alınan örneklerde 17OHP düzeylerinin organik çözücü ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra çalışılmasıdır. Böylece konjüge steroid metabolitleri elimine edilmekle birlikte bu ikinci yöntem daha karmaşık ve pahalıdır.

Bir çalışmada, yenidoğan KAH tarama programında 17OHP düzeyleri uzun süre (3-4 ay) yüksek seyreden yenidoğanların idrarında steroid analizi gaz kromatografisi ile çalışıldığında, 15β-hidroksilli steroidler yüksek bulunmuştur. 15β-hidroksisteroidler fetus, yenidoğan ve amnion sıvısında sıvıda bulunur. İnsanda 15β-hidroksilasyon kapasitesi yoktur, ancak kimi bakteri ve mantarlar, steroidleri 15β pozisyonundan hidroksilleyebilir. Bu nedenle söz konusu bileşiklerin yenidoğan ya da annenin enterohepatik dolaşımında bulunan mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu sanılmaktadır. Bu bileşikler 17OHP tayininde interferans ve yanlış-pozitifliğe yol açmaktadır.

Şekil 1. Yenidoğan bebeklerde konjenital adrenal hiperplazi tarama izlem şeması (Hacettepe Üniversitesi)



Şimdiye kadar yürütülen tarama programlarında özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yanlış-pozitiflikten sık söz edilmekle birlikte yanlış-negatiflik (başka bir deyişle klasik KAH'li bir vakanın taramada kaçırılması) çok az bildirilmiştir. Örneğin İtalya'da yürütülen tarama programı sırasında bir vakanın taramada saptanamadığı, üçbuçuk aylıkken tanı aldığı bildirilmiştir. Aynı programda taramada yakalanamayan klinik tanı alan bir başka virilize kız çocuğunda ise daha sonra 11-hidroksilaz eksikliği olduğu anlaşılmıştır. Teksas'tan bildirilen altı yıllık tarama sonuçlarında ise tuz-kaybettiren tipte KAH'li bir erkek bebeğin taramada laboratuvar hatası nedeniyle kaçırıldığı belirtilmiştir. İsveç'te ise 1.2 milyon bebeğin tarandığı programda 106 vaka taramada yakalanmış, 12 tane yanlış-negatif vaka saptanmıştır. Bu vakaların, taramanın ilk yıllarında yanlış-pozitiflik oranını düşürmek için cut-off değerlerinin yükseltilmesi nedeni ile kaçırıldığı belirtilmiştir.

Bu verilere göre topuk kanında 17OHP ölçümüyle yürütülen KAH taramalarında sensitivite %85-90 arasında değişirken spesifisite % 99 civarındadır.

Maliyet-yarar

Verimlilik analizinde düşünülmesi gereken iki unsur vardır. Bunlardan birisi ekonomik açıdan verimliliktir; "taramanın mali getirisi maliyetini karşılar mı" sorusunun yanıtı ile bulunabilir. İkincisi taramanın hümanistik açıdan getirisidir. KAH taramasının yenidoğan başına maliyeti 0.35 ile 3.5 dolar arasında değişmektedir. Taramanın getirisi, adrenal kriz ve bunun sekelleri ile kaybedilecek vakaların önlenmesinin yanı sıra gecikmiş tanının getirdiği diğer sorunların yol açtığı duygusal kayıpların da önlenebilmesidir. Adrenal kriz tedavisi ya da diğer fiziksel ve duygusal sorunların ekonomik yükü hesaplanabilir. Bazı genetik hastalıklardan farklı olarak KAH'de erken tanı ve hormon replasmanı yaşam kurtarıcı nitelik taşır. Ayrıca yaşam boyu tedavi gerektirmesine karşın etkilenmiş kişilerde zeka düzeyi normal ya da normalin üzerindedir. Bu kişiler üretken yurttaşlar olabilecek potansiyeldedir. O nedenle üretken bir kişinin topluma yaşam boyu getireceği vergi katkısı maliyet-yarar analizinde kullanılabilir. KAH taramasının dünya ölçeğinde insidansı ve ortalama maliyeti göz önüne alındığında bir ya da iki potansiyel üretken kişiyi kurtarmanın getirdiği ekonomik kazanım beş vakanın yakalanması için harcanan gideri karşılamaktadır. Bu da maliyet-yarar analizinde ekonomik yönden taramanın yararlı olduğunu ve yürütülebilirliğini ortaya koymaktadır.

Sorunlar

Yenidoğan KAH tarama programlarından elde edilen veriler, taramanın yararını ortaya koymakla birlikte bazı önemli teorik ve pratik sorunların doğmasına yol açmıştır. Günümüzde KAH'nin daha önce bilinenden karmaşık bir antite olduğu anlaşılmış bulunmaktadır. Özellikle 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'nin daha önce tanımlandığı gibi üç farklı tipe ayrıldığı düşüncesini savunmak güçleşmiştir. Bunun yerine KAH'nin, enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak değişen bir klinik yelpaze oluşturduğu düşünülmektedir.

Bu düşünceye temel oluşturan iki tür gözlem vardır. Bunlardan ilki erken dönemde tuz kaybı ortaya çıkmadan geri çağrılan vakaların klinik ve laboratuvar (serum elektrolit düzeyleri) bulgularının basit virilizan formdan farksız olmasıdır. Bu vakalarda taramada elde edilen kapiller 17OHP düzeyleri de tuz kaybettiren ve ettirmeyen tipleri ayırmada yardımcı olmamıştır. Serum 17OHP düzeyleri ve plazma renin aktivitesi, yenidoğan döneminde, ayırıcı tanıda, süt çocukluğu çağında olduğu gibi güvenilir değildir. Geri çağrıldığında klinik olarak tuz kaybı olmayan vakalarda, ancak moleküler genetik çalışmalar, spesifik mutasyon tayini ile hastalığın derecesi ve tedavi planı konusunda yardımcı olabilmektedir.

İkinci gözlem Teksas'ta yürütülen tarama programından gelmiştir. Tarama testi yaşamın 1-2. haftasında tekrarlandığında ya da ilk test geç yapıldığında, taramada yakalanan geç başlayan (late-onset) KAH vakalarının sayısında artış olmaktadır. Bu tipin, çocukluk döneminde, süt çocukluğu çağından sonra ya da ergenlik çağında bulgu veren bir bozukluk olarak bilinmesine karşın yenidoğan döneminde tanı alabileceği gösterilmiştir. Taramanın temel amacı bu vakaları yakalamak olmadığı halde, elde edilen veriler, 17OHP'nin yükseklik derecesine bakılarak hastalığın farklı

tiplerini birbirinden ayırmanın güçlüğünü ortaya koymuştur.

Klasik olmayan tipte KAH vakalarının oldukça sık görülmesi yenidoğan tarama programlarının yürütülmesinde işleri karıştıran bir unsurdur. Bu tipteki KAH, hafif seyirli olması nedeni ile tarama için uygun bir hastalık değildir. Ayrıca taramada yakalanan bu tür bebeklerde tedavi başlanmasının gerekip gerekmediği henüz tartışmaya açık bir konudur.

Tarama ile ilgili önemli sorunlardan birisi de hasta, prematüre ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 17OHP düzeylerinde kimi zaman devam eden yüksekliktir. Bu durum geri çağırma oranını ve yanlış-pozitifliği artırması nedeniyle maliyet-yarar oranını olumsuz yönde etkilemektedir. Aynı zamanda geri çağrıldıkları halde sonunda KAH olmadığı anlaşılan bebeklerin ailelerinde gereksiz endişeye de neden olmaktadır. Bütün bunların yanı sıra, bu bebeklerin izlemi, özellikle bu durumdaki erkek yenidoğanların nasıl izlenmesi gerektiği sorusu (hormon tedavisi verilerek mi yoksa tedavi verilmeden yakın izlemle mi) henüz tam anlamıyla yanıtlanabilmiş değildir.

Yanlış-pozitiflik oranını düşürmek için cut-off değerlerinin belirli aralıklarla gözden geçirilmesi dışında, Japonya'da kullanılan bir yöntem de, kapiller 17OHP'si yüksek bulunan bebeklerin topuk kanlarında ikinci bir test olarak kortizol çalışılmasıdır. KAH'de kortizolün düşük olması beklenirken strese bağlı 17OHP yüksekliği olan bebeklerde kortizolün yüksek bulunmasının ayırıcı tanıda yardımcı olacağı ileri sürülmektedir. Ancak aynı yöntem başka tarama programlarında Japonya'daki kadar iyi sonuç vermemiştir. Yanlış-pozitifliği düşürmeye yönelik diğer yaklaşımlar, laboratuvar incelemesi aşamasında organik çözücü ile ekstraksiyon yapılarak ya da yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi ile testin sensitivite ve spesifisitesinin artırılmaya çalışılmasıdır. Bu yöntemler teknik açıdan karmaşık ve pahalıdır.

Sonuç

Konjenital adrenal hiperplazi tarama programlarının temel amacı adrenal kriz ve erken ölümlere yol açan tuz-kaybettirici tipte KAH vakalarının erken tanısı ve virilize kız çocuklarında erken tanı ile yanlış cinsiyet seçiminin önüne geçilmesidir. Bu bakımdan tarama programının yaşamın ilk iki haftası içinde tanı koyma olanağı sağlayacak biçimde düzenlenmesi gerekmektedir. Taramadan en çok erkek bebeklerin yarar gördüğü bilinmekle birlikte kız hastaların da yaklaşık % 25'inin tarama ile tanı aldığı bildirilmektedir.

KAH taraması Guthrie kağıdına alınan topuk kanında 17OHP düzeylerinin ölçümü ile yürütülür. Bu bakımdan fenilketonüri ve konjenital hipotiroidi tarama programlarına kolaylıkla entegre edilebilir. Topuk kanında 17OHP ölçümü, gerek kullanılan teknik gerekse de ölçüm yapılan popülasyonun özelliklerine (gebelik yaşı, doğum ağırlığı) bağlı olarak oldukça geniş varyasyon gösterdiğinden her tarama programı kendi cut-off değerlerini belirlemelidir.

Taramadan 17OHP yüksekliği nedeni ile geri çağrılan bebeklerin ileri inceleme ve izlemlerinin pediatrik endokrinolog denetiminde yürütülmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. J Pediatr 1997; 130: 128-133.
2. Balsamo A, Cacciari E, Piazzi S, et al. Congenital adrenal hyperplasia: Neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. Pediatrics 1996; 98, 362-367.
3. Bickel H, Bachmann C, Beckers R, et al. Neonatal mass screening for metabolic disorders. Summary of recent session of the Committee of Experts to Study Inborn Metabolic Disease. Public Health Committee, Couicil of Europe. Eur J Pediatr 1981; 137: 133-139.
4. Bongiovanni AM, Root AW. The adrenogenital syndrome. N Engl J Med 1963; 268: 1283-1289.
5. Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1983; 58: 803-806.
6. Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in a homogenous Caucasian population. Ann NY Acad Sci 1985; 458: 85-89.

7. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR. Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility comples in man. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 521-525.

8. Childs B, Grumbach MM, Van Wyk JJ. Virilizing congenital adrenal hyperplasia: a genetic and hormonal study. J Clin Invest 1956; 35: 213-222.

9. Fife D, Rappaport EB. Prevalance of salt-loosing among congenial adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 1983; 18: 259-264.

10. Helmberg A, Tusie-Luna M-T, Tabarelli M, Kofler R, White PC. R339H and P453S: CYP21 mutations associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency that are not apparent gene conversions. Mol Endocrinol 1992; 6: 1318-1322.

11. Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P450 (C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 7486-7490.

12. Hirschfeld AJ, Fleshman JK. An unusualy high incidence of salt-loosing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. J Pediatr 1969; 75: 492-494.

13. Hofman LF, Klaniecki JE, Smith EK. Direct solid-phase radioimmunoassay for screening 17α-hydroxyprogesterone in whole blood samples from newborns. Clin Chem 1985; 31: 1127-1130.

14. Honour JW, Torresani T. Draft ESPE guidelines for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH). Infant Screen 1997; 20: 3-4.

15. Hunziker U, Largo R, Zachmann M, Prader A. Compensatory maturational deceleration of growth or 'catch down growth' in patients with congenital adrenal hyperplasia after delayed initiation of therapy. Eur J Pediatr 1986; 144: 550-553.

16. Lange-Kubini K, Zachmann M, Kempken B, Torresani T. 15β-hydroxylated steroids may be diagnostically misleading in confirming congenital adrenal hyperplasia suspected by a newborn screening program. Eur J Pediatr 1996; 155: 928-931.

17. Larsson A, Thilén A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C. Screening of a half a million Swedish newborn infants for congenital adrenal hyperplasia. Screen 1992; 1: 159-166.

18. Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. Am J Dis Child 1984; 138: 571-573.

19. Maeda M, Arakawa H, Tsuji A. Enzyme-linked immunesorbent assay for 17 α-hydroxyprogesterone in dried blood spotted on filter paper. Clin Chem 1987; 33: 761-764.

20. Mornet E, Crété P, Kuttenn F, et al. Distribution of deletions and seven point mutations on CYP21B genes in three clinical forms of steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1991; 48: 79-88.

21. Nordenström A, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Highlights 1997; 5(4), 2-4.

22. Ohlsson G, Müller J, Schwartz M. Genetic aspects of 21-hydroxylase deficiency. Highlights 1997: 5(4): 4-8.

23. Owerbach D, Sherman L, Ballard A-L, Azziz R. Pro-453 to Ser mutation in CYP21 is associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency. Mol Endocrinol 1992; 6: 1211-1215.

24. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. Screen 1993; 2: 105-139.

25. Pang S, Hotchkiss J, Drash A, et al. Microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 1977; 45:1003-1008.

26. Pang S, Murphey W, Levine LS, et al. A pilot newborn screening program for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 413-420.

27. Pang S, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classicle congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988; 81: 866-874.

28. Papendieck LG, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergada C. Congenital adrenal hyperplasia

and early newborn screening: 17a-hydroxyprogesterone (17α-OHP) during the first days of life. J Med Screen 1998; 5: 24-26.

29. Shimozawa K, Saisho S, Saito N, et al. A neonatal mass screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. Acta Endocrinol 1984; 107: 513-518.

30. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest 1992; 90: 584-595.

31. Speiser PW, New MI, White PC. Molecular genetic analysis of nonclassicle steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14,DR1. N Engl J Med 1988;319:19-23.

32. Therell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 1998; 101: 583-590.

33. Thilén A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Acta Pediatr Scand 1990; 79: 168-175.

34. Torresani T, Grüters A, Scherz R, Burckhardt JJ, Harras A, Zachmann M. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17α-hydroxyprogesterone to gestational age. Screening 1994; 3: 7-84.

35. Tsuji A, Maeda M, Arakawa H. Recent progress in neonatal mass screening for congenital hypothyroidism and adrenal hyperplasia using enzyme immunoassays. Adv Clin Chem 1990; 28: 109-143.

36. Tusie-Luna M-T, Speiser PW, Dumic M, New MI, White PC. A mutation (Pro-30 to Leu) in CYP21 represents a potential nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. Mol Endorinol 1991; 5: 685-692.

37. Virdi NK, Rayner PHW, Rudd BT, Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. Arch Dis Child 1987; 62: 659-662.

38. Wallace AM, Beastall GH, Cook B, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: a program based on a novel direct radioimmunoassay for 17-hydroxyprogesterone in blood spots. J Endocrinol 1986; 108: 299-308.

39. Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase (P450c21): a new allele and spread of mutations through the pseudogene. Hum Genet 1993; 91: 236-240.

40. Wedell A, Ritzén ME, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency : three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationship of common mutations. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 7232-7236.

41. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, and Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1145-1152.

42. Werder EA, Siebenmann RE, Knorr-Murset G, et al. A. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland: a survey of patients born in 1960-1974. Helv Pediatr Acta 1980; 35: 5-11.

43. White PC, Grossberger D, Onufer BJ, et al. Two genes encoding 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 1089-1093.

YENİDOĞANDA İŞİTME TARAMA TESTLERİ

Erol BELGİN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Profesörü

Konjenital işitme kayıpları insidansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. ABD'de 1500 doğumda bir işitme kayıplı çocuğa rastlanırken bu oran İsveç'te 1/2000, İsrail'de 1/800 civarındadır. Son yıllarda kliniğimizde yapılan çalışmalar bu oranın ülkemizde 1/1000 civarında olduğunu göstermektedir.

Etiyolojik faktörlere göre de ülkeler arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Gelişmiş ülkelerde dominant genlerin neden olduğu işitme kayıpları oranı ülkemize kıyasla oldukça yüksektir. Ancak ülkemizde resesif mutant genlerin ortaya çıkardığı işitme kayıplarının fazlalığı dikkati çekmektedir. Bunun nedeni ise akraba evliliklerinin sıklığıdır. Ayrıca doğum komplikasyonları ve postnatal enfeksiyonlar da ülkemizdeki işitme kayıplı çocuk sayısının artmasında en önemli faktördür.

"American Opthalmology & Otolaryngology Association"nın belirlediği riskleri taşıyan bebeklerin işitme kayıplı olma ihtimali son derece yüksektir. Bu risk kriterleri:

- Ailede işitme kaybı hikayesinin olması,
- Beşinci dakika Apgar skorunun <7,
- Resüsite edilmiş,
- Ototoksik ilaçlar kullanmış (> 5 gün)
- Herpes, sifılis, sytomegalovirus ve rubella gibi intrauterin fetal enfeksiyonlar,
- Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr),
- Toksik düzeyde bilirübin düzeyi (> 20 mg/dl)
- Yüz-alın ve çene damak gibi bölgelerde malformasyonlar, aurikular deformitelerin olması,

Araştırmalar bu risk faktörlerinden en az ikisini taşıyanlarda %90'ın üzerinde işitme kaybı olabileceğini göstermiştir.

Özellikle risk taşıyan yenidoğan bebeklerde işitmenin değerlendirilmesi oldukça önemli ve gerekli bir uygulamadır. Bu amaçla dünyadaki birçok ülkede, özellikle ABD, İsrail ve Avrupa Birliği ülkelerinde yenidoğanların taranmasında çok önemli mesafeler kaydedilmiştir. Ülkemizde Hacettepe ve Marmara Üniversitelerinin KBB–Odyoloji Klinikleri'nin öncülüğünde tarama testleri başlatılmış ve yaygınlaştırılarak sürdürülmektedir.

Her yıl ülkemizde yaklaşık 1.300.000 doğum olduğu düşünülürse en az 1500–2000 işitme kayıplı çocuk nüfusumuza katılmaktadır.

Bu önemli sayıdaki artışa rağmen ülkemizde geniş çaplı bir tarama projesi başlatılamamıştır. Üniversitemiz odyoloji kliniği öncülüğünde UNICEF, Sağlık Bakanlığı ve Başbakanlık Özürlüler İdaresi Başkanlığı ile ortaklaşa işitme tarama testlerinin yaygınlaştırılması çalışmaları sürdürülmektedir.

Risk grubuna giren yenidoğanlar öncelikli olmak üzere, tüm yenidoğanların işitme tarama testlerinden geçirilmesi, erken tanı, tedavi ve rehabilitasyon için zorunludur. Çocukta lisanı kazanma ve konuşmaya hazırlık hayatın ilk aylarında başlar. Yenidoğan bebek 72 saat sonra çevresel sesleri algılamaya başlar ve bu andan itibaren işitsel algı yeteneği gelişme sürecine girmiştir. Bunu işgüdüsel "babling" ve "lalling (taklit)" dönemi takip eder. Lisanın kazanılması için işitmenin doğuştan itibaren normal sınırlarda olması gerekir. Bu nedenlerle, işitme kaybı ne kadar erken teşhis edilirse, tedavi ve rehabilitasyon o kadar erken baş-

lar ve lisan gelişimi için gerekli işitme algısı sağlanmış olur.

Günümüzde objektif ölçüm yöntemleri, özellikle elektrofizyolojik değerlendirmeler yüksek güvenilirliği olan tarama yöntemleridir. Objektif elektrofizyolojik değerlendirmeler yanında ses uyaranına karşı davranışsal cevaplar da işitme kaybının tanımlanmasında yardımcıdır. Objektif elektrofizyolojik ölçümlere geçmeden önce ses uyaranına karşı davranışsal cevaplara değinmek uygun olacaktır. Bu testlerin bir çoğu hâlâ güncelliğini korumaktadır.

Davranışsal cevap sistemleri tarafından üretilen işitsel refleksler, test edilen çocuğun, nöromusküler aktiviteleri ile karakterizedir. Belirli şiddetlerde verilen sesli uyaranlar sonucunda oluşan refleksif davranışlar uzmanlarca gözlenerek işitmenin normal olup olmadığı konusunda ön bilgiye sahip olunur.

Yenidoğan bebeklerin tarama işlemleri için, sessiz bir oda ve belirli bir yöntemle uygulanan uyarıcı sese ihtiyaç vardır. Yenidoğan bebekler doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde çevresel seslere karşı tepkisiz veya çok az tepkilidir. Bunun nedeni anne karnında organizmanın ve dolaşım sisteminin seslerine alışma ve adaptasyondur. Bu etki 72 saat sonra kaybolur ve yenidoğan çevresel seslere tepki göstermeye başlar. Bu nedenle yenidoğan tarama testleri bu sürenin geçmesinden sonra yapılmalıdır.

Davranışsal cevapların oluşması çevresel seslerden arındırılmış odalarda 90-100 dB lik ses uyaranı kullanılarak gerçekleşir. Değişik refleksif davranışlar gözlenir. Bunlar;

(1) Moro refleksi: Ani seslere karşı yenidoğan bebeğin gösterdiği reaksiyondur. Alt ve üst ekstremitelerde, boyun kaslarında ekstansiyon hareketi ile karakterizedir. Bu tür refleksler en iyi derin uyku anında ortaya çıkar.

(2) Startle (Quasi-Moro) refleksi: Bütün vücutta fleksör kaşlarda yaygın bir kasılma şeklindedir.

(3) Auro-palpebral refleks: Yüksek şiddetteki (70 dB ve üzeri) sese karşı orbikülaris okuli kaslarının kasılması sonucu gözlerin kapanması refleksidir.

(4) Orienting (Quiet) refleks: Stimulus verilmeden önceki aktivasyonun stimulustan sonra azalmasıdır. Gözler açılır pupillalar genişler.

(5) Auditory refleks: İki grupta incelenir.

a) "Arousal" refleks: Pre-stimulus aktivasyon seviyesinin artmasıdır (örn: meme emen bir çocuğun sesi duyunca emme hızının artmasıdır).

b) "Cessation refleks: Prestimulus aktivasyonda artma veya azalmadır (Hareket eden bir çocuğun aniden durması, ağlayan bir çocuğun susması gibi).

(6) Derin nefes alma cevabı (deep inspiration response): Yüksek şiddetli sesle uyarılarda yenidoğanın solunum ritminin değişmesi veya stimulustan sonra 15-20 sn kadar süren derin nefes alma cevabıdır.

Genellikle ortaya çıkan refleks özellikleri bebeğin o andaki fiziksel ve psikolojik durumu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, Moro refleksin derin uyku, auro-palpebral refleksin, hafif uyku sırasında, cessation refleksin bebek uyanık ve aktif olduğu anda daha iyi ortaya çıktığını göstermektedir. Yenidoğanlarda refleksin ortaya çıkarılabilmesi için uygun ortamlarda şiddetli seslerin kullanımı gereklidir. Şurası unutulmamalıdır ki, periyodik ve sürekli verilen ses refleksif tepkileri azaltır veya tamamen ortadan kaldırabilir.

Yenidoğan işitme taramalarında objektif elektrofizyolojik ölçümlerle işitme konusunda daha tutarlı bulgular elde edilebilmektedir. Günümüzde en gelişmiş şekilleri ile ABR (Auditory Brainstem Response) odyometre ve OAE (Otoacoustic Emission) yenidoğan taramalarında çok kolay uygulanabilmektedir. ABR özellikle "click" uyaranlarla 2000-4000 Hz bölgesindeki işitme eşikleri hakkında fikir vermektedir. ABR tarama odyometreleri ile işitmenin normal olup olmadığı ve kabaca da eşikler hakkında bilgi edinmek mümkündür. Özellikle V. dalganın elde edilememesi işitme kaybının varlığının yüksek bir oranda kanıtıdır.

Son on yılda rutin kullanıma giren OAE ölçümleri kokleadaki dış tüy hücrelerinin emisyonunu ölçmektedir. Güvenirliliği çok yüksek olan bu yöntem hem uygulama hem de zaman açısından büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Tarama testleri ile işitmenin normal sınırlarda olup olmadığı kolayca belirlenir. Test genellikle bebek en az üç günlük olunca uygulanmalıdır. Herhangi bir dış kulak ve orta kulak patolojisi veya iç kulağa ses geçisini engelleyen durumlarda testin uygulanması mümkün değildir. Bu nedenle tarama testinden önce kulak burun boğaz uzmanının muayenesi gereklidir. Test, bebeğin dış kulak yoluna yerleştirilen bir prob ile 1-2 dakikada gerçekleştirilir. Birinci testten kalan bebekler 15 gün sonra ikinci teste çağırılır. Sonuca göre bebekler ayrıntılı işitme testleri ve inceleme için odyoloji kliniğine gönderilir.

Bu nitelikteki tarama testleri, yazımın başında da belirttiğim gibi üniversitemizde ve üniversitemizin pilot olarak seçtiği doğumevlerinde özürlüler idaresince desteklenen tarama projeleri ile yürütülmektedir. Hastanemizde ve pilot tarama alanı olarak seçtiğimiz Zübeyda Hanım Doğumevi'nde yaklaşık 8000 yenidoğan taranmıştır. Bebekler riskli veya risksiz olarak ayrılmamış, tüm yenidoğanlar tarama testine tabi tutulmuştur. Odyoloji kliniğine gönderilen ve ileri incelemelerin yapılan bebeklerden 11'inde ileri derecede sensöri-nöral işitme kaybı saptanmıştır. Tam güvenilir bir istatistiksel analiz olmamasına rağmen ülkemizdeki yenidoğan işitme kaybı insidansı konusunda oldukça önemli ipuçları vermektedir. Hedef, ülke düzeyinde tarama test projelerini geliştirmek ve her yıl sayıları ikibini bulan işitme kayıplı yenidoğanları belirlemek olmalıdır. Erken tanı konulan çocuklarda işitme cihazı ve özel eğitim yöntemleri uygulanarak lisan gelişimi sağlanabilmekte ve bu çocuklar normal okullara entegre olup eğitimlerini sürdürebilmektedirler. Bu şansın verilmediği işitme kayıplı çocuklar ise toplum ve aileler için çok büyük ıstırap kaynağı olarak ömürlerini sürdürmektedirler.

Bu konuda çocuk hekimlerine çok önemli görevler düşmektedir. Subjektif değerlendirmeleri yapmak, en azından riskli bebekleri ilgili merkezlere göndermek ve aileleri bu konuda bilinçlendirmek ve yönlendirmek yenidoğanın ilk muayenesini yapan hekimin önemli görevleri arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Northern JL, Hayes D. Universal Screening for infant hearing impairement: necessery, beneficial, and justifiable. Audiology Today 1997; 6: 10-13.
2. Robinette M, White K. Top ten reasons universal newborn hearing screening should be standart of care in the US. Audiology Today 1997; 9: 21-23.
3. Musiek FE, Rintelmann WF. Contemporary Perspectives in Hearing Assesment. Ch. 11 Newborn Hearing Screening. Boston: Allyn and Bacon, 1999: 327-342.
4. Mencher GT, Davis AC, Devoe D, et al. Universal neonatal hearing. Screening: past, present and future. Am J Audiol 2001; 10: 1-10.

GELİŞİMSEL KALÇA DİSPLAZİSİ

Muharrem YAZICI
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti

Gelişimsel kalça displazisi (GKD), nöromüsküler, hastalık veya travma gibi bir neden olmaksızın, femur başı ile asetabulum arasındaki ilişkinin bozulduğu bir durumdur. Patoloji ilk kez Hipokrat tarafından doğuştan kalça çıkığı (DKÇ) olarak tanımlanmış ve yakın yıllara kadar bu isimle adlandırılmıştır. Eski Yugoslavya'dan Dr. Klisic (1), 80'li yılların başında DKÇ sözcüklerinin sorunu tanımlamada yetersiz kaldığını, daha da önemlisi hatalı bir değerlendirmeye neden olduğunu söyleyerek, GKD sözcüklerinin kullanılmasını önermiştir. Bu öneri sadece terminolojik bir tercihi değil, aynı zamanda patolojik anatomi ile ilgili yeni bir değerlendirmeyi de içermektedir. DKÇ olarak adlandırılan hastalarda, kalça eklem ilişkisi bozulmuş olsa da ancak küçük bir kısmında tanı anında gerçek çıkık söz konusudur. Dolayısıyla, "çıkık" tanımı hastaların hepsi için geçerli değildir. Daha önemlisi, çıkıklı hastaların üçte birinde doğum sırasında kalça yerindendir, çıkık doğumu izleyen günler içinde gelişir. Bu nedenlerle, henüz ICD (International Classification of Diseases) listesine girmemiş olsa da, çağdaş literatürde sorunu tanımlamak için tercih edilen güncel terminoloji GKD'dir.

Hastalığın tanımı

Gelişimsel kalça displazisi tanısı, femur başının asetabulum içinde yer aldığı, ancak örtünmenin yetersiz olduğu hipoplazi vakalarından femur başının kolaylıkla asetabulum dışına çıkartılabildiği instabilitelere; baş ve asetabulum arasındaki ilişkinin tamamen bozulduğu, başın asetabulum dışında yer aldığı tam çıkıklara kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Pek çok sendromun bir parçası olarak görülen ve kemik çatıdaki yapısal anomalilerle seyreden çıkıklar (teratolojik) ve kalça çevresi kas dengesizliğine bağlı (nöromüsküler) çıkıklar bu tanımın kapsamı dışındadır.

Embriyoloji

Femur başı ve asetabulum, embriyolojik olarak aynı ilkel mezankim hücre bloğundan gelişir. İntrauterin yaşamın 7-8. haftalarında bu blokta bir yarık oluşarak iki kemik birbirinden ayrılmaya başlar. Yaklaşık 11. hafta sonunda eklem büyük ölçüde şekillenir. Doğum anında önemli bir bölümü kıkırdaktan oluşan eklemin gelişimi postnatal dönemde de devam eder (2). Asetabulumu çevreleyen ve fibroz kıkırdak yapıdaki labrum, femur başını çepeçevre kavrar ve kıkırdak model üzerinden gerçekleşen kemikleşme ile asetabulum son şeklini kazanır. Gelişimin prenatal veya postnatal aşamalarında meydana gelen ve bu ilişkiyi bozan herhangi bir neden, süreci olumsuz yönde etkileyerek displaziyle sonuçlanır. Herhangi bir eklemi oluşturan kemiklerin normal yapı ve fonksiyonlarını kazanabilmeleri için, o eklem için tanımlanmış anatomik ilişkinin kurulmuş ve gelişim süreci boyunca korunmuş olması şarttır. Eklem komponentleri arasında karşılıklı temasın ve yük aktarımının olamadığı durumlarda, yapısal ve fonksiyonel sorunların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Kalça özelinde, asetabulum ve femur başının birbirine uyumlu iki hemisfer olarak gelişebilmesi ancak, bu iki kemiğin her pozisyonda teması ve karşılıklı yük aktarımı ile mümkündür. Aksi takdirde asetabulumun sığ ve femur başının deforme olması kaçınılmazdır.

İnsidans

Bazı toplumlarda GKD'nin daha sık görüldüğü eskiden beri bilinmektedir. Örneğin Çekoslavakya'da yenidoğan döneminde saptanan instabilite sıklığı %5 olarak bildirilmiş, ilk bir yaş içinde bu sıklığın bazı ülkeler için %8.4'e kadar ulaşabildiği söylenmiştir (3). Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bugüne kadar yenidoğan instabilite sıklığını araştıran ve doğru kurgulanmış bir çalışma yoktur. Yaşamın ilk iki yılındaki insidansla ilgili yapılmış iki ayrı çalışmada oran yaklaşık %1.5 olarak bulunmuştur (4,5). Bu rakam displaziden tam çıkığa kadar tüm kalçaları içermektedir. Türkiye'de yılda yaklaşık 1.400.000 canlı doğum olmaktadır. Bu rakamlara göre, her yıl yaklaşık 20.000 GKD'li çocukla karşı karşıya olduğumuzu söyleyebiliriz.

Yenidoğan döneminde instabil olan kalçaların yarıya yakını, doğal eklem hareketlerine izin verildiği takdirde kendiliğinden iyileşebilir. Buna karşılık, doğumu takip eden günlerde kalçada instabilite saptanmayan çocuklarda, dizler ekstansiyona zorlanarak bezlendikleri takdirde, kalça instabilitesi gelişebilir.

Doğum sonrası tüm bebekler kalça ve dizlerini fleksiyonda tutarlar. Fizyolojik kontraktür olarak da adlandırılan bu görünüm, intrauterin pozisyonun doğum sonrasında sürdürülmesi ile ilişkilidir. Gerek iliopsoas gerekse hamstring kasları göreli olarak kısadır (6). Kasların yeni postüre uyumu 2-3 hafta sürebilir ve bu süre sonunda çocuk bacaklarını rahatça uzatabilir hale gelir. Bu doğal gelişime fırsat tanınmaz, kalça ve dizler erkenden ekstansiyona zorlanırsa, kas boyları akut olarak uzayamacağı için ya kemikler kırılacak, ya kaslar kopacak ya da en zayıf nokta olan eklemlerde çıkıklar gelişecektir. Anneden geçen hormonların etkisiyle ligamentöz laksitesi olan bir bebekte bu zorlayıcı manevraların en yoğun etkisi kalça eklemi üzerine olmakta ve instabiliteler gelişmektedir.

İnsidans çalışmaları, taramanın yapıldığı yaş ve o ana kadar bebeğe uygulanan bakımla doğrudan ilişkilidir. Ülkemizle ilgili gerçek verileri elde edebilmek için, -en azından- bir merkezdeki tüm doğumlar istisnasız olarak hem yenidoğan döneminde hem de birinci aydan sonra taranmalı, bu süre içinde bacakları ekstansiyona zorlayacak tüm manevralardan kaçınılmalıdır.

Klinik bulgular

Yenidoğan kalça muayenesi sistemik muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Daha önce vurgulanan fleksiyon postürünün görülmemesi, ilk günlerde çocuğun bacaklarını rahatlıkla uzatabiliyor olması uyarıcı olmalıdır. Kalça eklemi çıkık bebeklerde, abdüksiyon kısıtlı olabilir. Supin pozisyonda yatan sağlıklı bir yenidoğanda, pelvis stabilize edildikten sonra kalçalarına yaklaşık 75 derece abdüksiyon, 30 derece addüksiyon yaptırılabilir. Abdüksiyon kısıtlılığına karar vermek için, bebeğin sakin olması şarttır. Ağlayan bir çocukta istemli kontraksiyon nedeniyle yanlış izlenim edinilebilir. Normal genişlikte abdüksiyon hareketi GKD varlığını ayırt ettirmez. Displazik veya instabil kalçalarda abdüksiyonun normal olacağı unutulmamalıdır.

Uyluk iç yüzündeki plilerin asimetrik olması tek taraflı çıkık bulgusu olabilir. Ancak bilateral çıkıklarda asimetrinin olmayacağı hatırlanmalıdır. Daha önemlisi hiçbir kalça patolojisi olmadığı halde pli asimetrisi olabilir. Dolayısıyla asimetrik pli varlığı güvenilir bir bulgu olarak kabul edilmemelidir. Dikkatli gözler bilateral çıkıklı bir çocukta perinenin normalden daha geniş olduğunu fark edebilir. Eğer tam çıkık sözkonusu ise o ekstremitede göreli bir kısalık sözkonusudur. Bu kısalığı fark etmenin en kolay yolu, diz ve kalçaları 90 derece fleksiyona getirmek ve her iki diz yüksekliğini mukayese etmektir. İki taraflı çıkıklarda herhangi bir asimetri saptanmaz.

İyi bilinen ve sık kullanılan iki muayene yöntemi, Ortolani ve Barlow testleridir. Birincisi çıkık bir kalçanın redükte olabilirliğini, ikincisi ise yerinde bir kalçanın kolaylıkla çıkartılabildiğini gösterir. Pozitif olmaları anlamlıdır, ancak negatif olmaları durumunda kalçanın tümüyle sağlıklı olduğunu söyleyemeyiz. Üç

dört aydan büyük çocuklarda, kalça tam çıkığı olsa bile eklem kapsülü sertleştiği, eklem içi fibrotik materyalle dolduğu kalça redükte edilemeyebilir ve Ortolani testi negatif olarak alınır. Görüldüğü klinik muayene usullerinin büyük çoğunluğu kalçanın tam çıkık olması halinde pozitif sonuç verir. Bu durum, GKD'li hastaların önemli bir kısmının (%90'a yakın) basit klinik muayene testleriyle ile tanınamayacağı anlamına gelir.

Risk faktörleri

Bazı bebeklerin GKD için riskli oldukları bilinmektedir (7). İntrauterin gelişim sürecinde kalçanın rahat hareket etmesini engelleyecek ilk doğum (sıkı uterus), çoğul gebelik gibi faktörler GKD riskini arttırır. Kız bebekler, özellikle ilk kız bebekler daha risklidir. İntrauterin sıkışmayla ilişkili olduğu bilinen (intrauterin moulding abnormalities) kas iskelet sistemi sorunlarının -tortikollis, platibasi, metatarsus adduktus gibi varlığı kalça sorunları açısından uyarıcı olmalıdır. Pozitif aile öyküsü ciddi bir risk faktörü olarak bilinir. Anne-babası sağlıklı, bir kardeşinde GKD olan bir bebekte, kalça sorunu olasılığı %6 iken, anne-babadan birinde kalça çıkığı varlığı riski %12'ye, hem anne/babası hem de kardeşin GKD'li olası ise riski %36'ya çıkartmaktadır (8). Anne-baba akrabalığı GKD için de bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Son olarak doğum sonrası ilk 2-3 haftalık dönemde kundak yapılan bebekler de GKD riski anlamlı olarak yükselmektedir.

Görüntüleme yöntemleri

Sadece klinik muayene ile GKD'li hastaların önemli bir kısmına tanı konamayacağı daha önce vurgulanmıştı. Bu dönemde kemiklerin büyük kısmı kıkırdak yapıda olduğu için, radyolojik incelemelerin tanısal değeri sınırlıdır. Günümüzde en güvenilir tanı aracı kalça ultrasonografisi'dir. Ultrasonografi ile, radyasyon kullanmaksızın kalça eklemini görüntülemek, daha önemlisi kıkırdak yapılar hakkında fikir sahibi olmak mümkündür (9).

İdeal olan, tüm yenidoğan kalçalarını fizik muayene ve ultrasonografi ile incelemektir. Ancak bu yaklaşımın ülkemiz için gerçekçi olmadığı açıktır. Bu nedenle en azından hastanede doğan riskli bebekler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

Önleyici çalışmalar

Koruyucu hekimlik için üç yaklaşım uygulanabilir: Primer: hastalık riskini azaltıcı tedbirler (aşılama, beslenme); Sekonder: hastalığı presemptomatik dönemde yakalama ve tedavi etme (tarama); Tersiyer: semptomatik hastalıkları tanıma (Komplikasyon ve erken ölümleri önleme). GKD için seçilecek yaklaşım sekonder önleyici tedbirler olmalıdır. Akraba evliliklerinin ve ailede GKD'li birey olan anne-babaların olası kalça sorunları yönünden uyarılması gecikmeleri önleyebilir. Risk faktörlerinin öncelikle sağlık personeli tarafından iyi bilinmesi ve tüm toplumun bu konularda bilinçlendirilmesi önemli bir toplumsal görevdir. Doğum sonrası kalçanın serbest hareketlerine izin veren bol giysilerin ve bol ara bezlerinin tercihi, istisnasız tüm bebekler için önerilmelidir. GKD'nin önmeli bir sağlık sorunu olduğu Japonya (10) ve Yugoslavya'da (1) tüm yenidoğanlara devlet tarafından parasız don dağıtılmasıyla insidans anlamlı miktarda düşürülebilmiştir. Çocuğun taşınması ve emzirilmesi esnasında kalçaların ekstansiyon ve abdüksiyona zorlanmaması gereği tüm annelere defalarca hatırlatılmalıdır. Yenidoğan fizyolojik postürünün önemi öncelikle sağlık personeli tarafından anlaşılmalı, ekstansiyon zorlamalarından kaçınılmalıdır. Doğum sonrası çocuğun ayaklarından tutularak başaşağı sallanması, aynı işlemin her banyo sonrası aile tarafından tekrarlanması, boy ölçme maksadıyla çocuk kalça ve dizinin ekstansiyona zorlanması, bebeğin bacaklarına germe egzersizleri yaptırılması bu fizyolojik postürü, dolayısıyla doğal gelişimi sekteye uğratan manevralardır. Hepsinden önemlisi, kundak uygulaması yenidoğan kalçasının can düşmanıdır. Kundak içinde abdüksiyon ve ekstansiyona zorlanan kalçanın, özellikle risk faktörlerine de sahipse

çıkması kaçınılmazdır. Kalçaların özellikle doğum sonrası ilk bir ay için çok hassas olduğu unutulmamalı, kundağa yaşamın hiçbir döneminde ve hiçbir zaman izin verilmemelidir.

Sonuç

1. GKD zamanında teşhis ve tedavi edildiği takdirde tümüyle düzelebilen bir hastalıktır. Tüm yenidoğanların ultrasonografi ile tarandığı Avusturya gibi ülkelerde, GKD nedeniyle cerrahi girişim gereken hasta oranı %0'a düşürülebilmiştir.
2. Doğum sırasında GKD'li vakaların yaklaşık üçtebirinde çıkık vardır. Önemli bir kısmında patoloji doğum sonrası gelişir.
3. Yenidoğan muayenesi ile vakaların tamamına tanı koymak mümkün değildir. Özellikle riskli bebekler ultrasonografi ile taranmalıdır.
4. Doğum sonrası kalçanın normal gelişimine izin verilmesi halinde, vakaların önemli bir kısmı kendiliğinden düzelebilir. Bebeklere bol giysiler giydirilmesi, kalçaların ekstansiyona zorlanmaması sağlık personeli ve aile tarafından iyi bilinmelidir.
5. Ülkemiz için ciddi bir toplumsal sorun olan kundak uygulamasına izin verilmemelidir. İlk bir aylık dönemde, çok kısa süreyle bile uygulansa kalça için yeterli zarara sebep olabilir.
6. GKD koruyucu hekimliği, kan dökmeden kazanılan bir savaşa benzetilebilir. Eğer bebeklerimizi iyi muayene eder, kalça gelişimini olumsuz etkileyen hatalı uygulamalardan vazgeçer ve sorunlu hastaları erken dönemde basit yöntemlerle tedavi edersek, ileriki yaşlarda karmaşık ameliyatlar geçirmelerini veya sakat kalmalarını önleyebiliriz.

GKD, zamanında teşhis ve doğru tedavi ile tamamen düzelebilir bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Klisic P, Pasic D. Progress in the preventive approach to developmental dysplasia of the hip. J Pediatr Orthop Part B, 1993; 2: 108-111.
2. Hinderaker T, Daltveit AK, Irgens LM, Uden A, Reikeras O. The impact of intrauterine factors on neonatal hip instability: an analysis of 1,059,479 children in Norway. Acta Orthop Scand 1994; 65:239-242.
3. Tönnis D. Congenital dysplasia and dislocation of the hip in children and adults. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1987.
4. Bayındır Ş, Tanış Z. Boş batın filmlerinde tesadüfen karşılaşılan doğuştan kalça çıkığı ve diğer kalça patolojileri. Hacettepe Tıp Cer Bül 1970; 3: 220-31.
5. Kutlu A, Memik R, Mutlu M, Kutlu R, Arslan A. Congenital dislocation of the hip and its relation to swaddling in Turkey. J Pediatr Orthop 1992; 12: 598-602.
6. Yamamuro T, Ishida K. Recent advances in the prevention, early diagnosis, and treatment of congenital dislocation of the hip in Japan. Clin Orthop 1977; 126: 167-169.
7. Tönnis D, Storch K, Ulbrich H. Results of newborn screening for CDH with and without sonography and correlation of risk factors. J Pediatr Orthop 1990; 10: 145-52.
8. Wynne-Davies R. Acetabular dysplasia and familial joint laxity: two etiological factors in congenital dislocation of the hip: a review of 589 patients and their families. J Bone Joint Surg Br 1970; 52: 704-716.
9. Bialik V, Wiener F, Benderly A. Ultrasonography and screening in developmental displacement of the hip. J Pediatr Orthop Part B 1992; 1: 51-54.
10. Ishida K. Prevention of the onset of congenital dislocation of the hip. In: Ando M (ed). Prevention of Congenital Dislocation of the Hip in Infants. Asahikawa, Japan: Yamado Co., 1993: 1-10.

Haberler

I. AKDENİZ ÜLKELERİ NEONATOLOJİ DERNEKLERİ BİRLİĞİ (UMENS) KONGRESİ

3-6 Eylül 2003, Çırağan Oteli, İstanbul
Kongre Başkanı: Prof. Dr. Gülay Can

UNION OF MEDITERRANEAN NEONATAL SOCIETIES

Kuruluş: 24 Şubat 2001, İstanbul
Kurucu Ülkeler: İsrail, Mısır, Türkiye, Yunanistan

Konsey

Egyptian Society for Neonatal and Preterm Care
Gamal Samy Aly, Khalid Taman, Mohamed El Barbury

Hellenic Society of Perinatal Care
Ioannis Sofatzis, Angeliky Kapiki, E. Farri-Konstopoulou

Israel Neonatal Society
David Bader, Cathy Hammerman, Agi Golan

Turkish Neonatal Society
Gülşen Erdem, Murat Yurdakök, Aytuğ Atıcı

Yönetim Kurulu

Gamal Samy Aly, *Başkan*
Murat Yurdakök, *Başkan Yardımcısı*, *Seçilmiş Başkan*
David Bader, *Başkan Yardımcısı*
Aytuğ Atıcı, *Genel Sekreter*
E. Farri-Kostopoulou, *Sayman*
Mohamed El Barbury, *Üye*
Cathy Hammerman, *Üye*
Angeliky Kapiki, *Üye*
Gülay Can, *Kongre Başkanı*

I. AKDENİZ ÜLKELERİ NEONATOLOJİ DERNEKLERİ BİRLİĞİ (UMENS) KONGRESİ

3-6 Eylül 2003, Çırağan Oteli, İstanbul
Kongre Başkanı: Prof. Dr. Gülay Can

UNION OF MEDITERRANEAN NEONATAL SOCIETIES

Kuruluş: 24 Şubat 2001, İstanbul
Kurucu Ülkeler: İsrail, Mısır, Türkiye, Yunanistan

Konsey

Egyptian Society for Neonatal and Preterm Care
Gamal Samy Aly, Khalid Taman, Mohamed El Barbury

Hellenic Society of Perinatal Care
Ioannis Sofatzis, Angeliky Kapiki, E. Farri-Konstopoulou

Israel Neonatal Society
David Bader, Cathy Hammerman, Agi Golan

Turkish Neonatal Society
Gülşen Erdem, Murat Yurdakök, Aytuğ Atıcı

Yönetim Kurulu

Gamal Samy Aly, *Başkan*
Murat Yurdakök, Başkan Yardımcısı, *Seçilmiş Başkan*
David Bader, *Başkan Yardımcısı*
Aytuğ Atıcı, *Genel Sekreter*
E. Farri-Kostopoulou, *Sayman*
Mohamed El Barbury, *Üye*
Cathy Hammerman, *Üye*
Angeliky Kapiki, *Üye*
Gülay Can, *Kongre Başkanı*