

# Genişletilmiş Yenidoğan Taraması

## Expanded Newborn Screening Program

Filiz TİKER BAKAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Neonatoloji BD,  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 14.12.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Filiz TİKER BAKAR  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Neonatoloji BD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fbakar@yeditepe.edu.tr

**ÖZET** Yenidoğan bebeklerin tedavi edilebilir genetik, endokrinolojik, metabolik ve hematolojik hastalıklar açısından taraması önemli bir koruyucu halk sağlığı programıdır. Taranan hastalıkların çoğu yaşamın ilk iki haftası içinde ortaya çıkar ve metabolik asidoz, koma, nörolojik sorunlar, hatta ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle yenidoğan taraması tanının erken konulup diyet, hormon replasmanı ve diğer medikal tedavilerin başlanması açısından gereklidir. Tarama ilk kez 1960'ların başında fenilketonüri tarama programı ile başlamıştır. Guthrie hem yüksek konsantrasyonlardaki fenilalanini saptayan bakteriyel inhibisyon yöntemini hem de kanın alındığı filtre kağıdını geliştirmiştir. Son 20 yılda özellikle ardışık kütle spektrometrisi ve DNA analizi gibi yeni teknolojilerin taramalarda kullanılmaya başlanması ile taranan hastalıkların sayısı hızla artmaktadır. American College of Medical Genetics, 1995 yılında yenidoğan tarama programlarında standardizasyonu sağlamak amacıyla 29 hastalığı içeren bir tarama paneli önermiştir. Tarama panelinin genişlemesi, taramaya eklenecek yeni hastalıkların detaylı olarak gözden geçirilmesi, tartışılması ve pilot çalışmaların yürütülmesine gereksinim duymakta ve ekonomik maliyetlerin artışı ile etik endişeleri de içeren sorunlara yol açabilmektedir. Bu derlemede hedef hastalıklar ve ana problemler çerçevesinde yenidoğan taramaları gözden geçirilmiştir. Gelecekte de başarılı bir yenidoğan tarama programının sürdürülmesi için teknolojik yatırımlar ile beraber toplumun ve doktorların eğitimi, tanının kesinleştirilmesi için yüksek kalitede bir sistem sağlanması, aile danışmanlığı, tedavinin başlanması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için araştırma projelerine katılım olanağının sağlanması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan taraması; metabolik hastalıklar; koruyucu hekimlik

**ABSTRACT** Newborn screening for treatable genetic, endocrinologic, metabolic, and hematologic diseases is an important preventive public health program. Many of the screened conditions present in the first two weeks of life and are life threatening. Because of the risk of metabolic acidosis, seizures, coma, neurological devastation, or death, newborn screening is essential for prompt diagnosis and treatment, including dietary, hormonal, and other interventions. Newborn screening program began with phenylketonuria in the early 1960s. Guthrie developed both the bacterial inhibition assay to detect high concentrations of phenylalanine and the filter paper on which blood spots were collected. Newborn screening has expanded during the last 20 years, owing to the introduction of new technologies such as tandem mass spectrometry and DNA analysis. In 1995 American College of Medical Genetics proposed a uniform panel including 29 diseases. Expansion of the screening panel requires critical review, discussion, and performing pilot studies about the new diseases which will be added to the screening program, and may lead to problems including economical costs and ethical concerns. This review aimed to give an overview of newborn screening, including its target diseases and main problems. Investment in the technologies, combined with public and professional education and provision of a high-quality, accessible system for confirmation of diagnoses, family counseling, initiation of treatment, and the opportunity to participate in research to develop new therapies are required to maintain a successful newborn screening program in the future.

**Key Words:** Neonatal screening; metabolic diseases; preventive medicine

**Y**enidoğan taraması; bebeklerin tedavi edilebilir genetik, endokrinolojik, metabolik ve hematolojik hastalıklar açısından test edilerek bu hastalıkların erken saptanmasını, böylece gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önlenmesini sağlayan önemli bir halk sağlığı programıdır.<sup>1</sup> Bu hastalıkların çoğu yaşamın ilk iki haftası içinde ortaya çıkar ve erken tanınıp tedavi başlanmadığı takdirde metabolik asidoz, nöbet, koma, nörolojik bozukluk, hatta ölüme yol açar. Ancak yaşamın ilk iki haftası içinde tarama programları ile erken tanınıp diyet, hormon veya diğer medikal tedaviler başlandığında bu çocuklar daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olurlar.<sup>2</sup>

Etkin bir yenidoğan tarama sistemi, tarama kazanının alınmasının yanında dört ek bileşene ihtiyaç duyar: Sonuçların izlemi, tanının kesinleştirilmesi, uygun merkezlere gönderilerek tedavinin planlanması ve tüm tarama sisteminin aralıklı olarak değerlendirilerek programda yer alan ekibin eğitimi.<sup>3</sup>

## TARİHÇE

Yenidoğan taramalarının ilk örneğini fenilketonüri (FKÜ) oluşturmaktadır. FKÜ hastalığını yaklaşık 80 yıl önce Norveç'te ilk kez Folling tanımlamıştır. Bickel<sup>4</sup> tarafından 1954 yılında FKÜ'lü hastaların diyetle tedavisi gündeme gelmiş, Centerwall tarafından 1957 yılında idrarda ferrik klorür testi ile yenidoğan taraması başlatılmıştır. Ancak bu testin güvenilir sonuç verebilmesi için bebeğin 6-8 haftalık olması gerekmekte olup, bu dönemde beyin hasarı başlamış oluyordu. Mental retarde bir oğlu ve FKÜ'lü bir yeğeni olan Guthrie tarafından 1961 yılında halen kullanımda olan bakteriyel inhibis-

yon yöntemi ve kanın toplandığı filtre kâğıdı geliştirilmiş<sup>5</sup>, 1963 yılında da Massachusetts'de ilk tarama programı başlatılmıştır. Taranan hastalıklar 1970'ler ve 1980'lerde yavaşça genişlemeye başlamış, 1990'larda ise özellikle tek örnekten pek çok hastalığın biyokimyasal olarak taranmasını sağlayan ardışık kütle spektrometrisi (KS)'nin kullanıma girmesi ile taranan hastalık sayısı da hızla artmıştır.<sup>6,7</sup> Günümüzde 50'nin üzerinde hastalık taranabilmektedir.<sup>6-8</sup>

Ülkemizde yenidoğan taraması ilk kez 1983 yılında Hacettepe Üniversitesi tarafından TÜBİTAK destekli FKÜ insidansını belirlemeye yönelik bir proje kapsamında başlamış ve 1990 yılındada sadece il merkezlerinin tarandığı program 1994 yılında ulusal tarama programına dönüştürülmüştür. Türkiye genelinde 25 Aralık 2006 tarihinde başlatılan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile tüm yenidoğanların konjenital hipotiroidi (KH) ve FKÜ yönünden taranması başlatılmış, 2009 Ekim ayında biyotidinaz eksikliği tarama programına eklenmiştir.

## HANGİ HASTALIKLAR TARANMALI?

Bir hastalığın erken taranması ve tedavisi fikri özünde çok basittir. Ancak bunun başarılı bir şekilde yürütülmesi, yani bir yanda daha önceden saptanmamış bir hastalığı olanlara tedavi başlayıp, diğer yanda tedaviye gereksinimi olmayan gruba zarar gelmesinin önlenmesi bazen son derece zor olabilmektedir. Bu amaçla 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tarama programına girecek hastalıklar için yayınladığı Wilson ve Jungner kriterleri<sup>9</sup> (Tablo 1) halen taramada altın standart olarak geçerliliğini

**TABLO 1:** Wilson ve Jungner klasik tarama kriterleri.

1. Tarama yapılacak hastalık o toplumda sık görülen önemli bir sağlık sorunu olmalıdır
2. Tanı koyulduğunda kabul edilebilir bir tedavisi olmalıdır
3. Hastalığın kesin tanısı için doğrulayıcı testler olmalıdır
4. Hastalığın erken tanıya yetecek kadar semptomsuz bir latent dönemi olmalıdır
5. Tarama yöntemlerinin maliyeti düşük, hızlı, güvenilir, uygulanması kolay, geçerliliği, duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalıdır
6. Test toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır
7. Hastalığın doğal seyri yeterince anlaşılmış olmalıdır
8. Kimlerin tedavi edileceği konusunda uzlaşmış bir politika olmalıdır ve erken dönemde başlanan tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmalıdır
9. Taramanın maliyeti düşük, yararı yüksek olmalıdır
10. Toplumda yeni olgu bulma işi sürekli olmalıdır

korumakla beraber, üzerinden geçen 40 yıl boyunca yapılan araştırmalar sonucu klasik kriterlerde çeşitli uyarlamalar yapılmıştır (Tablo 2).<sup>10</sup>

## TARAMADA KULLANILAN YÖNTEMLER

Doğuştan metabolik hastalıklar ve endokrinopatilerin taranması aslında “genetik test”tir. Çünkü tanı kesinleştiğinde hemen tüm olgularda hastalığın nedeni genetik bir bozukluktur. Yenidoğan taramaları birçok yolla yapılabilir (Şekil 1). En sık kullanılan yöntem metabolit düzeyinde biyokimyasal fenotip taranmasıdır. İkinci yaklaşım protein/enzim düzeyinde enzimatik fenotipin taranması olup, üçüncü yöntem DNA düzeyinde genotipik taramadır. Her üç yöntemin avantajları ve dezavantajları olup, iki yöntemi birarada kullanan iki aşamalı testler taramanın özgünlüğünü artırmaktadır.

Metabolik hastalık taramasında ardışık KS ilk kez Millington ve ark. tarafından ortaya atılmış, ardından Chace ve ark. ile diğer araştırmacılar bu

yöntemi geliştirerek tarama programına dâhil etmişlerdir. Ardışık KS teknolojisi ile ‘bir test-bir hastalık’ anlayışı yerini ‘bir test-birçok hastalık’ anlayışına bırakmıştır. Bu yöntem ile aminoasid miler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve organik asidüriler taranabilmektedir.<sup>11</sup> Gelecekte galaktozemi, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), lizozomal depo hastalıkları, hemoglobino patiler, pürin ve pirimidin bozuklukları, konjenital glikolizasyon bozuklukları, safra asit sentez bozuklukları gibi birçok hastalık bu yöntem ile taranabilecektir.<sup>12,13</sup>

Ardışık KS, tanısal özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek, hızlı (yaklaşık 2 dk) ve güvenilir bir testtir. Eklenen testlerin sayısından bağımsız olarak testin maliyeti aynıdır ve test başı maliyeti aynı olup, 10 dolar dolayındadır. Ancak KS pahalı bir alettir ve iyi derecede eğitilmiş laboratuvar personeline gereksinim vardır.

Ardışık KS taramasında birtakım sorunlarla da karşılaşmaktadır:

**TABLO 2:** Son 40 yılda öne sürülen tarama kriterleri.

1. Tarama programı geçerliliği kabul edilmiş bir gereksinime yanıt vermelidir
2. Taramanın hedefleri başlangıçta tanımlanmalıdır
3. Tanımlanmış bir hedef kitle olmalıdır
4. Tarama programının etkinliği konusunda bilimsel kanıt olmalıdır
5. Tarama programı eğitim, test yapılması, klinik servisler ve program yönetimini kaynaştırmalıdır
6. Taramanın potansiyel tehlikelerini azaltan mekanizmalarla beraber kalite güvencesi olmalıdır
7. Program bilgilendirilmiş seçenek, gizlilik ve özerkliğe saygıyı garanti altına almalıdır
8. Tüm hedef kitlenin taramadan eşit derecede yararlanabilmesi sağlanmalıdır
9. Başlangıçtan itibaren programın değerlendirilmesi planlanmalıdır
10. Taramanın toplam yararı zararından daha ağır basmalıdır

Genotip	DNA	↔	Genetik tarama	→	Kistik fibrozis
	↓				
	mRNA				
	↓				
Enzimatik Fenotip	Protein/enzim Biyotidinaz eksikliği	↔	Konvansiyonel tarama	→	GALT
	↓				
Biyokimyasal fenotip	Metabolitler	↔	Konvansiyonel tarama	→	G6PD Galaktozemi FKÜ MSUD KAH vb.

**ŞEKİL 1:** Ardışık kütle spektrometrisi.

■ Bir metabolit birden fazla kalıtsal metabolizma hastalığında artabilir, bu yüzden yorumu zor olabilir. Örneğin metilmalonik asit metilmalonil KoA mutaz eksikliğinde, kobalamin metabolizma bozukluklarında, B12 vitamini eksikliğinde artabilir.

■ Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar arasında kabul edilebilir bir denge oluşturmak için her duruma özgü ayrı ayrı limit değerler belirlenmelidir.

■ Ardışık KS ilk aşamadır, mutlaka doğrulayıcı testlere gereksinim vardır, ancak bu hastalıkların çoğunda kesin tanı koydurucu testler yoktur.

■ Saptanabilen hastalıkların hepsinin kesin iyileştirici tedavileri yoktur.

■ Kan örneği alınma zamanı, prematüre doğum ve parenteral beslenme bazı test sonuçlarını bozabilmektedir.

### DNA MİKRODİZİN TEKNİĞİ

Son yıllarda insan genom projesinin tamamlanması ve gen düzeyindeki tanı yöntemlerinin büyük bir hızla gelişmesine bağlı olarak DNA analiz yöntemleri kalıtsal metabolik hastalıkların tanılarının desteklenmesinde, doğrudan tanılarının konulmasında ve yenidoğan taramalarında belirli hastalıklar için kullanılmaya başlanmıştır.<sup>14</sup>

### DNA MİKRODİZİN TEKNİĞİNİN AVANTAJLARI:<sup>15</sup>

■ Aynı anda çok sayıda örneğin çok sayıda genetik değişiklik için incelenebilmesi,

■ Özgünlüğünün yüksek olması,

■ Taşıyıcıların da taranmasına olanak sağlaması,

■ Bazı hastalıklarda fenotipin genetik değişikliğe bağlı olarak öngörülebilmesi,

■ Genetik çeşitlilik gözlenen bazı bozuklukların etiyojisinin belirlenebilmesi, prognozun öngörülebilmesi,

■ Yenidoğanlarda taranmaya aday pek çok kalıtsal hastalığın tek örnekten aynı anda taranmasına olanak sağlayabilmesi,

■ DNA bazlı yöntemlerin metabolit taramaya dayanan yöntemler gibi prematüre doğum, yeterli beslenememe gibi yalancı pozitiflik ya da yalancı

negatiflik yaratabilecek durumlardan etkilenmemesi,

■ Mikrodizin yöntemlerinin protein bazlı tarama yöntemlerine göre çok gelişmiş bir iç kalite sisteminin bulunması,

■ Konjenital HIV, toksoplazmozis gibi enfeksiyon hastalıklarının ya da Tip I diyabet, lösemi gibi hastalıklar için risk oluşturabilecek HLA polimorfizmlerinin tarama programlarına dâhil edilebilecek olması,

■ Protein bazlı tarama yöntemlerinde çoğunlukla gereksinim duyulan ikinci örneğe gereksinimin azalması.

### MİKRODİZİN YÖNTEMİNDE KARŞILAŞILABİLECEK SORUNLAR

■ Maliyet ve sistemin oturtulmasında karşılaşılabilecek sorunlar,

■ FKÜ, kistik fibrozis (KF) gibi yeni mutasyon sıklığı yüksek olan kalıtsal hastalıklarda panelde yer almayan mutasyonlara bağlı yalancı negatif sonuç olasılığı bulunması,<sup>16</sup>

■ Genotipik değişikliğin gen duplikasyonu, psödogenler, epigenetik faktörler gibi Mendel kuralları dışında oluşabilmesi,

■ Konjenital hipotirodi gibi genetik etiyojisi olmayan hastalıklarda kullanılamaması,

■ Sonuçların doğru olarak yorumlanmasını sağlayabilecek ve uygun genetik danışmanlık verebilecek sağlık personeli eksikliği,

■ Etik sorunlar.

### TARAMA İÇİN ÖRNEK ALIM ZAMANI

Tarama programlarının önemli bir kısmı önerilen belirli bir yaşta tek örnek alma esasına dayanır. Ancak farklı tanısal belirleyiciler farklı yaşlarda oluşmaya başlar. Enzim aktiviteleri yaştan etkilenmez iken, birçok metabolit yaşa bağımlıdır. Plasentayı geçmeyen açilkarnitinler doğumda yüksek saptanabilirken, plasenta tarafından transport edilen aminoasitler doğumdan sonra artmaya başlar. FKÜ ve akçaağaç şurubu hastalığı yaşamın 8. saatinden itibaren saptanabilir. TSH ve 17-OH-progesteron doğumdan sonra çok yükselip ilk 24

saat içinde normal düzeylerine iner, bu yüzden ilk 24 saat içinde alınan kan KH ve KAH açısından büyük oranda test tekrarını gerektirir. Taramada amaç hastalıkları mümkün olduğunca erken dönemde saptamak ve tedaviye başlamaktır. Diğer yandan da erken taramaların duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür. İdeal tarama zamanı 3-5. günler olarak belirlenmekle beraber, normal doğumlar 24 saat, sezaryen doğumlar 48-72 saat içinde taburcu olduklarından ve kanın hasta kaçırmamak için bebeğin doğduğu yerde alınması tercih edildiğinden 36-72 saat tarama için önerilmektedir.

Ancak bu kriterlerin yenidoğan ünitesinde yatan hasta veya prematüre bebeklerde kullanımı ciddi bir endişe yaratmaktadır. Kan transfüzyonları, aminoglikozidler, ağızdan beslenmeme, heparinli sıvılar gibi yoğun bakım ünitesindeki rutin işlemler tarama testi sonuçlarını bozmaktadır (Tablo 3).<sup>17</sup>

Prematüre bebeklerde tiroksin düzeyleri term bebeklere göre daha düşüktür ve bu durum KH taramasında yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Preterm bebeklerde 17-OH-progesteron düzeyi term bebeklere göre daha yüksektir ve KAH taramasında yalancı pozitifliğe yol açabilir. Taramanın duyarlılığını artırmak amacıyla pretermelerde limit değerler yükseltilebilir (600 ng/dL) ve ardından ikinci aşama testler yapılabilir. Perinatal

dönemde uygulanan kortikosteroidler KAH tanısında yalancı negatifliğe yol açabilir.

Yenidoğan ünitesinde yatan bebeklerde önerilen tarama politikası ilk örneğin hiçbir girişim yapmadan önce üniteye kabul edilir edilmez alınması, ilk haftanın sonunda ve üçüncü hafta içinde testlerin tekrar edilmesidir.

## ÜLKEMİZDE NEONATAL TARAMA PROGRAMI

### POLİTİKASI DOĞRULTUSUNDA MUTLAKA

#### 2. KAN ÖRNEĞİ ALINMASI GEREKEN DURUMLAR

- Topuk kanı ilk 24 saatten önce alınan bebekler,
- İntravenöz (iv) sıvı tedavisi alanlarda ağızdan beslenmeye başladıktan 24 saat sonra,
- Prematüre bebeklerde doğumu izleyen 10-15. günlerde,
- Antibiyotik tedavisindeki bebeklerde ilaç kesildikten en az 48 saat sonra,
- Kan değişimi yapıldıysa beslenmeyi izleyerek 48-72 saat sonra,
- Transfüzyon alan bebeklerde son transfüzyondan 90 gün sonra.

## HEDEF HASTALIKLAR

“American College of Medical Genetics (ACMG)” 1995 yılında halen tüm dünyada belirgin farklılık-

**TABLO 3:** Yenidoğan yoğun bakım işlemlerinden etkilenen metabolik tarama test sonuçları.

İşlem	Etkilenen test	Klinik önem
Aminoglikozid	Biyotidinaz eksikliği	Tüm kritik hasta bebeklerin ilk taramaları yaştan bağımsız olarak aminoglikozid verilmeden önce yapılmalıdır
Kan ürünü transfüzyonu	Biyotidinaz eksikliği Galaktozemi Hemoglobinopatiler	İlk tarama yaştan bağımsız olarak transfüzyon öncesi yapılmalıdır Transfüzyon sonrası yapılmışsa belirtilmelidir ..
Ağızdan beslenmeme	Galaktozemi Dallı zincirli ketoasidür Homosistinüri Tirozinemi Akçaağaç şurubu hastalığı Fenilketonüri	Tarama kartına 'yetersiz süt alımı' kayıt edilmelidir. Bebek 3 gün boyunca 75 m/kg süt alımı sonrası 7. gün tekrar test edilmeli, halen TPN alıyorsa aldığı aminoasit ve heparinli sıvı miktarı not edilmeli ve test 21. gün tekrarlanmalıdır
Heparinli sıvılar	Hemen tüm sonuçlar	Tarama kartına 'heparinli sıvı' not edilmelidir
Parenteral beslenme	Aminoasidemi Biyotidinaz eksikliği	Tarama kartına not edilmelidir .

lar gösteren yenidoğan tarama programlarında standardizasyonu sağlamak ve ortak bir yenidoğan paneli oluşturmak için geniş çaplı bir veri toplama çalışması yürütmüş ve bunun sonucunda, yenidoğanda taranması gerekli hastalıklar için 29 hastalığı içeren ana panel, bu arada 25 hastalığı da tesadüfi olarak saptayan ikincil bir tarama paneli oluşturmuştur (Tablo 4).<sup>18</sup>

## TARAMA PROGRAMLARININ ÇOĞUNDA YER ALAN SIK GÖRÜLEN HASTALIKLAR

### ENDOKRİNOPATİLER

#### Konjenital Hipotiroidi

Primer KH'nin dünya çapında insidansı 1:3000-4000 dolayındadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1:3344 bulunmuştur. Erken bulgular özgün olmayıp, tedavinin gecikmesi psikomotor ve mental retardasyon ile sonuçlanır. Olguların önemli bir kısmında bozukluk kalıcı olup, tiroid disgenezisi, agenezisi veya dishormonogeneze bağlıdır. İki tarama yöntemi vardır. Birinci yöntemde TSH ölçülür, yüksek bulunursa T4 bakılır. Gecikmiş TSH yüksekliğinin olduğu tiroid bağlayıcı globulin eksikliği (1:5000-10 000), santral hipotiroidi (1:50 000) ve hipotiroidizmi bu yöntem ile saptanamaz. İkinci yöntemde önce T4 ölçülür, düşük ise TSH bakılır. Bu yöntem ile hipertiroksinemi (1:20 000-40 000) de saptanır. Ancak , bu yöntem başlangıçta T4 düzeyi normal olan gecikmiş TSH olgularını saptayamaz. T4'ün düşük-normal olduğu KH olgularını bu yöntemle tanımlayabilmek için tarama programlarının çoğu T4 düzeyi sınır değerini yaşına göre %10 altı olarak alır. Her iki yöntemde de geri çağırma oranı %0,05'tir. İdeal tarama programı, aynı anda hem T4 hem de TSH ölçümüdür.<sup>19</sup> KH için ideal örnek alım zamanı 2-4 gündür. İlk 24-48 saat içinde alınan kanlarda yalancı pozitif TSH saptanma fazla oranı yüksektir. Kritik hastalarda veya preterm bebekte ise kanın 7. gün dolayında alınması tercih edilir. Bazı programlarda 2. hafta dolayında ikinci bir tarama yapılır. İkinci taramada KH insidansı 1:30 000'dir. Ancak düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle kalp hastalığı da varsa, gecikmiş TSH artışına bağlı KH insidansı yüksektir (sırasıyla 1:1589, 1:250).<sup>20</sup> Bu yüzden bu bebeklerde 2-6 hafta arasında ikinci bir test yapılması uygundur.

#### Konjenital Adrenal Hiperplazi

Birçok enzim eksikliğine bağlı olmakla beraber, en sık görülen ve klinik olarak en önemli olan 21-hidroksilaz eksikliğidir. Dünya genelinde insidansı 1:14 000'dir. Tuz kaybettiren tiplerde mortalite yüksek olup, bu krizleri atlatanlarda kalıcı nörolojik hasar gelişmektedir. Ayrıca, cinsiyet tayini ile ilgili sorunlar bu çocuklarda uzun dönemli psikoseksüel travmaya yol açmaktadır.<sup>21</sup> Doğumdan hemen sonra alınan tek örnek taramasında ancak tuz kaybettiren tipler saptanabilirken, basit virilizan tip ve klasik olmayan tiplerin önemli bir kısmı ancak 1-2 hafta dolayında alınan 2. kan örneğinde saptanabilir. 17-OH-progesteron düzeyleri neonatal stres, prematürite ve immünoassay testine bağlı çapraz reaksiyonlardan dolayı oldukça değişkendir, bu durum hasta yenidoğanlarda yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir. Testin duyarlılığını artırmak amacıyla 17-OH-progesteron/kortizol oranı iki aşamalı test olarak yapılabilir, gebelik haftası ve/veya doğum ağırlığına göre yeni sınır değerler belirlenebilir.<sup>22</sup> Maliyeti yüksek olmakla beraber, ardışık KS ile 17-OH-progesteron beraberinde androstenedion ve kortizol ölçülmesi 2. aşama test olarak kullanıldığında taramanın özgünlüğünü artırmaktadır.

#### AMİNOASİDOPATİLER

#### FENİLKETONÜRİ VE AKÇAAĞAÇ ŞURUBU HASTALIĞI

Klasik FKÜ, fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliğinden kaynaklanır. Bu enzim fenilalanini tirozine çevirir, tetrahidrobiopterin kofaktördür. Tedavi edilmeyen hastalarda fenilalanin birikir ve toksik fenilpiruvata dönüşür. İlk aylar hastalar normal iken kusma, büyüme geriliği başlar, ardından ağır mental gerilik, epilepsi, dismiyelinizasyon gelişir.<sup>23</sup> İnsidansı 1:11 000'dir. Hiperfenilalaninemi ise enzim aktivitesinin %3-10 dolayında olması ile karakterize, tedavi gerekmeyen bir durum olup, insidansı 1:10 000'dir. Türkiye'de akraba evliliği yüksekliğinden (%20-25) dolayı FKÜ ve hiperfenilalaninemi insidansı yüksek olup 1:3000-1:4500 dolayındadır. Hacettepe Tarama Merkezi tarafından 1,605,582 bebeğin tarandığı bir çalışmada, 383 bebekte hiperfenilalaninemi saptanmış ve insidans 1:4172 olarak bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Akçaağaç şurubu hastalığı ise dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz kompleksindeki defekten

**TABLO 4: ACMG tarafından taranması önerilen hastalıklar.**

29 hastalığı içeren ana panel	25 hastalığı içeren ikincil panel
<b>Ardışık KS ile saptanabilen organik asit bozuklukları</b>	
İzovalerik asidemi	Metilmalonik asidemi (Cbl C, D)
Glutarik asidemi tip I	Malonik asidemi
3-hidroksi 3-metil glutarik asidüri	İzobütiril-KoA dehidrogenaz eksikliği
Metilmalonik asidemi (mutaz eksikliği)	2-metil 3-hidroksi bütirik asidüri
3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği	2-metilbütiril-KoA dehidrogenaz eksikliği
Metilmalonik asidemi (Cbl A, B)	3-metilglutakonik asidüri
Multipl karboksilaz eksikliği	
Propiyonik asidemi	
B-ketotiaz eksikliği	
<b>Ardışık KS ile saptanabilen yağ asidi oksidasyon bozuklukları</b>	
Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği	Kısa zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği
Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği	Orta/kısa zincirli L-3-hidroksi açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği
Uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği	Orta zincirli ketoaçıl-KoA tiolaz eksikliği
Trifonksiyonel protein eksikliği	Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği
Karnitin alım defekti	Karnitin açılkanitin translokaz eksikliği
	Karnitin palmitoil transferaz I eksikliği
	Glutarik asidemi tip II
	2,4-dienol-KoA redüktaz eksikliği
<b>Ardışık KS ile saptanabilen aminoasit bozuklukları</b>	
Fenilketonüri	Benign hiperfenilalaninemi
Akçaağaç şurubu hastalığı	Tirozinemi tip II
Homosistinüri	Tirozinemi tip III
Sitrülinemi tip I	Biyopterin kofaktör biyosentez defekti
Arjinosüksinik asidüri	Biyopterin kofaktör rejenerasyon defekti
Tirozinemi tip I	Arjininemi
	Hipermetiyoninemi
	Sitrülinemi tip II
<b>Hemoglobinopatiler</b>	
Orak hücreli anemi	Varyant hemoglobinopatiler
Orak hücre-C hastalığı	
S-B talasemi	
<b>Diğerleri</b>	
Klasik galaktozemi	Galaktokinaz eksikliği
Primer konjenital hipotiroidi	Galaktoepimeraz eksikliği
Konjenital adrenal hiperplazi (21 hidroksilaz eksikliği)	
Biyotidinaz eksikliği	
İşitme taraması	
Kistik fibrozis	

ACMG: American College of Medical Genetics; KS: Kütle spektrometrisi.

kaynaklanır.<sup>25</sup> İnsidans Amerika Birleşik Devletleri (ABD)n'de 1:245 000, Avrupa'da 1:120 000 olarak bildirilmiştir. Bu hastalığın erken tanı ve tedavisi ağır metabolik dekompanzasyon, buna bağlı koma ve ölümü engellemesi açısından önemlidir.

## ORGANİK ASİDÜRİLER

### Glutarik Asidüri Tip I

Glutaril koA dehidrogenaz eksikliğine bağlı bir lösin katabolizma defektidir. İnsidansı 1:85 000'dir. İlk haftalar ve aylarda bulgu yoktur. İlk bulgular

ateşli bir hastalık ile tetiklenir, distoni ve ekstrapiramidal bozukluk oluşur. Erken tanı ensefalopatik krizin önlenmesi açısından önemlidir.

### İzovalerik Asidemi

İzovaleril KoA dehidrogenaz eksikliğine bağlıdır. İnsidansı 1:75 000'dir. Akut formda ilk günlerde beslenme bozukluğu, kusma, letarji ile belirtiler ortaya çıkar.

## B OKSİDASYON VE KARNİTİN SİKLUZ DEFEKTLERİ

### Orta Zincirli Açıl KoA Dehidrogenaz Eksikliği

En sık görülenidir, insidansı 1:10 000'dir. Özellikle ateş, gastroenterit ve açlık ile tetiklenen ensefalopati ve hipoglisemi ile karakterize ağır bir hastalıktır, tedavi edilmezse koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Tanı konulmamış olgularda mortalite %20-25 dolayındadır. Tedavisi düşük yağ diyeti ve karnitin desteğidir. Ardışık KS'nin tanısallı duyarlılığı %90-100 arasında değişmektedir. Taramada asla klinik bulgu geliştirmeyecek olan hafif varyantlar da saptanmaktadır.<sup>26,27</sup>

### DİĞER B OKSİDASYON VE KARNİTİN SİKLUZ DEFEKTLERİ

Karnitin açilkarnitin translokaz ve karnitin palmitoil transferaz II eksikliğinde erken tanı ile dahi prognoz çok iyi değildir. Çok uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz ve uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliğinde neonatal başlangıçlı ağır form ve geç başlangıçlı hafif form vardır. Bu bozukluklar çok nadir görüldüklerinden, henüz tarama programına dahil edilmeleri konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Ancak karnitin palmitoil transferaz ve multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliklerinde tarama duyarlı ve özgündür, ayrıca tedavisi vardır.

## DİĞER BOZUKLUKLAR

### Biyotidinaz Eksikliği

Biyotin içeren karboksilazların yıkımı ile oluşan biyositinden biyotidinaz aracılığı ile biyotin oluşur. Ağır formda enzim aktivitesi %10'un altında iken, kısmi eksiklikte %10-20 arasındadır. Genel insidansı 1:120 000'dir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada 1.269.042 yenidoğan taranmış ve sıklık 1:11 331 bulunmuştur.<sup>28</sup> Klinik bulgular ilk hafta içinde başlayabileceği gibi, 10 yaşına kadar gecikebilmektedir. Geç tanı konmuş olgularda psikomotor geri-

lik, infantil spazm, hipotoni, işitme kaybı, optik atrofi, deri lezyonu ve saç kaybı vardır. Bu hastalar erken dönemde tanınıp düzenli biyotin tedavisine başlandığında yaşamlarına sağlıklı bireyler olarak devam etmektedirler.

### Galaktozemi

Üç formu vardır. Galaktoz-1-P-uridil transferaz (GALT) eksikliği hastalığın klasik formudur, insidansı 1:72 000'dir. Ülkemizde yapılan bir pilot çalışmada 1:23 775 olarak bulunmuştur. Galaktokinaz eksikliğinin insidansı 1:250 000 olup, galaktoz-4-epimeraz eksikliği çok nadir görülmektedir. GALT eksikliği yaşamın ilk günlerinde kusma, sarılık, hepatomegali, letarji, hipotoni, pıhtılaşma bozukluğu ile yaşamı tehdit eden hastalık oluşturur.<sup>29</sup> Galaktokinaz eksikliği ise bilateral katarakt ile gelir. Epimeraz eksikliği tüm hücrelerde gelişimsel gecikme, hipotoni ve büyüme geriliğine yol açar. Taramada en çok kullanılan iki test vardır. Metabolit ölçümü her üç formu da saptar, ancak hastanın galaktoz/laktoz alması gereklidir. GALT aktivitesi ölçümünde galaktoz almaya gerek yoktur, ancak sadece klasik formu saptayabilir. Hafif enzim eksikliği ile giden, klinik bulgu vermeyen Duarte varyantları da bu yöntemle saptanabilir. Her iki testi içeren değişik tarama stratejileri geliştirilmiştir.

### Kistik Fibroz

Kuzey yarım kürede en sık görülen metabolik bozukluktur. Beyaz ırkta insidans 1:3500'dür. Solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üreme sistemini etkileyen kronik bir hastalıktır. Çalışmalar erken tanı ve tedavinin klinik, sosyal ve ekonomik açılardan yararlı olduğunu göstermiştir.<sup>30-32</sup> Başlangıç tarama parametresi immünoreaktif tripsinojen ölçümü ardından ter testi yapılmasıdır. Fluoroimmünoassay veya ELISA ile ölçülür. Yalancı pozitiflik yüksek olduğundan dolayı DNA analizi ile kombine taramalar önerilmektedir. IRT ve genotip analizi ile taramanın duyarlılığı %99,5'e çıkmaktadır.

### Seçilmiş Gruplarda-Önerilen Taramalar

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, orak hücreli anemi ve hemoglobinopati taramaları bazı seçilmiş popülasyonlarda tercih edilmektedir. Orak hücreli anemi, B-talasemi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği ülkemizde sık görülen



hemogloblin bozukluklarından. <sup>33</sup> Orak hücreli anemi taşıyıcılığı ülkemizin güneyinde %10 dolayındadır. Talasemi ise %2 dolayında olup, bazı bölgelerde (Antalya) %13'e kadar çıkmaktadır. <sup>34</sup> Orak hücreli anemi hastalığı; anemi, ağrı krizleri, küçük bebeklerde artmış enfeksiyon ve inme riski ile karakterizedir. Taşıyıcılarda dehidratasyon veya yüksek rakımda oraklaşma ve ani ölüm riski vardır. Özellikle penisilin profilaksisi ile mortalitenin azaldığının gösterilmesinden sonra, tarama ile ilgili ilişkiler ortadan kalkmıştır. <sup>35</sup>

### Tarama Yapılması Sorgulanan Hastalıklar

Tirozinemi Tip I, homosistinüri, karnitin transporter defekti, propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, 3-metilcrotonil KoA karboksilaz eksikliği, üre siklus bozuklukları, enfeksiyöz hastalıklardan HIV, toksoplazmozis ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun bazı problemlerden dolayı taramaya alınıp alınmayacağı sorgulanmaktadır.

Tirozinemi Tip I (hepatorenal tirozinemi) tedavi edilmediği takdirde ilk yıl içinde karaciğer yetmezliğinden ölüm ile sonuçlanmaktadır. Diyet tedavisi, özellikle son yıllarda NTBC (2-nitro-4-triflorometilbenzil-1,3-sikloheksanedion) tedavisi, klinik gidişi dramatik bir şekilde değiştirmiştir. Ardışık KS'de tirozin ve süksinilaseton bakılmaktadır. Yenidoğanın geçici tirozinemisinde hafif-orta yükseklikte tirozin artışı olup, Tip I'de daha yüksek artışlar veya süksinilaseton artışı görülmektedir.

HIV sıklıkla doğumda asemptomatiktir, anti-retrovirallerin erken başlanması enfekte çocuk sayısını azalttığı, enfekte olanlarda ise morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. <sup>36</sup> Toksoplazmoziste bazı bebekler doğumda semptomatik iken çoğu semptom vermez. Bunların bir kısmı asemptomatik kalırken, bir kısmında yaşlarda ileri semptomlar başlar. Pre-semptomatik çocukların tedavisinin morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. CMV ise henüz toplum sağlığı tarama kriterlerini karşılayamamaktadır. <sup>37</sup> Çoğu asemptomatik kalmaktadır, konjenital enfeksiyonun henüz kanıtlanmış tedavisi yoktur, gansiklovir tedavisinin kemik iliği ve gonadal toksisitesi vardır.

Enzim replasman tedavileri ve kök hücre nakli gibi tedavilerin gelişmesine paralel olarak lizozomal depo hastalıklarının (Krabbe, Pompe, Fabry, Niemann-Pick) taranması gündeme gelmiştir. <sup>38</sup>

Ağır kombine immün yetmezlik, Duchenne müsküler distrofi, frajil X sendromu, Tip I diyabet taranması düşünülen diğer hastalıklar arasındadır. Bunlar içinde belki en önemlisi ağır immün yetmezlik olup, özellikle doğumdan sonraki ilk birkaç ayda kök hücre nakli ile iyi sonuçlar alınmaktadır. <sup>39</sup> Prevalansı 1:66 000'dir, yaşamın ilk yılında ölümcül seyredir. PCR ile TREC hücreleri ölçülerek taraması mümkün ve test başı maliyet 6 dolar dolayındadır. "Flow" sitometri ile kesin tanısı mümkündür. Duchenne musküler distrofisinde hastalığın ilerlemesini durduracak veya hafifletecek bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Frajil X sendromu, tam mutasyonlu erkeklerde entelektüel bozukluk, davranış problemleri, otizm, dikkat dağınıklığı gibi sorunlara yol açmakta ve bu hastalar erken tedaviden yarar görmektedir. Ülkemizde mental retardasyonlu erkeklerde yapılan bir çalışmada insidans %3 olarak bulunmuştur.

Histidinemi, hidroksiprolinemi ve nöroblastom taraması durdurulan hastalıklardır.

### Ulusal Neonatal Tarama Programı

Ülkemizde alınan topuk kanları il sağlık müdürlüğü AÇSAP şubelerinde toplanmakta, haftanın 6 günü çalışan Ankara ve İstanbul Hıfzı Sıhha Merkezi bünyesinde kurulan tarama merkezlerine gönderilmektedir. TSH ELISA yöntemi, fenilalanin analizi florometrik yöntem, biyotidinaz eksikliği ise kolorimetrik yöntem ile çalışılmaktadır. TSH için sınır değeri 15 mIU/L olarak belirlenmiş olup, üzerindeki değerler floresan polarizasyon yöntemi ile doğrulanmakta, 15 mIU/L altında ise negatif olarak değerlendirilmekte, 15-50 mIU/L arasındaki değerler "borderline" vaka olarak kabul edilip tekrar kan istenmekte, 50 mIU/L üzerindeki değerler ise şüpheli pozitif vaka kabul edilerek endokrinoloji veya pediatri uzmanlarına yönlendirilmektedir. Fenilalanin için pozitif (>2 mg/dL) olgudan tekrar kan istenmekte, yine pozitif çıkarsa ardışık KS ile doğrulanmakta ve pediatrik metabolizma uzmanlarına yönlendirilmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen son üç yıllık tarama verileri Tablo 5'te görülmektedir.

İstanbul ilinde yapılan bir genişletilmiş yenidoğan taramasında 78 850 bebek taranmış ve genel sıklık 1:839 olarak bulunmuştur (Tablo 6). <sup>40</sup> Ülke-

mizde 6050 yüksek riskli bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, 225 (%3,8) bebekte herediter metabolik hastalık saptanmıştır.<sup>41</sup> FKÜ, MSUD, metilmalonik asidemi, üre siklus bozuklukları ve galaktozemi en sık görülen bozukluklardır. Kısıtlı sayıda da olsa yapılan bu çalışmaların sonucunda, akraba evliliklerinin sık olduğunu da göz önünde bulundurarak genişletilmiş yenidoğan taramasının ülkemizde en kısa sürede uygulamaya konması gerekmektedir.<sup>42</sup>

### Taramalarla İlgili Sorunlar, Endişeler

Yenidoğan taramalarında önemli bir etik sorun tüm taramaların isteğe bağlı mı, yoksa zorunlu mu olacaktır.<sup>43,44</sup> Taramalar genelde zorunlu olmakla beraber bazen dini bazen de başka nedenlerle kimi ülkelerde isteğe bağlı olabilmektedir. Bu durum yeni hastalıkların taramaya eklenmesinde de önemlidir.

Diğer sorun, gelecekte daha ön plana çıkacak olan DNA testidir. Genetik test, ailede genetik bilginin farklı amaçlarla kullanılabileceğine dair endişe yaratmaktadır. Bu yüzden genetik test yapılırken onam almak gereklidir. Genetik test ya-

**TABLO 5:** Ülkemizde son üç yıla ait tarama verileri.\*

	2007	2008	2009
Doğan bebek sayısı		1.317.988	1.306.966
Taranan bebek sayısı		1.253.688	1.245.724
Tarama oranı		%95,1	%95,3
Konjenital hipotiroidi	706	1.395	2.014
İnsidans		1:898	1:618
Fenilketonüri	246	206	187
İnsidans		1:6085	1:6661
Hiperfenilalaninemi			296
İnsidans			1:4208
Biyotidinaz eksikliği		5	189
İnsidans			1:6591

\*Veriler Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Şube Başkanlığından alınmıştır.

pılması sonuçta ebeveynlerde taşıyıcılığı gündeme getireceğinden, ilerisi için genetik danışmanlık gerekmektedir, bu da mali yükü artırmaktadır.

Taranan hastalık sayısının ve testlerin hızla artması birtakım endişeleri de beraberinde getirmiştir.<sup>45,46</sup> Bunlardan biri, bu hastalara iyi kalitede sağlık hizmeti ve tedavi giderleri ayarlanmadan geniş taramanın başlatılmasıdır. Diğerleri, özellikle yalancı pozitif sonuçlu hastaların gereksiz, maliyeti yüksek ve

**TABLO 6:** İstanbul ilinde genişletilmiş yenidoğan taraması (Sayı: 78 850).

	Bozukluk	Sıklık	Sayı
Aminoasit bozukluğu n= 61 Sıklık 1:1,276	Fenilketonüri	1:6,570	12
	BH4 eksikliği	1:78,850	1
	Kalıcı HFA	1:1,971	40
	Sitrülinemi	1:15,770	5
	Tirozinemi tip III	1:78,850	1
	MSUD	1:39,425	2
Organik asidemiler n= 9 Sıklık 1:8,761	3-metilcrotonil KoA karboksilaz eksikliği	1:26,283	3
	Propiyonik asidemi	1:78,850	1
	Metilmalonik asidemi	1:78,850	1
	Kobalamin metabolizması bozuklukları	1:39,425	2
	Glutarik asidemi Tip I	1:39,425	2
Yağ asidi oksidasyon bozuklukları n= 24 Sıklık 1:3,285	Karnitin alım bozukluğu	1:39,425	2
	Orta zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği	1:6,570	12
	Uzun zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği	1:39,425	1
	Kısa zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği	1:39,425	1
	Multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği	1:15,770	5
	Karnitin palmitoil transferaz eksikliği	1:78,850	1
	Trifonksiyonel protein eksikliği	1:39,425	2
Toplam n= 94		Sıklık 1:839	

bazen zararlı bir sürü testin içine sürüklenmesidir.<sup>47,48</sup> Bir diğer sorun ise asla hastalığı geçirmeyecek, ancak taramada biyokimyasal sorun saptanan durumlardır ki, böyle durumlarda çocuk, aile ve toplum sağlığı sistemi önemli bir yük altına girmektedir. Bazen taranan hastalığın kesin tanısal yöntemi olmamakta, bu da aileyi hastalığın gelişip gelişmeyeceği konusunda endişeye sokmaktadır. Taramaların, etkin iyileştirici tedavisi olan hastalıkların taranmasını içeren klasik yarar politikası giderek daha genişletilmekte, çocuk ve ailenin yararı dâhil edilerek taramanın esas hedeflerinden sapılmaktadır. Artık daha fazla bebek geç başlangıçlı hastalık, değişken klinik gösteren, bazen asemptomatik olan hastalık veya kanıtlanmış tedavisi olmayan hastalık tanısı almaktadır.<sup>49</sup> Bu yüzden tarama paneline karar verecek kişilerin bir hastalık için taramanın pozitif ve negatif etkilerini dikkatle dengelemeleri gerekmektedir. Şu soruyu sormak yerinde olacaktır: Yenidoğan tarama panellerine devamlı yeni test eklemede çizgiyi nereye çekeceğiz?

“Önce zarar verme”, birincil hedefimizdir. Zarar birçok şekilde karşımıza çıkabilir: Hasta olmayan bir bebeğe hastalık tanısı konulması (yalancı pozitiflik) veya hasta bebeğe sağlıklıdır, denmesi (yalancı negatiflik) gibi. İlk dönemlerde yalancı pozitif FKÜ olan bebeklerin annelerinde sonucun negatif olduğunu bilmelerine rağmen “FKÜ anksiyete sendromu” olarak adlandırılan persistan bir anksiyete gözlenmiştir.<sup>50</sup> Son 40 yılda ebeveynsel anksiyete ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Bir çalışmada, yenidoğan taramasında yalancı pozitiflik saptanan çocukların 2 kat daha fazla hastaneye yattıkları gözlenmiştir. Ebeveynsel anksiyetenin incinebilir çocuk

sendromunun bir bulgusu olduğu düşünülmektedir. Bu çocukların normal aktiviteleri kısıtlanmakta, daha fazla okul kayıp günleri olmakta, davranış bozuklukları ve anksiyete gözlenmekte, sağlık sistemini daha fazla kullanmaktadırlar. Bu zararlar bilinmeli ve yenidoğan taramasının yararları korunurken, anne-babayı yatıştırılmayı sağlayacak yöntemler geliştirilmelidir.

## NEREYE GİDİYORUZ?

Ardışık KS ile yenidoğan taramalarının artması zaten şu anki tarama sistemini stres altında tutmaktadır.<sup>51-53</sup> Şimdi DNA mikrodizin sistemi hızla gelişmekte, yüzlerce hastalığın taranmasına olanak sağlamaktadır. Ancak şunu akılda tutmak gerekir ki, iyi işleyen bir yenidoğan tarama sisteminde teknoloji her şey değildir, sadece programın bir parçasıdır. Kesin tanı yöntemleri, izlem servisleri, sağlık personeli ve halkın eğitimi programın diğer önemli parçalarını oluşturmaktadır. Yenidoğan taramalarının genişletilmesi konusunda maliyet, yarar ve bilimsel veriler göz önüne alınarak karar verilmelidir ve en önemlisi yararların zararlardan fazla olmasıdır.

Hastalıkların erken tanısı ile morbidite, mortalite ve sakatlıkların önlenmesini sağlayan yenidoğan taraması 20. yüzyıl toplum sağlığı hizmetinin önemli bir zaferidir. Taramalar artırılırken gelişebilecek sorunların da çözümü ile 21. yüzyılda da yenidoğan tarama programının başarısının devamlılığı sağlanacaktır. Her bebek dünyaya geldiğinde sağlıklı bir gelecek için en iyi koşulları ve olanakları hak eder ve yenidoğan taraması dünyaya gelen her bebeğin hakkıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fingerhut R, Olgemöller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: an update. *Anal Bioanal Chem* 2009;393(5):1481-97.
2. Levy PA. An overview of newborn screening. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(7):622-31.
3. Lloyd-Puryear MA, Tonniges T, van Dyck PC, Mann MY, Brin A, Johnson K, et al. American Academy of Pediatrics newborn screening task force recommendations: how far have we come? *Pediatrics* 2006;117(5):S194-211.
4. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 1954;43(1):64-77.
5. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32(3):338-43.
6. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6):1399-406.
7. Barbouth D. Expanded newborn screening: an update for pediatricians. *Pediatr Annals* 2009;38(8):431-8.
8. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inher Metab Dis* 2007;30(4):439-44.
9. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Paper* 34. 1<sup>st</sup> ed. Geneva, Switzerland: WHO; 1968. p.1-163.

10. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86(4):317-9.
11. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genetics in Medicine* 2000;2(4):267-9.
12. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
13. Ceglarek U, Leichtle A, Brügel M, Kortz L, Brauer R, Bresler K, et al. Challenges and developments in tandem mass spectrometry based clinical metabolomics. *Mol Cell Endocrinol* 2009;301(1-2):266-71.
14. Hardin J, Finnell RH, Wong D, Hogan ME, Horovitz J, Shu J, et al. Whole genome microarray analysis, from neonatal blood cards. *BMC Genet* 2009;22(1):10-38.
15. Green NS, Pass KA. Neonatal screening by DNA microarray: spots and chips. *Nat Rev Genet* 2005;6(2):147-51.
16. Ulgenalp A, Uzuner N, Ölmez D, Babayiğit A, Bora E, Giray Ö, et al. [Three novel mutations in Turkish children with cystic fibrosis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1754-8.
17. Balk KG. Recommended newborn screening policy change for the NICU infant. *Policy Polit Nurs Pract* 2007;8(3):210-9.
18. American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. HRSA commissioned report. 2005. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):S1-252.
19. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics; American Thyroid Association, The Public Health Committee; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;107(6):2290-303.
20. Kugelmann A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Amer J Perinatol* 2009;26(5):383-5.
21. Şimşek E, Ruhi HE, Kutlay NY, Güllal G, Dallar Y. [Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia: a case report and review of the literature]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009;52(4):203-12.
22. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5790-4.
23. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;23:376(9750):1417-27.
24. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43(2):97-101.
25. Gorzelany K, Dursun A, Coşkun T, Kalkanoğlu-Sivri SH, Gökçay GF, Demirkol M, et al. Molecular genetics of maple syrup urine disease in the Turkish population. *Turk J Pediatr* 2009;51(2):97-102.
26. Hubbard HB. Policy issues related to expanded newborn screening: a review of three genetic/metabolic disorders. *Policy Polit Nurs Pract* 2007;8(3):201-9.
27. Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2009;94(3):235-8.
28. Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87(10):1102-3.
29. Öztürk Y, Erdur B, Tokgöz Y. [Clinical features of the patients with classic galactosemia]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010;19(1):16-9.
30. Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. *Soc Sci Med* 2008;67(7):1056-64.
31. McKay K, Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis offers an advantage over symptomatic diagnosis for the long term benefit of patients: the motion for. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(4):290-4.
32. Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35(3):107-15.
33. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol* 2008;25(1):1-7.
34. Çürük MA, Zeren F, Genç A, Aygün SO, Kılınç Y, Aksoy K. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia and  $\beta$ -thalassaemia in southern Turkey. *Hemoglobin* 2008;32(6):525-30.
35. Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54(12):2036-41.
36. Schitteck H, Koopmans J, Ross LF. Pediatricians' attitudes about screening newborns for infectious diseases. *Matern Child Health* 2010;14(2):174-83.
37. Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2004;10(6):1068-73.
38. Marsden D, Levy H. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010;56(7):1071-9.
39. Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. *Pediatrics* 2010;126(2):e465-9.
40. Demirkol M, Çelik S, Gökçay G, Özer I, Baykal T, Karadağ H, et al. Expanded newborn screening experience in Istanbul. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(Suppl 1):3.
41. Özalp I, Coşkun T, Tokol S, Demircin G, Mönch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(5):732-8.
42. Tunçbilek E, Özgüç M. Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49(4):353-9.
43. Baily MA, Murray TH. Ethics, evidence, and cost in newborn screening. *The Hastings Center Report* 2008;38(3):23-31.
44. Ross LF. Ethical and policy issues in newborn screening: historical, current, and future developments. *NeoReviews* 2009;10(2):e71-81.
45. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Authoring Committee. Newborn screening expands: recommendations for pediatricians and medical homes-implications for the system. *Pediatrics* 2008;121(1):192-217.
46. Tarini BA. The current revolution in newborn screening. New technology, old controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(8):767-72.
47. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006;117(6):1915-21.
48. Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, Leslie ND, Chandrasekar R, Linard SM, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics* 2010;126(5):910-6.
49. Therrell BL, Buechner C, Lloyd-Puryear MA, van Dyck PC, Mann MY. What's new in newborn screening? *Pediatr Health* 2008;2(4):411-29.
50. Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. Adverse medical outcomes of early newborn screening programs for phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;122(1):192-7.
51. Hoffmann GF, Cornejo V, Pollitt RJ. Newborn screening-progress and challenges. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S199-200.
52. Alexander D, van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S350-4.
53. Hiraki S, Green NS. Newborn screening for treatable genetic conditions: past, present, and future. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(1):11-21.