T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

ERZURUM SALTUKLU EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE KAYITLI 2022 YILINDA DOĞAN YENİDOĞAN BEBEKLERDEN ALINAN TOPUK KANLARI VE SEVK SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Arş.Gör.Dr. Fatma Betül KELEŞ OZAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa BAYRAKTAR

ERZURUM 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Fatma Betül KELEŞ	**Sınav tarihi:** 04/04/2024
Anabilim Dalı : Aile Hekimliği	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR-22/03/2023	
Tezin Konusu ve Başlığı : "Erzurum Saltuklu Eğitim Aile Sağlığı Merkezinde 2022 Yılında Yenidoğan Bebeklerden Alınan Topuk Kanlarının ve Sevk Sonuçlarının İncelenmesi" **Belirlenme Tarihi** : 22/03/2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (X) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ III
ŞEKİLLER DİZİNİ IV
KISALTMALAR V
TEŞEKKÜR VII
ÖZET VIII
ABSTRACT X
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Koruyucu Hekimlik 3
2.1.1. Bireye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri 3
2.1.2. Çevreye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri 3
2.1.3. Koruma Yöntemleri 4
2.1.3.1. Primordial Koruma 4
2.1.3.2. Birincil Koruma 5
2.1.3.3. İkincil Koruma 5
2.1.3.4. Üçüncül Koruma 5
2.1.3.5. Dördüncül Koruma 5
2.2. İkincil Korumada Tarama Programları 5
2.2.1. Yenidoğan Tarama Programı 6
2.2.2. Yenidoğan Tarama Programı Tarihçesi 6
2.2.3. Yenidoğan Tarama Programına Alınan Hastalıkların Belirlenmesi 6
2.3. Topuk Kanı 7
2.3.1. Topuk Kanı Alım Zamanı 7
2.3.2. Topuk Kanı Özel Durumlar 8
2.3.3. Topuk Kanı Alma İşlem Basamakları 9
2.3.4. Topuk Kanı Sonuçlarının Takibi ve Yönetimi 10
2.4. Topuk Kanında Taranan Hastalıklar 11
2.4.1. Fenilketonüri 11
2.4.2. Konjenital Hipotiroidi 16
2.4.3. Biyotinidaz Eksikliği 21
2.4.4. Kistik Fibrozis 24
2.4.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi 27
2.4.6. Spinal Musküler Atrofi 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37

3.1. Araştırma Tasarımı 37
3.2. Etik Onay 37
3.3. Çalışma Evreni 37
3.4. Çalışma Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 37
3.5. Çalışma Formu 37
3.6. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 49
Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılığı 54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 55
KAYNAKLAR 57
EKLER 80
EK 1. ÇALIŞMA FORMU 80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bebeklerin Cinsiyet Dağılımları 39
Tablo 4.2. Bebeklerin Doğum Şekline Göre Dağılımı 39
Tablo 4.3. Bebeklerin Doğum Haftası Dağılımı 40
Tablo 4.4. Bebeklerin Doğum Kilolarının Dağılımı 40
Tablo 4.5. Bebeklerin Doğum Boylarının Dağılımı 41
Tablo 4.6. Bebeklerin Ortalama Baş Çevresi Dağılımı 41
Tablo 4.7. Anne Yaşlarının Dağılımı. 41
Tablo 4.8. Baba Yaşlarının Dağılımı. 42
Tablo 4.9. Anne Mesleklerinin Dağılımı 42
Tablo 4.10. Annelerin Eğitim Düzeyi Dağılımı. 42
Tablo 4.11. Bebeklerin Ailelerinde Topuk Kanında Taranan Hastalık Öyküsü 43
Tablo 4.12. Riskli Gebelik Varlığı. 43
Tablo 4.13. Akraba Evliliği Varlığı. 43
Tablo 4.14. Ebeveynlerin Akraba Dereceleri 44
Tablo 4.15. Bebek Ailenin Kaçıncı Bebeği 45
Tablo 4.16. ASM'de Alınan Topuk Kanı Sonuçları 45
Tablo 4.17. Tekrar Numune İstenen Şüpheli Topuk Kanı Hastalığı. 46
Tablo 4.18. Üçüncü Topuk Kanı Sonuçları 47
Tablo 4.19. Topuk Kanı Sonucu Normal Olan ve Olmayan Bebeklerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Fenilketonüri Akış Şeması 13
Şekil 2.2. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması 19
Şekil 2.3. Biyotinidaz Eksikliği Akış Şeması 23
Şekil 2.4. Kistik Fibrozis Akış Şeması 26
Şekil 2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Akış Şeması 30
Şekil 2.6. SMA Akış Şeması 34
Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı 39
Şekil.4.2. Doğum Şekli 40
Şekil.4.3. Risk Faktörleri 44
Şekil.4.4. ASM'de Alınan Topuk Kanı Sonuçları 46
Şekil.4.5. Tekrar Numune İstenen Şüpheli Topuk Kanı Hastalığı. 46

KISALTMALAR

11S:11-Deoksikortizol

17-OHP:17 Hidroksi Progesteron

21-OHD:21 Hidroksilaz Eksikliği

21S:21-Deoksikortizol

AA: Araşidonik Asit

AAV9: Adeno İlişkili Virus Serotip 9

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AS: Androstenedion

ASM: Aile Sağlığı Merkezi

ASO: Antisens Oligonükleotitler

BH4: Tetrahidrobiopterin

BTD: Biyotinidaz

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CRH: Kortikotropin Salgılayan Hormonun

DELFIA: Lantanit floroimmünoanalizi

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHH: Deksaheksonaik asit

DUOXA:İkili Oksidaz Olgunlaşma Faktörü

EMA: The European Medicines Agency

F:Kortizol

FDA: Food and Drug Administration

FKU: Fenilketonüri

HSD3B2:3β-hidroksisteroid dehidrojenaz

IRT:İmmun Reaktif Tripsinojen

İSM:İl Sağlık Müdürlüğü

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KF: Kistik Fibrozis

LNAA:Büyük Nötr Amino Asit

NMK:Nöromüsküler Kavşak

PAH: Fenilalanin Hidroksilaz

PAL: Fenilalanin Amonyak-Liyaz

PAX-8: Paired-box gene 8

PEG: Polietilen glikol

PEG-PAL:Fenilalanin Amonyak-Liyaz'ın polietilen glikol ile konjugasyonu

POR: Sitokrom P450 oksidoredüktaz

SMA: Spinal Muskuler Atrofi

SMN: Survival Motor Nöron

sT4: Serbest Tetraiyodotironin

Tg: Tiroglobulin

THOX: Tiroid Oksidaz Olgunlaşma Faktörü

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSM: Toplum Sağlığı Merkezi

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1

TTF-2: Tiroid Transkripsiyon Faktörü 2

TÜİK:Türkiye İstatistik Kurumu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi hazırlama süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, tez danışmanım saygıdeğer hocam, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR'a

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR'a, değerli hocalarım Doç. Dr. Kenan TAŞTAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN'a, ve Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL'a

Tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca emeği geçen öğretmenlerime,

Tanıştığım günden bu yana ve uzmanlık tez sürecim boyunca desteğini ve yardımını en üst düzeyde hissettiğim sevgili eşim Ramazan OZAN'a ve kıymetli arkadaşım Ebru KAZANDIRMAK OFLAZ'a,

Tıp eğitimi boyunca birlikte olduğum diğer değerli arkadaşlarım Duygu Merve CANITEZ DÜZGÜN ve Güler Gizem DOĞAN'a,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde özveri ve sabırla ile en büyük payı olan sevgili annem ve babama ve varlığıyla her zaman mutlu eden kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Fatma Betül KELEŞ OZAN

Erzurum/2024

ÖZET

ERZURUM SALTUKLU EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNDE 2022 YILINDA YENİDOĞAN BEBEKLERDEN ALINAN TOPUK KANLARININ VE SEVK SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Amaç: Ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında yenidoğan bebeklerin topuk kanları alınmakta ve altı farklı hastalık taranmaktadır. Bu çalışmamızda bir yıllık süreçte yenidoğan bebeklerden alınmış topuk kanı tarama ve sevk sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışmadır. Aile Hekimliği Anabilim Dalına bağlı Saltuklu Eğitim Aile Sağlığı Merkezinde üç aile hekimliği biriminde 2022 yılında doğmuş ve tarafımızdan topuk kanı alınmış yenidoğanların topuk kanı sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Dosya arşiv taramasında annenin sosyodemografik özellikleri ile yenidoğanın doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, baş çevresi, boyu, topuk kanı sayısı ve sonuçları ile sevk durumları taranıp kaydedilmiştir. Normal çıkmayıp sevk edilen bebeklerin sevk sonuçları dosya arşivlerinden bulunup eklenmiştir. Elde edilen verilerin analizinde SPSS 27 programı kullanılmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile numerik veriler ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. $P<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 196 bebeğin %54,1'i (n=106) erkek, %45,9'u (n=90) kız, %53,1'i (n=104) sezaryen doğum iken, %42,3'ü (n=83) normal doğum idi. Riskli gebelik durumu bebeklerin %23,5'inde (n=46), akraba evliliği bebeklerin %8,7'sinde (n=17), topuk kanında taranan hastalıkların aile öyküsü %0,5'inde (n=1) mevcuttu. Alınan topuk kanı sonuçlarının %87,8'i (n=172) normal olarak gelmiş, %10,7'sinin (n=21) sonucunun normal olmadığı, üç sonucun ise uygunsuz numune olarak tekrarı istenmiştir. Normal olmayan sonuçların hastalık dağılımı, %5,6'sında (n=11) konjenital hipotiroidi, %3,6'sında (n=7) fenilketonüri, %1,5'inde (n=3) kistik fibrozis idi. Mükerrer alınan topuk kanı sonuçlarında ise %19,1'i (n=4) anormal idi. Sevk edilen bu anormal sonuçlu dört bebeğin ileri incelemesinde, üç bebeğin sonucu normal olarak gelmiş, sadece bir bebekte sevk sonucu patolojik olarak konjenital hipotiroidi saptanmıştır. Alınan topuk kanı

sonuçlarına göre normal- normal olmayan olmak üzere oluşturulan iki grubun bebeğin ve ailesinin demografik özelliklerine göre karşılaştırmalarında ise sadece aile öyküsü olanlarda topuk kanı sonucu anlamlı bulunmuş (p=0,021), diğer tüm özellikler ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Bir aile sağlığı merkezinde 196 yenidoğandan alınmış topuk kanları ve sevk sonuçları üzerine yapmış olduğumuz bu çalışmada, bir yenidoğanın konjenital hipotiroidi tanısı aldığı saptanmıştır. Topuk kanında taranan hastalıkların erken tanı ve tedavisinin önemli olduğu, birinci basamak hekimlerinin tarama ve bilgilendirmedeki misyonu aşikardır. Çalışmamızda anlamlı bulgu bir olarak aile öyküsü ile topuk kanı sonucu arasındaki ilişkinin saptanması, bireylere genetik danışmanlık konusunda bilgilendirme yapılması ve akraba evliliği ile genetik kalıtılan hastalıklar arasındaki ilişki konusunda topluma eğitimler düzenlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Aile hekimliği, aile öyküsü, erken tanı, ikincil koruma, topuk kanı taraması

ABSTRACT

EXAMINATION OF HEEL BLOOD SAMPLES TAKEN FROM NEWBORN BABIES AND REFERRAL RESULTS IN 2022 IN ERZURUM SALTUKLU EDUCATION FAMILY HEALTH CENTER

Objective: Within the scope of the national newborn screening program, heel prick blood of newborn babies is collected, and six different diseases are screened. In this study, we aimed to investigate the screening and referral results of heel prick blood collected from newborn babies in a one-year period.

Method: Our study is a descriptive study. The heel blood results of newborns born in 2022 and whose heel blood was taken by us in three family medicine units in Saltuklu education family health center affiliated to the Department of Family Medicine were retrospectively scanned. The sociodemographic characteristics of the mother and the newborn's birth week, mode of delivery, birth weight, head circumference, height, heel prick number and results, and referral status were scanned and recorded. The referral results of the babies who were not normal and referred were found from the file archives and added. SPSS 27 program was used to analyze the data obtained. Categorical data were presented as frequency and percentage and numerical data as mean and standard deviation. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of the 196 infants included in the study, 54.1% (n=106) were male, 45.9% (n=90) were female, 53.1% (n=104) were cesarean section births, and 42.3% (n=83) were normal births. Risky pregnancy status was present in 23.5% (n=46), consanguineous marriage was present in 8.7% (n=17), and family history of diseases screened in heel prick blood was present in 0.5% (n=1). Of the heel prick results, 87.8% (n=172) were normal, 10.7% (n=21) were abnormal, and three results were requested to be repeated as inappropriate samples. The disease distribution of abnormal results was congenital hypothyroidism in 5.6% (n=11), phenylketonuria in 3.6% (n=7), and cystic fibrosis in 1.5% (n=3). In duplicate heel prick tests, 19.1% (n=4) were abnormal. In the further examination of these four babies with abnormal results, three babies had normal results and only one baby was pathologically diagnosed with congenital hypothyroidism. In the comparison of the two groups

formed as normal and abnormal according to the heel prick results according to the demographic characteristics of the infant and the family, the heel prick result was found to be significant only in those with a family history ($p=0.021$), but no significant difference was found with all other characteristics ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, which we conducted on heel prick bloods collected from 196 newborns and referral results in a family health center, it was found that one newborn was diagnosed with congenital hypothyroidism. It is obvious that early diagnosis and treatment of diseases screened in heel prick blood is important and the mission of primary care physicians in screening and informing is obvious. One of the significant findings in our study was the relationship between family history and heel prick results, which suggests that individuals should be informed about genetic counseling and the society should be educated about the relationship between consanguineous marriage and genetically inherited diseases.

Keywords: Early diagnosis, heel prick screening, family history, family medicine, secondary prevention

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan taramaları, uzun vadeli, ilerleyici sorunlara ve hatta ölümcül sonuçlara neden olabilecek doğuştan metabolik ve endokrin bozuklukların erken teşhisidir. Sık görülen hastalıkların erken tespiti, tedavisi ve önlenmesi amacıyla, ülkemizde altı farklı hastalık yenidoğan topuk kanı taraması ile rutin olarak taranmaktadır (1).

Kalıtsal bir metabolik hastalık olan fenilketonüri (FKU), ülkemizde 25 Aralık 2006'dan beri ulusal tarama programı kapsamında taranmaktadır. Bu hastalıkta, fenilalanin adı verilen bir protein bileşeni metabolize edilemez, kanda birikir ve geri dönüşü olmayan beyin hasarına neden olur. Erken teşhis ile tedavi başlanmazsa, kaçınılmaz olan ciddi mental gerilikle sonuçlanır. Hastalığın erken teşhisi ve uygun diyet tedavisi ile zekâ geriliği önlenebilmektedir. Ülkemiz, FKU hastalığının en yaygın görüldüğü ülkelerden biridir (1/4500). Bu durumun bir nedeni, akraba evliliklerinin yaygınlığıdır. Her dört evlilikten biri akraba arasında gerçekleşir ve genellikle birinci dereceden akrabalar arasında olur. Tahmini olarak her yıl ülkemizde 300 çocuğun FKU'lu olarak doğmakta, her 100 kişiden 4'ü FKU taşıyıcısıdır (2).

Konjenital hipotiroidi, fenilketonüri ile birlikte ülkemizde 25 Aralık 2006'dan beri ulusal tarama programı kapsamında taranmaktadır. Ülkemizde 1/3000 oranında görülen konjenital hipotiroidi, engellenebilir diğer bir mental gerilik nedenlerinden biridir. Nörogelişimsel sonuçlar, tanı ve tedavi yaşına ters orantılıdır. Yenidoğan tarama programları ile tespit edilen ve doğumdan sonra hemen levotiroksin tedavisine başlanan bebeklerin nörogelişimsel sonuçları normal veya neredeyse normaldir. Çocuklar ve yetişkinler göre daha yüksek olan başlangıç levotiroksin dozu ve ayarlaması ile tiroid hormonları kısa sürede normalleşebilmektedir (3).

Otozomal resesif nörokutanöz bir hastalık olan biyotinidaz eksikliği, Ekim 2008'den beri ülkemizde ulusal tarama programı kapsamında taranmaktadır. Biyotinidaz, biyotin vitamini oluşumunda görev alan bir enzimdir. Biyotinidaz eksikliğine bağlı semptomlar, farmakolojik dozlarda biyotin uygulanarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir veya önlenebilir. Tedavi edilmezse kas zayıflığı, işitme kaybı,

saç dökülmesi, cilt döküntüsü, konvülsiyonlar ve gelişme geriliği gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Biyotinidaz eksikliği, tedavi edilmediği takdirde ciddi sakatlıklara neden olabilen kalıtsal bir metabolik bozukluğun örneklerinden biridir (4).

Kistik fibrozis (KF), ülkemizde Ocak 2015'ten itibaren yenidoğan tarama programının bir parçasıdır. Türkiye'de insidansı 1/3000 olarak belirtilmektedir. Topuk kanından alınan örneklerde immun reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılır; belirlenen eşik değerin üzerinde IRT değerleri olan bebekler ikinci kez test edilmek üzere çağrılır. İki test de belirlenen eşik değerin üzerinde olan bebeklerden ter testi pozitif olan veya ter testi sonucu ara değerde olan bebekler, ileri merkezlere sevke edilerek gerekli takip ve tedavileri uygulanır (5).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), ülkemizde 2022'den beri ulusal tarama programı kapsamında taranmaktadır. Konjenital adrenal hiperplaziler, adrenal steroid sentezini bozan otozomal resesif bir hastalık grubunu içerir. En yaygın şekli, 21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanır. Prevalansı 1/5000-20.000 arasında değişir ve akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülür. Her adrenal steroidogenesis bozukluğu, özel mutasyonların sonucu olan klinik bir yelpazeyi temsil eder. Tedavi hedefleri, etkilenen çocuklarda normal büyüme hızı ve "zamanında" ergenlik sağlamayı içerir. Etkilenen bebeklerde hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi, boy kısalığı ve zekâ geriliği gibi belirtiler görülebilir (6).

Spinal muskuler atrofi (SMA), ülkemizde 2022'den beri ulusal tarama programı kapsamında taranmaktadır. Kalıtsal bir nöromüsküler hastalıktır. Hastalık, kaslarda ilerleyici güçsüzlük ve kayıpla karakterizedir. SMA'nın dört tipi vardır ve en yaygın SMA Tip I en ciddi ve ölümcül formudur, yaklaşık olarak vakaların %60-70'ini oluşturur ve hastalar genellikle iki yaşından önce kaybedilirler. Diğer formlar daha geç başlar ve daha hafif semptomlarla seyreder. Hastalığın erken tanınması, yeni tedavi seçenekleri ile hastalığın kontrol altına alınmasını ve hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlar (7).

Bu çalışmamızın amacı, bir aile sağlığı merkezinde bir yıllık süreçte yenidoğanlardan alınan topuk kanı sonuçları taranarak, sevk oranları ve sonuçları ile ulusal tarama programı kapsamında taranan bu altı hastalığın görülme sıklığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koruyucu Hekimlik

Birinci basamakta verilen sağlık hizmetleri içerisinde en önemli yeri kapsayan bireyin sahip olduğu sağlığın korunması, bulgu vermeden oluşabilecek sağlık probleminin engellenmesi ve var olan hastalık halinin erken tedavi ile ilerlemesini durdurmayı hedefleyen koruyucu sağlık hizmetleridir. Birinci basamakta büyük önem arz eden koruyucu sağlık hizmetleri bireye yönelik ve çevreye yönelik olmak üzere iki başlık altında toplanır (8,9).

2.1.1. Bireye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Direkt olarak bireyi baz alan hastalık için risk faktörü olan etkenleri hastalık oluşturmadan önleyen, mevcut hastalık varlığında daha semptomlar oluşmadan veya oluşmuş kliniğin daha fazla ilerlemesini durdurmak amacı ile erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditeyi en aza indirmeyi amaçlayan hizmetlerin tamamıdır. Bu hizmet içerisinde uygulananlara örnek verecek olursak;

- Taramalar ile sağlanan erken tanı ve mevcut hastalığa uygun tedavinin en kısa sürede başlanması,
- Aşı ile bağışıklama hizmetleri,
- Kemoprofilaksi,
- Sağlıklı beslenme programları ve egzersiz,
- Sağlıklı aile planlanmasının yapılması,
- Bunlara yönelik kişilere eğitim programlarının düzenlenmesi gibi.

Yukarıda verdiğimiz örnekler sonucunda hastalık oluşmadan bireyi korumanın hastalık oluştuktan sonra tedavi etmekten daha önemli, kolay ve etkili olduğunu görüyoruz (8).

2.1.2. Çevreye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Toplum sağlığının tamamını etkileyen hastalık oluşumu için risk oluşturan çevresel faktörlerin ortadan kaldırılmasını veya en aza indirmeyi amaçlayan sağlık

hizmetleridir. Çevreye yönelik olması sebebiyle Halk Sağlığı ile koordineli çalışılmaktadır. Çevreye yönelik hizmetlere örnek verecek olursak;

- Kişi başına yeterli ve temiz su sağlanması,
- Güvenli barınma sağlığının sağlanması,
- Atıkların zararsız olarak yok edilmesi,
- Besinlerin hijyenin sağlanması,
- Hava kirliliğinin en aza indirmeyi amaçlamak,
- Radyasyon ve gürültü kirliliğini önleyici uygulamalarda bulunma,
- Vektörlerle mücadele gibi uygulamalar mevcuttur.

Yukarıda verilen örneklere bakacak olursak burada amacın hastalık oluşumuna risk olacak çevresel faktörlerin ortadan kaldırarak veya en aza indirerek toplum sağlığını korumayı hedeflediğini ve bu sayede toplumun sağlıklı ve daha uzun ömürlü olduklarını biliyoruz (8).

2.1.3. Koruma Yöntemleri

Koruma yöntemleri 1940'ların sonlarında Leavell ve Clark tarafından birincil, ikincil ve üçüncül olarak kategorize edilmiştir (10). Hastalıklara neden olacak risk etmenlerine yönelik koruyucu faaliyetlerin başlaması üzerine geniş kitleleri hedef alan primordial koruma kavramı ortaya çıkmıştır. İlerleyen zamanlarda ortaya çıkan gereksinimler nedeniyle dördüncül koruma yöntemi de eklenerek beş başlık halinde toplanmıştır (8,9,11).

2.1.3.1. Primordial Koruma

Primordial korumanın ortaya çıkmasında Strasser tarafından 1978'de kardiyovasküler hastalıklara sebep olan risk faktörlerini engellemeye yönelik faaliyetleri rol oynamıştır. Primordial korumada asıl amaç hastalığa neden olabilecek faktörleri yok etmek veya en aza indirerek toplumsal bir koruma sağlamaktır (12).

2.1.3.2. Birincil Koruma

Birincil korumada ise hastalık oluşmadan önce yapılan tüm uygulamaları kapsar. Birinci basamakta buna verilebilecek en iyi örnek aşılama programı ile oluşturulan bağışıklamadır. Birincil korumada faaliyetler daha çok bireye yöneliktir. Halk Sağlığıyla birlikte çevre ve iş sağlığına yönelik koruyucu uygulamalarda mevcuttur (12).

2.1.3.3. İkincil Koruma

İkincil koruma, bireyin mevcut hastalığının daha klinik olarak bulgu vermeden erken tanı ve tedavi ile hastalığın mortalitesini ve morbiditesini en aza indirmeyi amaçlar. Bu amaçta birinci basamakta kanser taramaları ve neonatal tarama programı büyük önem arz eder. Bu sayede kişinin mevcut sağlığının devamı sağlanmış olup hem iş gücü kaybı önlenir hem de daha maliyetli tedavi yöntemlerine gerek kalmaz (12).

2.1.3.4. Üçüncül Koruma

Üçüncül koruma ise hasta bireylere yönelik faaliyetler içerir. Bu koruma hizmetinde mevcut hastalığın kliniğinin ilerlemesini olabildiğince durdurmak ve semptomlara yönelik hastanın yaşam konforu artıracak rehabilitasyon hizmetlerinin uygulamanı amaçlanmaktadır (12).

2.1.3.5. Dördüncül Koruma

Dördüncül koruma, tüm bu faaliyetlerin amaç dışı kullanımına bağlı ortaya çıkmıştır. Giderek artış gösteren tanı ve tedavi yöntemlerinin fazlalığı gereksiz kullanımı da beraberinde getirmiştir. Tıp etiğinin en önemli ilkelerinde olan önce zarar verme prensibini temel alan hastayı gereksiz girişimsel işlemler, testler ve tedavi uygulamalarından korumayı amaçlayan hizmetlerdir (10,13,14).

2.2. İkincil Korumada Tarama Programları

İkincil korumada erken tanı için en önemli uygulama toplumda sık rastlanan, tedavi edilebilir, oluşabilecek sekelleri en aza indiren ve maliyeti oluşmuş kliniği tedavi etmekten daha uygun olan tarama programlarıdır. Birinci basamakta buna en iyi iki örnek, kanser taramaları ve yenidoğan tarama programıdır (10).

2.2.1. Yenidoğan Tarama Programı

Birinci basamakta sunulan koruyucu sağlık hizmetleri büyük önem taşımaktadır. Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında yer alan Yenidoğan Tarama Programının amacı, Ülkemizde giderek sıklığı artan hastalıkların semptomatik duruma gelmeden erken tanı ve tedavi ile oluşabilecek mortalite ve morbitenin önüne geçilmesidir. Yenidoğan Tarama Programı içerisinde metabolik hastalıkların ve endokrin bozuklukların topuk kanıyla taranması yer almaktadır (15).

2.2.2. Yenidoğan Tarama Programı Tarihçesi

Yenidoğan Tarama Programı 1960 yılların başında Amerika Birleşik Devletleri tarafından başlatılmıştır.1963 yılında Guthrie ve Susi isimli araştırmacılar bakteriyel inhibisyon yöntemiyle fenilalanin saptayarak yenidoğanlarda fenilketonüri tanısı için ilk yenidoğan tarama testini başlatmışlardır. Türkiye'de Fenilketonüri Tarama Programı 1986 yılında yedi ilde başlatılıp 1993 yılında tüm ülke genelinde yaygınlaştırılmıştır (7)

Fenilketonüri Tarama Programın içerisine konjenital hipotiroidi eklenerek program Neonatal Tarama Programı olarak değiştirilmiştir (15). Sağlık Bakanlığı tarafından 25.12.2006 tarihi itibari ile ülke genelinde Ulusal Neonatal Tarama Programı başlatılmıştır. Tarama paneline 2008 yılı Ekim ayında Biyotinidaz Eksikliği, 2015 yılı Ocak ayında Kistik Fibrozis eklenerek panel genişletilmiştir. Konjenital Adrenal Hiperplazi 2017 yılında dört ilde pilot olarak başlatılıp daha sonra 41 ilde uygulandıktan sonra 2022 yılında 81 ile yaygınlaştırılarak panele eklenmiştir. Ulusal Tarama Programına 09.05.2022 tarihi itibariyle Spinal Müsküler Atrofi eklenerek panel dahada genişletilmiş olup yılda 4500 çocuğa ulaşarak var olan hastalıkların sonuçlarından korunmak hedeflenmiştir (7).

2.2.3. Yenidoğan Tarama Programına Alınan Hastalıkların Belirlenmesi

İdeal bir tarama testinin özellikleri; özgünlük ve duyarlılığının yüksek olması aynı zamanda pahalı olmayıp uygulanabilirliğinin hem hasta hem de uygulayıcı tarafından kolay olmasıdır. Bunlar ön planda düşünülerek Dünya Sağlık Örgütü tarafından Ulusal Tarama Programına alınacak hastalıklar belirlenmesi için Wilson-Junger kriterlerini belirlemiştir. Bu kriterler (16):

1. Taranan hastalık önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.

2. Hastalığı saptananlar için kabul edilen bir tedavi yöntemi olmalıdır.

3. Hastalığın teşhis ve tedavi yöntemleri ulaşılabilir olmalıdır.

4. Hastalığın fark edilen latent bir dönemi ve semptomatik olduğu erken bir evresi olmalıdır.

5. Saptanabilmesi için uygun bir test veya muayene metodu olmalıdır.

6. Tanı testi uygulanacak popülasyon tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

7. Latent hastalıktan belirgin hastalığa kadar doğal seyri yeterince anlaşılmış olmalıdır.

8. Kime hastalık tanısı ile tedavisi verileceği konusunda bir uzlaşı olmalıdır.

9. Testin maliyet yarar oranı dengeli olmalıdır.

10. Vakaların saptanması sürekli bir süreç olmalıdır.

Bu kriterler düşünülerek uygun doğumsal metabolik ve endokrin hastalıkların topuk kanıyla taranması Yenidoğan Tarama Programında hedeflenmiştir.

2.3. Topuk Kanı

2.3.1. Topuk Kanı Alım Zamanı

Yenidoğan tarama programının amacı tanıyı en kısa sürede koyarak erken tedaviye başlamaktır (17). Fakat her hastalığın kendine özgü tarama testinde bulgu verdiği zaman dilimi farklıdır. Örnek verecek olursak; TSH düzeylerini değiştiren ve dinamik T4'e neden olan fizyolojik neonatal TSH dalgalanması sebebiyle yanlış pozitif yüksek TSH'yi en aza indirmek için 24 saatten sonra topuktan kan alınması gerekmektedir (18). Yine örnek verecek olursak; Fenilketonüri araştırılması nedeniyle yapılan tarama testinin doğru sonuç verebilmesi için yenidoğanın yeterli beslenmiş olup patolojik metabolitinin birikmesi gerekmektedir (19). Bu sebeplerden dolayı en uygun topuk kanı alma zamanı doğumdan sonra 3-7 günler olarak belirlenmiştir (20). Buna ek olarak bazı istisna durumlarda mevcuttur. Prematürlerde, 1500 gr altında

doğan bebeklerde, total parenteral nutrisyonla beslenenlerde, intravenöz mayi alan bebeklerde ve kan değişi yapılmış olanlarda test 7. gün tekrarlanmalıdır (19).

2.3.2. Topuk Kanı Özel Durumlar

Diğer uygulanan hizmetlerde olduğu gibi metabolik hastalıkların tarandığı topuk kanında özel durumlar mevcuttur (7).

1. Yenidoğanda yüksek iyot içerikli solüsyonların kullanması TSH yüksekliğine neden olarak konjenital hipotiroidi testinin yanlış sonuçlanmasına neden olur. Bu yüzden yüzey alanın küçük olan bebeklerin özellikle göbek bağı düşmesi sonrası iyot içerikli solüsyolarla bakımı yapılmamasına hatta annede dahil çok yüksek oranlarda kullanılmamasına özen gösterilmelidir.
2. Bebeğin topuğundan kan alınamayacak durum varlığında venöz kan örneği alınıp numune kağıdına venöz olduğu belirtilip tutanak tutularak laboratuvara gönderilmelidir.
3. Altı ayını doldurmuş fakat hala kan örneği alınmamış bebeklerde fenilketonüri, Biyotinidaz eksikliği ve SMA taraması için numune gönderimi başvuru anında yapılmalıdır. Fakat 1 aydan sonra konjenital hipotiroidi için T4-TSH bakılması ve sonucunun sisteme girilmesi gerekir. Kistik fibrozis için ise 3 aydan sonra bebek ter testine yönlendirilmelidir.
4. Yenidoğanın mekonyum ileus varlığı kistik fibrozis hastalığının sonucu etkilediğinden, ileus tespit edilmiş bebeklerin durumunun numune kağıdına belirtilmesi gerekir. Mekonyum ileus varlığı halinde topuk kanı sonucu ne olursa olsun kistik fibrozis açısından incelenmek üzere ileri merkeze sevk edilmelidir.
5. Kan değişimi yapıldıktan sonra veya yapılmadan önce, 48-72 saat yenidoğanın beslenmesi sonra numune alınmalı ve bilgi formunda belirtilmelidir.
6. Konjenital adrenal hiperplazi prematür bebeklerde annenin gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre değerlendirildiği için numune kağıdında bulunan forma eksiksiz olarak doldurulmalıdır.
7. Konjenital adrenal hiperplazi testini; respiratuar distres sendromu, sepsis, hiperbilirubinemi, mekonyum aspirasyonu, karaciğer ve böbrek hastalığı, doğumda asfiksi varlığı ve özellikle steroid içerikli ilaçlar başta olmak üzere ilaç kullanımı gibi etkileyen durumlara dikkat edilmeli sorgulanıp bildirilmelidir.

2.3.3. Topuk Kanı Alma İşlem Basamakları

Topuk kanı alınması işlemi belirli standartlar uygulanarak yapılır. Bu standartlar (1,7).

1. Topuk kanı beşli daire içeren standart kan örneği kağıdına alınmalıdır.
2. Kan alınması için topuğun plantar yüzeyin medial veya lateral kısımları kullanılır.
3. Topuğun ılık bir havluyla veya avuç içi ili ısıtılması kan akışını hızlandıracağı için örnek almayı kolaylaştırır.
4. Bebeğin bacağını kalp seviyesi altında tutmakta venöz kan akışını artırır.
5. İşlem sırasında maske ve eldiven kullanılmalıdır.
6. İşlem yapılacak bölge %70'lik isopropyl alkol ile temizlenmesi ve daha sonra steril bir gazlı bez ili kurutulmalıdır.
7. Tek kullanımlık lanset kullanılmalıdır ve ilk kan damlası silinmelidir.
8. Guthrie kağıdının tek yüzüne ve işaretli alanın tamamını kaplayacak şekilde kâğıdın her iki yüzünde de eşit büyüklükte kan lekesi izlenecek şekilde numune alınmalıdır.
9. İşlem sırasında kan alma kâğıdı bastırılmamalı ve topuk sağılmamalı veya aşırı sıkılmamalıdır.
10. Numune kağıdına dokunulmamalı ve diğer alanlara bulaştırılmamalıdır.
11. Numune kâğıdı birbirlerine ya da ıslak yüzeye temas ettirilmemelidir.
12. Kan alındıktan sonra düz bir zemin üzerinde oda sıcaklığında 2-3 saat bekletilmeli ve tam kurutulmalıdır.
13. Kan damlalarının doğrudan ısı ve ışık ile teması engellenmelidir.
14. İlk numune kağıtlarında; kan kuruduktan sonra üsten tutularak ayrılmalı, SMA için olan bölüm kilitli poşete konulmalıdır.

15. Örnek kuruduktan sonra nem olmayacak şekilde zarf içine konularak ilgili birime gönderilene kadar buzdolabında kutu içerişimde bekletilmelidir.

2.3.4. Topuk Kanı Sonuçlarının Takibi ve Yönetimi

Birinci basamakta nüfusa kayıtlı yenidoğanlar sorgulanıp numuneler alınmalıdır. Alınan numuneler günlük olarak Toplum Sağlığı Merkezi (TSM) veya İl Sağlık Müdürlüğü (İSM) teslim edilmelidir. Cuma alınan numune teslimi yapılamadıysa pazartesi muhakkak ulaştırılmalıdır. Toplanan numuneler en geç bir gün içerisinde neonatal tarama programı web sitesine kaydedilerek ülkemizde Ankara ve İstanbul'da bulunan laboratuvarlara çalışılmak üzere numunelerin gönderimi yapılmalıdır. Numuneler kabulden sonra 72 saat içinde sonuçlanmaktadır. Sonuçlar neonatal tarama programı web sitesinde yayınlanmaktadır (7).

Sonuçlarda anormallik olması halinde; Konjenital Hipotiroidi için "Serumda T4-TSH Ölçtürünüz", Fenilketonüri ve Biyotinidaz Eksikliği için "Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Kliniğine Sevk Ediniz", Kistik Fibrozis için "Ter Testi Merkezine Yönlendiriniz", Konjenital Adrenal Hiperplazi için "Çocuk Endokrinoloji Kliniğine Yönlendiriniz" ve Spinal Musküler Atrofi için ise "SMA İçin İlgili Kliniğe Sevk Ediniz" site uyarı veriyor. Ayrıca sonucu şüpheli çıkan yenidoğanlara İSM birinci basamakta çalışanları ile ulaşmaktadır. Sonucu normal olan bebeklere geri dönüş yapılmıyor (7).

Sonucu şüpheli gelmiş sevk edilmesi gereken bebeklerin ailelerine endişeye sokmayacak şekilde fakat önemini de tam olarak açıklayarak bilgi verip ilgili kliniğe en kısa sürede ulaşmaları sağlanmalıdır. Ailelere ulaşabilecek merkezler sunup en uygun olanını seçmeleri konusunda yardımcı olunmalıdır. Her hastalık için farklı renkte sevk kâğıdı mevcut olup uygun olan sevk kâğıdı ile birlikte Yenidoğan Tarama Programı Web sitesinde mevcut olan laboratuvar sonucunu çıktısı aile verilerek yönlendirilmelidir. Veri kayıtları doğru bir şekilde tutmak için aileye sevk kağıdının arkasında bulunan bilgileri ilgili klinikçe doldurulup tekrar birinci basamağa teslim edilmesi muhakkak söylenmelidir (7).

2.4. Topuk Kanında Taranan Hastalıklar

Ülkemizde yenidoğanların hayata daha sağlıklı olarak başlayıp ve mevcut olan iyilik halinin sürdürülebilmesi için Ulusal Neonatal Tarama Programı oluşturulmuştur. Bu tarama programı içerisinde doğuştan gelen metabolik hastalıkların topuk kanından numune alınarak araştırılması da yer almaktadır. Tarama programı içerisinde topuk kanından; fenilkentonüri, Biyotinidaz eksikliği, konjenital hipotiroidi, kistik fibrozis, konjenital adrenal hiperplazi ve spinal musküler atrofi olmak üzere altı tane hastalık taranmakta olup ilerleyen zamanlarda programa yenileri de eklenebilir (21).

2.4.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı oluşan ve otozomal resesif olarak kalıtım gösteren metabolik bir hastalıktır. Bu enzim karaciğerde tetrahidrobiopterini (BH4) kofaktör olarak kullanıp fenilalanini tirozine hidroksile eder (21,22). Bu enzim sistemindeki herhangi bir kusur esansiyel bir aminoasit olan fenilalanin ve metabolitlerinin kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında birikimine neden olur. Bu birikim eğer tedavi edilmezse mental ve motor problemler ön planda olmak üzere hiperfenilalanemi ile sonuçlanabilir (22,23).

2.4.1.1. Fenilketonüri Belirtileri ve Bulguları

Fenilketonürinin klinik seyri enzimatik eksikliğin derecesine ve buna bağlı kan fenilalanin düzeyiyle ilişkilidir (22). Enzim defektinin genotipine bağlı olarak, farklı klinik tablolara sahip fenilketonüri formları belirlenmiştir. Bu formlar tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerine ve diyetteki fenilalanin toleransına göre de sınıflandırılabilir (24).

Hastalığın doğal seyri, bebek beslenmeye başlayıp fenilalanin birikimi olmaya başlayınca nörolojik gelişimi etkilemeye başlar. Bu sürece kadar olan zaman diliminde sağlıklı bebeklerle aralarında fark yoktur. Fenilketonürili bebeklerde birikime bağlı ortalama 5-6. aylardan sonra nörolojik gelişme geriliği klinik olarak fark edilmeye başlar. Akranlarının nörolojik gelişimini takip edemez onlardan geri kalır. Ayrıca büyüme geriliği, beyin gelişimi tam olmadığı için mikrosefali ve epilepsi gibi diğer nörolojik belirtilerde çıkabilir (21,22).

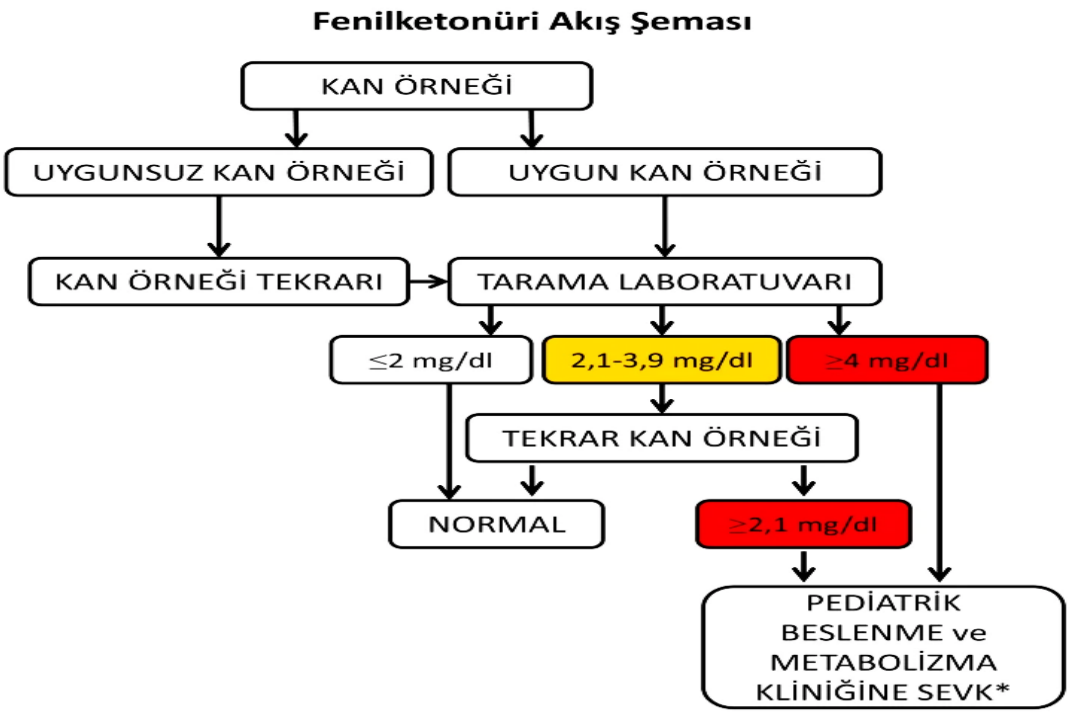
Fenilalanin birikime bağlı olarak; hiperaktivite, stereotipi ve anksiyete gibi davranışsal problemler görülebilir. Hastaların %60'ında açık deri rengi, saç ve göz oluşabilir. Yine bu kliniklere ek olarak deride egzama bulguları ve vücut sıvılarında küf kokusu dikkat çeker (21,22).

Fenilketonüri hastalarının belirli nöropsikolojik işlevleri daha düşük seviyede olup yürütücü işlevleri ise en çok etkilenen alandır (25). Erken tedavi edilen fenilketonüri hastaların zekâ seviyeleri normal olarak değerlendirilmiş olup ama yine de fenilketonüri olmayan kardeşleriyle kıyaslandığında zekâ seviyesinde farklılıklar görülebilir (26).

2.4.1.2. Fenilketonürinin Taranması

Hastalığın prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Örneğin ABD ve Avrupa'da 10.000'de bir ile 20.000 doğumda bir görülmektedir (27). Bu durum Ülkemizde akraba evliliği sıkılıkla yapılması da göz önüne alınarak 3000 doğumda bir ile 4000 doğumda bir görülmektedir. Taşıyıcı hastalıklarda akraba evliliği hastalığın sıklığında artışa neden olabilir ancak Türkiye'de her 100 kişiden 4'ünün taşıyıcı olması akraba evliliğinden bağımsız olarak da bu sıklığı artırmaktadır. Ayrıca zihinsel engelli bireylerin hastalık yönünden araştırılmamasında hastalığın yayılımına neden olmaktadır (21).

Gönderilen numune kağıdının üzerindeki kan noktalarından fenilalanin düzeyleri ölçülerek tarama yapılmaktadır (26). Bebek taburcu olamadan özellikle proteinli beslendikten 24-72 saat sonra kan örneği alınmalıdır. Bunun için 7 günü geçmemelidir. Eğer 24 saat önceden numune alınmış ise 1-2 hafta sonra test tekrarlanmalıdır (21).



Şekil 2.1. Fenilketonüri Akış Şeması (28)

2.4.1.3. Fenilketonürinin Tedavisi ve İzlemi

Fenilketonüri tanısı konulduktan sonra hastalara diyet tedavisi dışında halen tam olarak kesinleşmiş bir tedavi protokolü mevcut olmayıp muhtelif tedavi arayışlarına devam edilmektedir (29).

Fenilketonüri hastaları için büyük önem arz eden diyet tedavisine uyumu daha fazla sağlamak için hazırlanan mamaların kalori içeriği zenginleştirilip daha lezzetli hale getirilmiştir (29). Diyet içeriği vegan diyetiyle benzer olup taurin ve hayvansal ürünlerden elden edilen besinleri çok düşük miktarda içermektedir. Ayrıca araşidonik asit (AA) ve deksaheksonaik asit (DHH) gibi uzun zincirli doymamış yağ asitleri içermesi yönüyle de fakirdir. Yapılan araştırmalarda ise uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin fenilketonüri tanısı almış hastalarda görsel sistem ve motor becerileri olumlu yönde gelişmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda artık mama içerikleri uzun zincirli doymamış ya asitleri yönüyle zenginleştirilmiştir (30,31). Diyet tedavisinde sentetik amino asitler önemli protein kaynağı olup di-tripeptitlerin ise bağırsak mukozasından emilimi daha yüksektir (22). Fakat diyet

tedavisi ömür boyu olup özellikle yaş ilerledikçe sürdürülmesi zordur (32). Tedaviye uyumu artırmak, lezzetlendirmek, tokluğu ve uygunluğu iyileştirmek için formüllere glikomakropeptit eklenmiştir. Glilomakropeptitler, peynir altı suyundan elde edilen, fenilalanin oranı düşük, doğal olarak oluşan ve bozulmamış protein kaynağıdır. Standart formüldeki amino asitlerle kıyaslandığında protein tutması ve fenilalanin kullanımını artırır (33,34). Diyet tedavisinin uyumu plazma/kan fenilalanin düzeyinin belirli aralıklarla ölçülmesiyle izlenir. Aslında hastaların üzerinde bulunan fenilalanin ölçümü yapan cihazlar üretilse tedaviye uyum artar fakat öyle bir cihaz henüz yoktur (22).

Yeni bir tedavi yöntemi ise Büyük Nötr Amino Asit (LNAA) kullanımıdır. LNAA, fenilalanin emilimini ve beyne geçişini gastrointestinal sistem ve kan beyin bariyeri boyunca fenilalanin taşıyıcısı ile yarışarak azalttığı öne sürülmektedir (35). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 2 hafta boyunca diyet programına LNAA eklenerek kan fenilalanin konsantrasyon ölçümü yapılmıştır. Kan fenilalanin konsantrasyonunda anlamlı derece bir düşüş olduğu saptanmıştır (36). Diyet programına oral LNAA preparatlarının eklenmesi beyin fenilalanin düzeylerini azalttığı ve nöropsikiyatrik semptomlarının iyileştirildiği öne sürülmektedir (37). Yapılan araştırmalar sonucunda diyet programına LNAA eklenmesi önerilmekle beraber kan fenilalanin seviyelerini azaltmasıyla ilgili veriler yeterli değildir. Yapılan araştırmada kısa zaman da az hasta üzerinde değişik dozajlarda değişik formüllerde hastaların diyetlerine LNAA eklenmiş ve kan fenilalanin düzeyleri ölçülmüştür. Kan fenilalanin seviyeleri 1000 mmol/L'nin üzerinde olan hastalarda %40'lık bir düşüş saptanmıştır (38). Yine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yürütücü işlevler üzerinde olumlu etki saptanmıştır (39). Sonuç olarak diyet programına LNAA eklenmesinin fenilketonüri hastaları üzerinde olumlu etkisi olduğunu öne süren çalışmalar mevcut olup kanıt düzeyi için yeterli uzun vadeli bir çalışma yoktur (22).

Diğer yeni bir çalışma ise enzim güçlendirmesi amacıyla kullanılan tetrahidropterin tedavisidir. Sapropterin hidroklorür, fenilalanin hidroksilaz enziminde şaperon olarak görev alırsak enzimin doğru katlanması ve stabilitesine yardımcı olur (40). Sapropterin hidroklörür, fenilketonüri tedavisi için onay almış sentetik BH4 formudur. Fenilketonüri tanılı bireylerde sapropterin hidroklorürün etkisini değerlendirmek üzere gelişmeler mevcuttur (41). Kan fenilalanin düzeyinin %30 fazla

düşmesi sapropterin tedavisi için anlamlı bulunmuştur (42). Fenilalanin düzeyi >360 µmol olan hastalara 20 mg/kg/gün sapropterin etkisi 48 saat ve birkaç hafta değerlendirildiğinde başlangıca göre kan fenilalanin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (43,44). Hafif fenotip tanılı hastalar sapropterin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (45). Sonuç olarak sapropterin kan fenilalanin düzeyini düşürerek diyette fenilalanin toleransını artıran farmakolojik olarak tek formül olup daha uzun vadeli çalışmalar ile desteklenmelidir (46).

Diğer bir üzerinde çalışılan tedavi yöntemi ise enzim terapisidir. Fenilalanin metabolizması büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleşmekte olup karaciğer nakli sonrası hastalarda düzelmeler saptanır fakat karaciğer nakli fenilketonürili hastaların siroza gittiği durumlarda tercih edilen herkese uygulanamayacak bir tedavidir (47). Tam bu nokta da enzim replasman tedavisi bu hasta grubu için umut veren bir yaklaşımdır (48). Enzim terapisi ya fenilalanin hidroksilaz enziminin replasmanı ile ya da fenilalanin amanyok-liyaz enzim subsititüsyonu ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Fenilalanin amonyak-liyaz (PAL), fenilalanin hidroksilaz mutasyona bağlı yüksek miktarda oluşan fenilalanini trans-sinnamik asit ve amonyağa çevirir (49). Tedavi yöntemin uygulanma kurulları fenilketonürili farelere hem oral hem de enjeksiyon sonrası yapılan çalışmalar ile karar verilmiştir. Enzim oral yoldan verildiğinde preotolik değişiklere uğradığı için çözümlenememiştir fakat enzim bağırsakta aktiftir. Enjekte edilen formunda ise immünojenik etkiye sebep olur. Bunu önlemek amacıyla PAL'ın polietilen glikol ile konjugasyonu (PEG-PAL) yapılmıştır. Bu uygulama ile PAL'ın immünolojik etkisi azaltılmıştır (50). Fenilketonüri tanısı konulan hastalara oral bir tedavi sunmak için PEG-PAL konjugasyonu çalışmaları başlatılmış olup klinik çalışmalar sürmektedir (51).

Hücreye yönelik terapi modelinde ise hepatosit transplantasyonu sonucu hastanın mevcut hepatositlerinin yerini PAH ekspresyonu mevcut olan hücrelerin alması hedeflenmektedir. Bunun gerçekleşe bilmesi için nakil yapılan hücrelerin büyümesin ve baskın hale gelmesi gerekmektedir (52). Çeşitli hayvanlar üzerinde, başka metabolik hastalıklara da yönelik çalışmalar mevcut olup eğer nakil yapılan hücrelerde baskın olarak büyüme sağlanabilirse kalıcı olarak hastalarda kür sağlanabilir (53,54).

Diğer bir tedavi yöntemi olarak gen terapisi araştırılmakta olup fenilketonürili farede, karaciğere yönlendirilen adenovirüsle ilişkili bir genin kullanılmasıyla önemli ilerleme kaydedilmiştir (55). PAH ve tetrahidrobiopterin sentezi için gerekli genleri içeren vektörlerin kas hücrelerine implantasyonu, hepatik fenilalanin metabolizmasını taklit ederek fenilalanini tirozine dönüştürebilen bir sistemle sonuçlandı. Viral vektör tasarımındaki iyileşme, α1 antitripsin eksikliği ve Canavan hastalığı gibi birçok hastalıkta olmak üzere diğer doğuştan metabolizma hastalıkları için insan gen terapisi çalışmalarının başlamasına sebep olmuştur (56).

Sonuç olarak fenilketonüri tanısı almış hastalar da temel tedavi yöntem hala diyet olup diyet içeriğinin düzenlenmesi, daha kolay uygulanabilir ve sürdürebilir hala getirilmesi, özelikle lezzetlerinin artırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte kür sağlamaya yönelik diğer yöntemler üzerine çalışmalar devam etmektedir (22).

2.4.2. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi vakalarının %85'ini, tiroid disgenezisi gibi tiroid bezinin anormal gelişiminden kaynaklanan durumlara bağlı gözükür. Tiroid ektopisi, athyreosis ve tiroid hipoplazisi şeklinde 3 başlık altında ortaya çıkar. Tiroid ektopisi, tiroid disgenezisi konjenital hipotiroidi tanısı nedenlerinin üçte ikisini oluşturur ve kadınlarda iki kat daha sık tanı konur (57). Tiroid disgenezisinin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak; tiroid bezi gelişimini düzenleyen transkripsiyon faktörü genlerindeki mutasyonlar nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ancak tiroid disgenezisi olan vakaların sadece %2'sinde bu tür genetik mutasyonların varlığı tespit edilmiştir (58). Konjenital hipotiroidi tanılı hastaların geri kalan üçte birinde, tiroid yokluğundan (ateroz) ve tiroid hipoplazisinden olduğu tespit edilmiştir. Dishormonogenez diye bilinen, tiroid hormonu sentezinin enzimatik basamaklarında kalıtsal bozukluklar veya periferik tiroid hormonu taşınması, metabolizması ve etkisindeki bozukluklar hastaların hemen hemen %15'ini oluşturur. Tiroid hormonu sentez basamağındaki hatalar büyük çoğunlukla kalıtsaldır. Otozomal resesif bir şekilde aktarılır (59). Bunlar arasında sodyum iyodür simporterini, tiroid peroksidazını, hidrojen peroksit oluşumunu, tiroid oksidaz ve ikili oksidaz olgunlaşma faktörleri, tiroglobulin (Tg) ve iyodotirozini kodlayan genlerdeki mutasyonlar yer alır (60).

Yenidoğanda geçici konjenital hipotiroidi ise annenin tirotropin reseptör bloke edici antikorlarına, annenin antitiroid ilaçlarına maruz kalmasına, iyot eksikliğine ve iyot fazlalığına bağlı olabilir. Etiyoloji, hastalığın klinik bulguları kadar tanı anındaki hastalığın prognozu ile de önemli oranda ilişkili gözükmektedir (61).

2.4.2.1.Konjenital Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Vücudumuzun enerjiyi nasıl kullandığını, büyümesini ve gelişmesini, ısısını nasıl düzenlediğini ve iskelet sisteminin ve sinir sisteminin nasıl oluştuğunu etkileyen tiroid hormonları, kritik öneme sahiptir. Bu hormonlar, beyin ve sinir hücrelerinin oluşumundan, sinir ağlarının kurulmasına ve sinir liflerinin miyelin kılıfı ile kaplanmasına kadar sinir sisteminin gelişmesinde de hayati rol oynar. Bu yüzden tiroid hormonundaki herhangi bir problem neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücrelerin etkilenimine sebebiyet verir. Beyin gelişimi için tiroid hormonları önemli bir role sahiptir. Tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz motor ve kognitif bozukluklar meydana gelmektedir (62–65).

Klinik belirti ve bulgular yenidoğan döneminde genellikle yoktur veya fark edilmez. Kısa ve büyük dil ve boyun kalınlığı dikkat çekebilecek morfolojik bulgulardır (66). Konjenital hipotiroidi tanılı hastaların geneli henüz klinik belirtiler bulgu vermeden önce biyokimyasal olarak tanı alır (61).

Fakat %20 kadarı distal femoral epifizin hipoplazisi veya yokluğu, arka fontanel açıklığının 1 cm'den daha geniş olması, indirekt hiperbilirubinemiye bağlı sarılığın uzaması, göbek bağının geç düşmesi, umbilikal herni, emme güçlüğü, karın distansiyonu, boğuk sesli ağlama, guatr, hipotoni gibi klinik belirti ve bulgular ile fark edilebilir (61,67). Yenidoğan döneminde semptomlarla ancak %3,1 vakada mümkündür. En çok hastaneye geliş nedeni gelişme geriliği (%26,7), konuşma problemleri (%21,4) ve yürüme problemleri (%18,1) olarak görülmüştür. En sık rastlanan bulgular ise hipotoni (%72), konstipasyon (%66,8), kreten yüz görünümü (%64,6) ve makroglossi (%64,6) olarak belirlenmiştir (68).

Makroglossi, konstipasyon, kaba sesle ağlama, üfürüm, nazal konjesyon, letarji, sonmolans gibi semptomlar hemen hemen hiçbir bebekte görülmez (61). Erişkin hastaların var olan morfolojik değişiklikler devam etmekle birlikte yeterli

hormon replasmanı yapılıp yapılmaması prognozun belirlenmesinde en önemli faktördür (66).

Sonuç olarak konjenital hipotiroidizmin klinik belirti ve bulguları sıklıkla birçok hastada anlaşılmayacak düzeyde olup tanının gecikmesine sebebiyet vererek en önemli engellenebilir zekâ geriliğinin oluşmasına neden olur. Bu yüzden tanının klinik bulgu vermeden tarama programıyla belirlenmesi oluşabilecek mortalite ve morbiditenin önüne geçmede büyük önem arz eder (69).

2.4.2.2. Konjenital Hipotiroidizmin Taranması

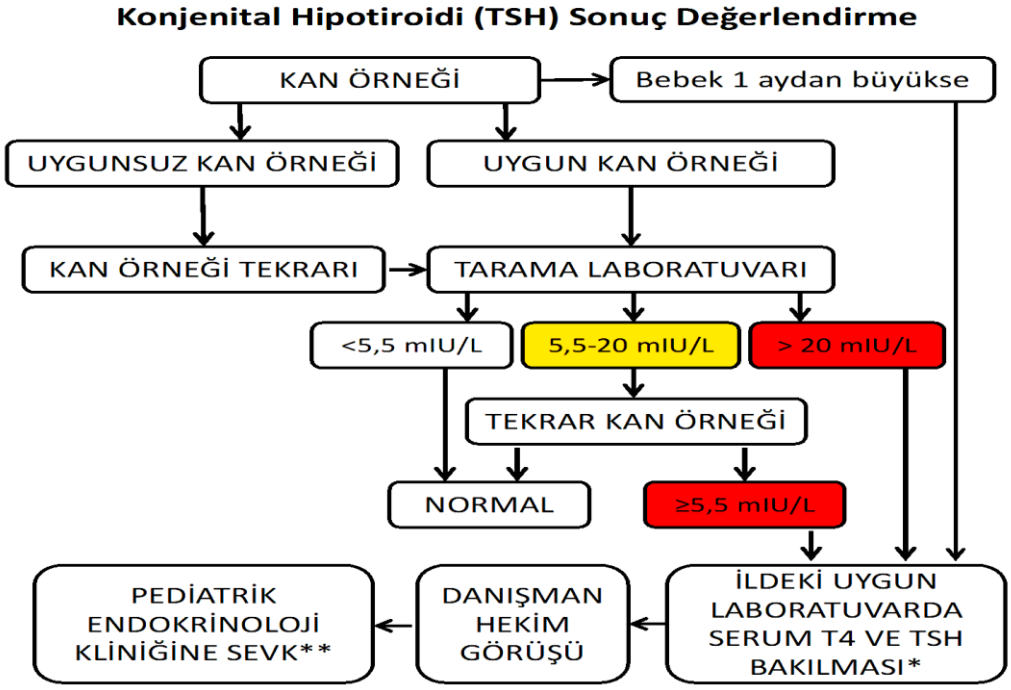
Konjenital hipotiroidi tarama programı içerinde yer alan en sık görülen doğuştan metabolik hastalıktır. Tanı ve tedavide geç kalınma süresine bağlı oranda geri dönüşümsüz mental geriliğe neden olması nedeniyle önem arz etmektedir. Önlenebilir zekâ geriliğinin en sık nedenlerinden biri olması nedeniyle erken tanı ve tedavi açısından yenidoğan taramaları önemli olup, ülkemizde Aralık 2006 tarihinde yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Prevalans ırk ve etnik yapıya göre farklılık göstermekle birlikte dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda birdir. Fakat ülkemizdeki insidansı daha yüksektir. (61).

Yenidoğan topuk kanı tarama testi hastaneden taburcu olmadan, iki ile beş günlük arasında yapılması önerilir. Daha erken, 48 saatten önce toplanan numuneler yanlış pozitifliğe neden olabilir. Kan transfüzyonu sonrasında testin yapılması ise yanlış negatifliğe neden olabilir. Kritik hasta bir bebekte, prematüre yenidoğanda ve evde doğum yapılması durumunda kan örneği yedi günlükken alınmalıdır. Bazı tarama programlarında iki ila altı haftalıkken rutin ikinci bir numune alınır. İki haftalıkken alınan örnekte görülme sıklığı yaklaşık 30.000'de 1'dir (70,71).

Yenidoğanın konjenital hipotiroidi açısından taranması için başlangıçta birçok tarama programında T4 testi yapılmakta, eğer T4 değeri bir kesme sınırının altına düşerse TSH testi istenmekteydi. Küçük kan hacimlerinde TSH testlerinin doğruluğunun giderek artması üzerine, konjenital hipotiroidi erkenden tespit için artık birçok tarama programında ilk olarak TSH testi yaklaşımına geçmiştir (72). Her iki yöntem de konjenital hipotiroidili bebeklerin çoğunluğunun erkenden tanı almasına olanak sağlar fakat her iki yaklaşımın da avantaj ve dezavantajları mevcuttur. İlk T4 ve ardından takip eden TSH bakılması durumunda bazı ikincil veya merkezi

hipotiroidizm vakalarını ve "gecikmiş TSH yükselmesi" olan yenidoğanların erken tanı konulmasını sağlayacaktır. Diğer yandan, ilk TSH bakılması ise hipotiroidizmin hafif veya subklinik formlarının erkenden yakalanmasını sağlayacaktır (69).

Ülkemizde ise 2. ve 5. günler arasında alınan topuk kanından TSH bakılarak tarama yapılmaktadır.



Şekil 2.2. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması (73)

2.4.2.3.Konjenital Hipotiroidizmin Tedavisi ve İzlemi

Tiroid hormon replasman tedavisinin temel amacı, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna uygun en kısa sürede ve en doğru dozda başlanarak entelektüel gelişiminin yaşıtlarıyla uyumlu hale gelmesini, normal büyüme ve gelişmesini sağlamasını ve normal veya normale yakın zekâ ve zihinsel gelişime ulaşmasını mümkün kılmaktır. Bu amaç doğrultusunda, 1949 yılında ilk kez sentezlenen T4 hormonu tedavinin ilk tercihini oluşturmaktadır (61). Tabletler parçalanabilir, anne sütü veya birkaç mililitre su ile süspansiyon yapılarak yenidoğan hastalara verebilirler. Tedavi başlangıcında, T4 düzeyinin iki hafta içinde, TSH düzeyinin bir ay içinde normale çekmek amaçlanmaktadır. Tedavinin dozu 10-15 µg/kg/gün T4 şeklinde

olmalıdır. Bu doz, genellikle T4 seviyesin üç gün içinde, TSH seviyesini ise iki hafta içinde olması gereken persantil aralığına getirir (74). Tiroid hormon replasman tedavisinde, tedavi başarısının ve hastanın genel sağlık durumunun izlenmesi için T4 ve sT4 düzeylerinin ortalamanın üst yarısında (özellikle ilk yıl) ve TSH düzeyinin ise düşük seviyede (özellikle ilk 3 yıl 0,5-2 mU/L) tutulması önerilmektedir. Santral hipotiroidi hastalarında ise normal dozda kullanılan T4'e kıyasla ortalama %25 oranında daha düşük dozda tiroid replasman tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda, irritabilite, uykusuzluk ve huzursuzluk gibi yan etkilerin görülebileceği ihtimali göz önünde bulundurularak T4 düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve gerekirse doz ayarlamalarının yapılması önemlidir (75). Tiroid hormon replasman tedavisine uyum göstermesine rağmen TSH düzeyi yüksek olan hastalarda hipotalamik TSH direnci akla getirilmelidir. Bu durumda, tedavi dozu T4 düzeyine göre ayarlanır. TSH yüksekliği genellikle birkaç ay sonra düzelir, ancak %10 hastada tedaviye rağmen devam edebilir. Kanıta dayalı tıbbi bilgilerimiz, prematürelerde TSH yüksekliği olmadan T4 düşüklüğünde tedavinin mental gerilik üzerine olumlu bir etki göstermediğini göstermektedir (76). Mevcut araştırmalar ışığında, tiroid hormon replasman tedavisinde T4'e ek olarak T3 verilmesinin, yalnızca T4 ile yapılan tedaviye kıyasla herhangi bir net avantajı olduğu kanıtlanmamıştır (77).

Hasta takibinde ise total T4 yerine serbest T4 (sT4) kullanılması önerilmektedir. Büyüme ve gelişme birkaç ayda bir izlenmelidir. Diğer konjenital hastalıklarla birlikteliği nedeniyle izlemler yapılırken konjenital anomaliler açısından da hasta değerlendirilmeli ve ona göre takibi yapılmalıdır. Konjenital anomaliler normal popülasyonda %3 oranında görülürken konjenital hipotiroidi tanısı olan çocuklarda %10 oranında görüldüğü unutulmamalıdır. Konjenital anomaliler içerinde en sık görüleni kardiyovasküler anomalilerdir (78). Konjenital hipotiroidili çocuklar işitme sorunları açısından 10 kat daha yüksek risklidirler. Bu yüzden değerlendirilirken işitme fonksiyonları açısından gözden geçirilmelidir (79). Bazı yenidoğanlarda, T4 hormon seviyeleri normalin üst sınırına yakın olsa da TSH seviyeleri 10-20 mU/L gibi yüksek değerlerde kalabilir. Bu durumun olası bir açıklaması, intrauterin dönemde (rahim içi yaşam) hipofiz-tiroid aksındaki geri bildirim eşik değerinin yüksek olmasıdır. Bu, hipofizin tiroid hormon eksikliğine karşı

daha az duyarlı olduğu ve dolayısıyla T4 üretimini yeterince uyarmadığı anlamına gelir (61).

Konjenital hipotiroidi tanısı almış hastaların izlem sıklığı tedaviye başlandıktan 2 ve 4 hafta sonra, ilk 12 ay 1-2 ay ara ile, 1-3 yaş arası 2-3 ay ara ile, büyüme tamamlanıncaya kadar da 3-6 ay ara ile TSH ve sT4 takibiyle yapılmalıdır (79). Uyumda sorun var veya kan değerleri anormal ya da doz değişikliği yapılmış ise bu değişikliklerden 4 hafta sonra sT4 ve TSH ölçümleri tekrarlanmalıdır. Kemik yaşı geriliği 1-2 yaşında düzelmesi beklenir (61).

2.4.3. Biyotinidaz Eksikliği

Biyotin, B vitaminleri ailesine mensup, suda çözünür bir vitamindir. Dört karboksilaz enzimine (metilkrotonil-CoA karboksilaz, asetil-CoA karboksilaz, piruvat karboksilaz ve propionil-CoA karboksilaz) koenzim olarak bağlanarak kritik görevler üstlenir. Bu enzimler, glukoneogenez (yeni glikoz sentezi), yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizması gibi metabolizmanın önemli basamaklarında rol oynarlar (80). Biyotinidaz enzimi, besin proteinlerinden biyotinin serbest bırakılması ve emilmesi ile aktif holokarboksilazlar gibi biotinil peptidlerden biyotinin geri dönüştürülerek tekrar biyotin döngüsüne kazandırılması gibi hayati öneme sahip fonksiyonları yerine getirir. Bu sayede biyotinidaz, insan vücudu için gerekli olan bu önemli vitaminin kullanılabilirliğini ve metabolizmadaki işlevlerini düzenler (81).

Biyotinidaz eksikliği**,** Biyotinidaz (BTD) genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif bir geçiş şekline sahip nadir bir genetik hastalıktır. Bu mutasyonlar, biyotinidaz enziminin üretimini veya işlevini bozarak biyotinin geri dönüştürülmesini ve yeniden kullanılmasını engeller. Biyotin, yağ asidi sentezi, amino asit katabolizması ve glukoneogenez gibi birçok önemli metabolik yolda rol oynayan B vitaminlerinden biridir. Biyotinidaz eksikliği, bu metabolik yolların bozulmasına ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Hastalık**,** geç başlangıçlı biyotine duyarlı multipl karboksilaz eksikliği olarak da bilinir (82). BTD geni kromozom 3q25 üzerinde bulunur ve ekzon dizi analizinde farklı 150'den fazla mutasyon bulunmuştur (80). Bu problemler sonucunda oluşan biyotinidaz eksikliğinde biotin, idrarda biositin şeklinde atılır ve bunun sonucunda giderek artan seviyede bir biotin eksikliği oluşmaya başlar (81).

2.4.3.1. Biyotinidaz Eksikliği Belirti ve Bulguları

Biyotinidaz eksikliği için klinik belirti ve bulgular etkilediği sisteme göre beş başlık altında toplanabilir. İlk olarak nörolojik belirtiler; ataksi, hipotoni, nöbet, gelişim geriliği, duyusal belirtiler; görme ve işitme kaybı, optik atrofi, uyuşukluk gibi sensörinöral problemler, metabolik bulgular olarak hiperamonyemi, laktik asidoz, organik asidüri solunumsal semptomlar; laringeal stridor, hiperventilasyon, apne ve dermatolojik bulgular ise; konjuktivit, tekrarlayan bebek bezi dermatiti, alopesi, ekzematöz döküntüler, oral moniliazis olmak üzere çeşitli klinik tablolar hastaları görülebiliriz (83). Biyotinidaz eksikliği, yukarıda sayılan klinik tablolara ek olarak, çocuklarda düşük T-hücre sayısı nedeniyle kandidiyazis oluşmasına yol açabilir. Bu durum, hastalığın primer immün yetmezlik gibi daha ciddi bir hastalığı taklit etmesine neden olabilir (84,85).

Tam biyotinidaz eksikliği olan hastalar normal enzim aktivitesinin %10'undan daha azı mevcut iken kısmi biyotinidaz eksikliği olan bireyler %10 ile %30 arası enzim aktivitesi vardır (86).

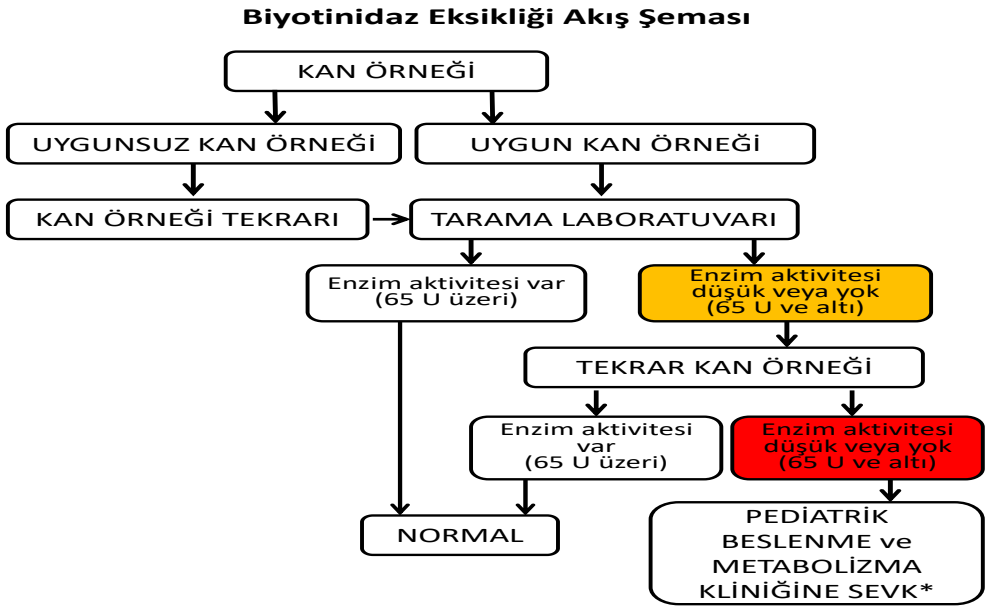
Tam biyotinidaz eksikliğinde ise klinik bulgular yaşamın ilk haftasında hayatı tehdit edici şekilde görülebilir (87). Fakat bu durum genellikle çok nadir olup anneden geçen serbest biyotinin yeterli olmasına bağlı yaklaşık üç aylıkken belirti ve bulgular görülmeye başlar (85). Başlangıçta en çok görülen bulgular, hipotoni ve miyoklonik konvülziyon gibi nörolojik semptomlardır. Apne, stridor ve hiperventilasyon atakları gibi solunum problemleri de sıktır ve nörolojik problemlere bağlıda oluşabilir (88). Tam biyotinidaz eksikliğinin tedavisiz bırakılmasına bağlı oluşan, işitme kaybı, optik atrofi ve kognitif defisit gibi klinik bulgular çoğu zaman geri dönüşümsüzdür (86).

2.4.3.2. Biyotinidaz Eksikliğinin Taranması

Dünyada ortalama 60.000 kişide bir görülen biyotinidaz eksikliği, Türkiye'de bu oran 14.800'e kadar yükselerek dünya ortalamasına göre sekiz kat daha fazla görülme sıklığına sahiptir. Bu durum, Türkiye'yi bu nadir metabolik hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri haline getirmektedir. Neyse ki, 2008 yılından beri yenidoğan tarama programına dahil edilmesiyle birlikte, biyotinidaz eksikliği tanısı konulan hasta sayısında da artış gözlemlenmektedir.

Tanı, klinik şüpheye ek olarak düşük enzim aktivitesi ve genetik mutasyon analizi ile konmaktadır (86).

Ülkemizde; Ekim 2008'den beri Guthrie kağıdına alınan kandan kolorimetrik yöntemle biyotinidaz aktivitesi ölçülerek biyotinidaz eksikliği taraması yapılmaktadır (89).



Şekil 2.3. Biyotinidaz Eksikliği Akış Şeması (90)

2.4.3.3. Biyotinidaz Eksikliği Tedavi ve İzlemi

Biyotinidaz eksikliği tanısı almış hastalarda kalıcı nörolojik hasar meydana gelmeden önce oral biyotin tedavisinin başlanması ve etkili bir şekilde tedavi uygulanması amaçlanmaktadır. Biyotinidaz eksikliğinde tedavisinde 30 yıldan fazla süredir kullanılan oral biyotinin kaynaklı hiçbir yan etki ve toksisite yüksek dozlarda bile gösterilmemiştir ve olası bir risk olarak vücut sıvılarında biyositin birikimine rastlanmamıştır. Diyet de protein kısıtlanması gerek yoktur fakat çiğ yumurta beyazı biyotini bağlayan ve vitaminin biyoyararlanımını azaltan bir protein olan avidini içerdiği için, çiğ yumurta tüketiminden uzak durulmalıdır (91).

Taramada şüpheli sonuçlar varsa bu tür hastalarda tanı, biyotinidaz aktivitesinin kantitatif ölçümü ile doğrulanmalıdır. Tam biyotinidaz eksikliği tanısı

alan çocuklarda günde 5-10 mg oral biyotin başlanmalıdır. Bu dozlarda oluşabilecek klinik tabloların önüne geçilmiş olur. Uzun süreli tedavi için de aynı doz önerilir. Dikkatli klinik ve biyokimyasal kontrol altında, günlük dozu 2,5 mg'a düşürmek mümkün olabilir. Fakat tam biyotinidaz eksikliği olan bazı hastaların klinik belirti geliştirdiği ve biyotin dozunun günlük 15-20 mg'a çıkarılması ile kliniğin gerilediği bildirilmiştir (92).

Kısmi biyotinaz eksikliği olan hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyretmesine rağmen yenidoğan taramasında saptanan ancak biyotin ile tedavi edilmeyen kısmi biyotinidaz eksikliği olan 20'den fazla çocuk; hipotoni, deri döküntüleri, saç dökülmesi gibi, özellikle bir hastalık gibi stres yaratan durum araya girdiğinde, tipik olarak tam biyotinidaz eksikliği ile uyumlu semptomları görülmüştür. Bu nedenle hangi hastada semptom oluşup oluşmayacağı kesin öngörülemediğinden tanı alan tüm hastalara 2,5-5 mg/gün oral biyotin başlanması önerilir (91).

İzlemlerde ise dikkat edilmesi gerekenler; tam biyotinidaz eksikliği tanısı olanlara yılda bir ve kısmi biyotinidaz eksikliği olanlara iki yılda bir oftalmolojik muayene ve işitme testi yapılması, birinci basamak hekimleri tarafınca düzenli olarak planlanmış randevular oluşturmak, çocuk metabolizma hastalıkları uzmanı ile tam biyotinidaz eksikliği olan hastalar için yıllık ve kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalar için iki yılda bir değerlendirme ve en önemlisi oral biyotin tedavisi kullanmasına rağmen semptomların geri dönmesi durumunda tedavinin sorgulanması ve idrarda organik asitlerinin tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir (91).

Sonuç olarak tedavide unutulmaması gereken en önemli nokta tedavinin ömür boyu devam etmesi gerektiği ve eğer ailede hastalık tespit edildiyse diğer aile üyelerinin de araştırılarak genetik danışmanlık verilmesi, eğer taşıyıcılık tespit edildiyse hastalık taşımayan genler ile preimplantasyonun yapılabileceği hakkında bilgisi verilmesidir (91).

2.4.4. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, kalıtsal bir hastalıktır ve kromozom 7q31.2 üzerinde bulunan *cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar, vücudun tuz ve su dengesini düzenleyen CFTR proteininin işlevini bozar. Hastalık, otozomal resesif bir şekilde aktarılır, yani

hastalığa yol açan mutasyonun her iki ebeveynden de miras alınması gerekir (93). Araştırmacılar, CFTR geninde 2000'den fazla mutasyon gözlemlemiştir. Bu mutasyonların dağılımı etnik kökene göre değişiklik gösterir. CFTR proteini, sentezlendikten sonra endoplazmik retikulumdan golgi cisimciğine taşınır ve burada glikolize olur. Daha sonra epitel hücrelerin apikal membranına yerleşerek klor ve bikarbonat iyonlarının taşınmasında aracılık eder (94). Bundan dolayı birçok sistemde klinik bulgulara neden olmaktadır (95).

2.4.4.1. Kistik Fibrozis Belirti ve Bulguları

Kistik fibrozis hastalığı düşündüren klinik bulgular tanıda önemlidir. Hastalıkla uyumlu bulguların olması mutlaka ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Hastalık düşünülen bireyler öncelikle ter testi gibi testlere yönlendirilmelidir. Kistik fibrozis düşündüren belirtileri olan şüpheli olgularda ter testi pozitifliği veya genetik testlerle hastalığın kanıtlanması tanı koyulması için yetmektedir. Kistik fibrozis, akciğerleri, sindirim sistemini, üreme organlarını ve ter bezlerini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın temel belirtisi, yoğun ve yapışkan mukus birikimidir. Bu durum, su ve sodyum emiliminin artması ve lümendeki sıvının yoğunlaşması sonucu oluşur. Mukusun aşırı kuruması, solunum yollarında tıkanmaya ve enfeksiyonlara yol açar. Kistik fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) ve çocuklarda bronşektazinin en yaygın nedenidir. Hastalığın tedavisi semptomları hafifletmeye ve yaşam süresini uzatmaya yöneliktir. 1985 yılında ortalama yaşam süresi 27 yıl iken, 2014 yılında 39,3 yıla kadar uzamıştır (94)

Klinik bulgular mukus tıkaçların giderek artmasıyla ilerler ve yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan döneminde; mekonyum gecikmesi, mekonyum ileusu ve uzamış sarılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocuklarında kistik fibrozis; inatçı öksürük, nefes darlığı, akciğerlerde aşırı hava, wheezing, büyüme ve gelişmede gecikme, kilo alamama, terin tuzlu olması, yağlı, kokulu ve bol miktarda dışkılama, rektal prolapsus ve sıcak havalarda sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak sodyum, potasyum ve klor düşüklüğüne bağlı alkaloz ile belirti gösterebilir (94).

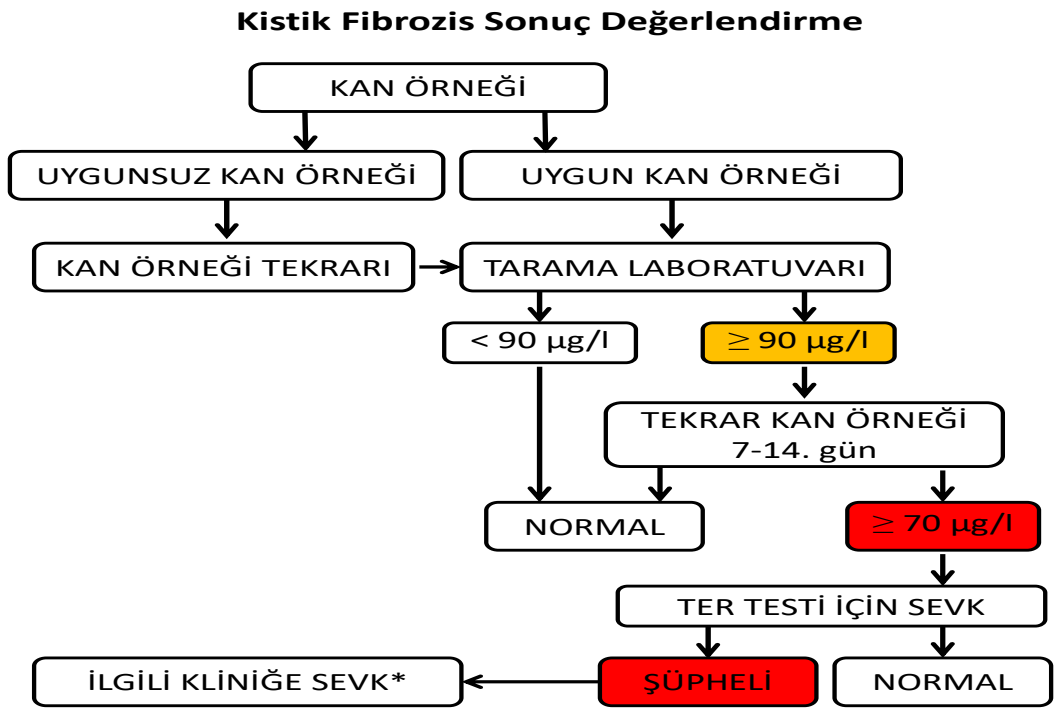
Çocukluk döneminde kistik fibrozis hastaları; inatçı öksürük ve balgam, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşektazi, balgamda Pseudomonas aeruginosa bakterisinin bulunması, parmak uçlarında topuzlaşma, burun polipi, kronik veya

tekrarlayan sinüzit, büyüme ve gelişmede gecikme, kronik ishal ve nefes darlığı ile başvurabilir (94). Son olarak adolesan ve erişkinlik döneminde bu semptomlara ek olarak; infertilite, puberte döneminde gecikme, karaciğer, diyabet ve pankreas yetmezliği ve kronik pankreatit görülür (94,96).

2.4.4.2. Kistik Fibrozisin Taranması

Dünyada kistik fibrozis ortalama 3000'de 1 ila 7000'de 1 kişide görülür. Bu oran bölgelere göre değişiklik gösterir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2015 yılından beri tüm yenidoğanlarda kistik fibrozis taraması yapmaktadır. İlk sonuçlara göre hastalık sıklığı 4000'de 1 ila 6000'de 1 arasındadır. Kesin ülke verisi ise henüz bakanlık tarafından açıklanmamıştır (97,98).

Kistik fibrozis tarama testinde immünoreaktif tripsini ölçümü yapılır eğer anormal sonuç gelirse hasta ayırıcı tanı için ter klorür testine (>60 mmol/L) yönlendirilir (96).



Şekil 2.4. Kistik Fibrozis Akış Şeması (99)

2.4.4.3. Kistik Fibrozis Tedavi ve İzlemi

Kistik fibrozis, dünya çapında birçok sistemi etkileyen ve tedavisi için yoğun araştırmaların yapıldığı önemli bir hastalıktır. Bu hastalık, CFTR genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve mukosiliyer temizliği bozarak solunum yollarında tıkanmaya yol açar. Bu tıkanıklık, enfeksiyon ve iltihaplanma döngüsünü tetikleyerek büyüme ve gelişme geriliği ve kronik solunum yetmezliği gibi ciddi sorunlara neden olur. Tedavide tüm bu bozulmuş mekanizmaları düzeltmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmakta ve hastalara multidisipliner bir yaklaşımla tedavi sunulmaktadır. Kistik fibrozis tedavisini ana hatlarıyla özetleyecek olursak; kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen mutasyonuna yönelik gen ve hücre tedavisi, mukusiliyer temizlikte bozulmaya yönelik ise solunum fizyoterapisi tanı konulduğu hemen başlanmalı yarıca ek olarak da mukolitik ve mukoaktif-hiperosmolar-hidratör ajanlar hastanın durumuna göre başlanır, kısır döngü şeklinde inflamasyon oluğu için hastalara inflamasyona yönelik anti-inflamatuvar tedavi başlanmalıdır, sık tekrarlayan enfeksiyonlara yönelik antibiyoterapi verilmelidir, eğer hastada pankreas tutulumu başlamış ise pankreatik enzim replasmanı başlanmalı, büyüme geriliği mevcut ise vitamin ve beslenme desteği, terleme ile su ve tuz kaybı mevcut ise sıvı ve elektrolit desteği son olarak kronik solunum yetmezliği gelişti ise non-invazif ventilasyon ve akciğer nakli değerlendirilmelidir (97).

Sonuç olarak kistik fibrozis fizyopatolojisi nedeniyle birçok organda etkilenim yapan ilerleyici bir hastalık olup tedavisi çok yönlüdür. Kesin kür sağlanmamakla beraber buna yönelik çalışmalar devam edilmektedir.

2.4.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezi bozan otozomal resesif geçiş gösteren, birkaç enzimin işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Etkilenen dişi bireylerin virilizasyonu üç spesifik enzim eksikliğine bağlıdır. En sık görülen form, 21-hidroksilaz genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan 21-hidroksilaz eksikliğidir (21-OHD). Diğer virilize edici formlar arasında sırasıyla 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD3B2) ve 11β-hidroksilaz genlerindeki mutasyonlarla ilişkili 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz ve 11β-hidroksilaz eksiklikleri bulunmaktadır (100).

Konjenital adrenal hiperplazilerde, bozulmuş kortizol sentezi, kortizol negatif geri bildirim inhibisyonunun kaybına, hipotalamik kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) artmasına ve hipofiz adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısının artmasına neden olur. Aşırı ACTH salgılanması, eksik enzimin proksimalinde steroid hormon ara ürünlerinin birikmesine ve zona fasikülata ve zona retikülaris hiperplazisine neden olur. Bu steroid hormon ara maddelerinin değişen metabolizması, bu enzim eksikliği bozukluklarıyla ilişkili hiperandrojenik tabloların oluşmasına ve eksik olan enzimin aktif olduğu görevlerde sorun oluşturarak klinik tablonun oluşmasına neden olur (100).

2.4.5.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi Belirti ve Bulguları

Konjenital adrenal hiperplazi, spesifik mutasyonun sonucuna bağlı çeşitli klinik spektrumlardan oluşur. 21-OHD durumunda klasik süreklilik, tuz kaybeden formdan ve basit virilize edici formlara kadar değişik klinik tablolar şeklinde kendini gösterebilir. Hormonların eksikliği veya fazlalığı yaşam dönemlerine göre göz önüne alındığın oluşabilecek semptomlar yaşa göre farklılıklar gösterebilir (100).

Klasik KAH yenidoğan döneminde ortaya çıkar; klinik belirti ve bulgular etkilenen bebeğin cinsiyetine bağlı olarak değişiklik gösterir. Tuz kaybettiren formu, hiponatremi, hiperkalemi, hipotansiyon riski ve fark edilmediği takdirde yaşamın ilk 2-3 haftasında potansiyel ölümcül sonuçlanma riski nedeniyle erken tanı önem arz etmektedir. Ayrıca doğum öncesi virilizasyonun boyutu doğumda cinsiyetin yanlış konulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle de olası 21-OHD tanısının erken konulması önemlidir(100).

Tuz kaybeden veya basit virilize olan klasik KAH'lı kız bebekler genellikle neonatal dönemde belirsiz cinsel organlarla ortaya çıkar. Bazen doğumdan önce yapılan ultrason bulgularına dayanarak genital belirsizlik nedeniyle şüphelenilmektedir. Etkilenen kız bebeklerde dış genital bulgular, penil üretra ve iki taraflı inmemiş testislerle neredeyse erkek görünümünden minimal klitoromegaliye kadar farklılık gösterebilir. Etkilenen kızlarda en sık görülen fiziksel bulgular arasında klitoromegali, kaynaşmış kıvrımlı labia majora ve tek perineal delik görülür. Minimal derecede virilize olan hastalar tanınmayabilir. Etkilenen 46,XX kız bebeklerin dişi iç cinsel organları normaldir. Ultrasonda yumurtalıklar normal yerindedir fakat bazen

görülmeyecek kadar boyutları küçük olabilir. Virilize kızlarda üretra ve vajinanın tam olarak ayrılmaması sonucu ürogenital sinüs ve tek perineal delik ortaya çıkabilir. Vajinanın üretraya girdiği yer, yüksek subvezikal pozisyondan perine yakınına kadar değişir. Ürogenital anatomiyi doğru bir şekilde tanımlamak için sistoskopi, genitoskopi/vajinoskopi, perineal ultrason veya MR görüntüleme yapılmalıdır (101,102).

Erkek hastalarda ise hiperpigmentasyon dışında dış genital gelişim normaldir. Kızlarda genellikle genital belirsizlik nedeniyle erken fark edilirken erkek bebekler fark edilmez. Yetersiz beslenme eğilimindedir ve doğum kilolarını geri alamazlar. Tipik olarak yaşamın ilk 10-14 gününde kusma, hipotansiyon, hiponatremi ve hiperkalemi gelişir. Yenidoğan taramasının uygulanmasından önce, etkilenen erkek çocuklar tipik olarak hiponatremik dehidrasyon, hiperkalemi ve şokla hastaneye başvuru yapardı. Zamanında teşhis konulamaması, etkilenen erkeklerde ölümcül olarak sonuçlanmıştır (100).

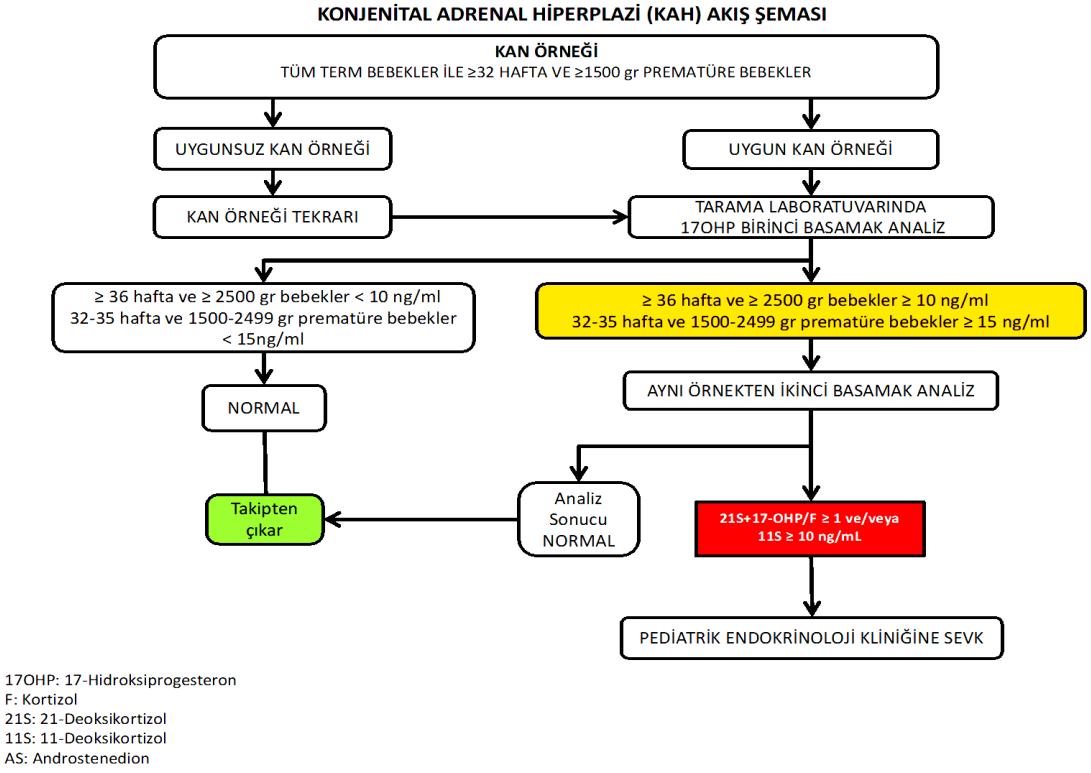
Çocukluk döneminde ise hem erkek hem de kız çocukta erken pubarş görülebilir. Prematüre pubarş; kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce kasık kıllarının, koltuk altı kıllarının veya apokrin kokunun ortaya çıkmasıdır. Çocuklardaki ek özellikler arasında uzun boy, hızlandırılmış doğrusal büyüme hızı ve gelişmiş iskelet olgunlaşmasıdır. Kızlarda klitoromegali başlangıçta yoksa bile gelişebilir. Erkeklerde ergenlik öncesi boyuttaki testislerle fallik genişleme meydana gelir (102).

Adolesan dönemde ise klinik bulgular arasında hirsutizm, düzensiz adetler, kronik anovülasyon, akne ve kısırlık yer alır. Hirsutizm'in en sık görülen klinik bulgu olduğu tespit edilmiştir. Bu semptomlar, etkilenen kadınlarda teşhis lehine bir tespit yanlılığıyla sonuçlanır. Erkekler ise bu dönemde genellikle aile çalışmaları yoluyla tanı alırlar (102,103).

2.4.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazinin Taranması

Klasik formların görülme sıklığının 1:5000 ila 1:15.000 arasında olduğu ve etnik/ırksal kökene göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Yenidoğan taraması, 1970'lerin sonlarında, filtre kâğıdı tam kan 17-OHP (17 Hidroksi Progesteron)'nin tam kan ölçümleri yapılarak başlatılmıştır (104). Ülkemizde ise 2017'de Konjenital Adrenal Hiperplazisinin taranması (Samsun, Kayseri, Konya, Adana) başlatılmış olup

2018 yılında 14 şehirde, 2019'da 22 şehirde, 2020'de 41 şehirde yaygınlaştırılıp 2022'de ise 81 şehir dahil edilmiştir. Tarama programına alınmasının temel amacı, tuz kaybeden ve basit virilizasyona neden olan KAH'lı bebekleri tanımlamak ve etkilenen kız bebeklerin yanlış cinsiyet tespiti yapılmasını önlemektir. Tarama programına alınması akut adrenal yetmezliğe bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Tarama algoritması, tam kan 17-OHP konsantrasyonu tipik olarak otomatik zamanla çözülen ayrışmayla geliştirilmiş lantanit floroimmünoanalizi (DELFIA) kullanılarak belirlenir (100).



Şekil 2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Akış Şeması (105)

2.4.5.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi ve İzlem

Klasik tuz kaybettiren veya basit virilize eden 21-OHD tanısı konulduktan sonra hastaya glukokortikoid ve mineralokortikoid hormon replasman tedavileri başlatılır. Basit virilize 21-OHD'si olan hastalar belirgin bir tuz kaybı olmasa da, mineralokortikoid replasman tedavisinden fayda göreceği önerilir. Klasik tuz

kaybettiren form saptanan hastalar için tedavinin bireyin semptomlarına odaklanması gerekir ve yalnızca anormal derecede yüksek hormon konsantrasyonlarını azaltmak amacıyla tedaviye başlanılmamalıdır (106). Çocuklar ve ergenler için tedavi hedefleri arasında normal doğrusal büyüme hızı, normal iskelet olgunlaşma hızı, uygun zamanlanmış spontan ergenlik gelişimi ve olumlu öz saygı ön planda yer alırken ergenler ve yetişkin kadınlar için tedavi hedefleri arasında normal adet döngüsü, doğurganlık ve daha fazla hirsutizm ve aknenin önlenmesi yer almaktadır. Mümkünse multidisipliner bir ortamda bakım sağlanmalıdır (107).

Laboratuvar takibin de ise, androstenedion ve testosteron konsantrasyonlarının yaş ve cinsiyete uygun olup olmadığının değerlendirilmesini amaçlanır. Aşırı glukokortikoid uygulanması durumunda bile 17-OHP ve progesteron konsantrasyonları artabilir. Replasman tedavisi dozları 17-OHP konsantrasyonlarına dayanmamalıdır çünkü 17-OHP ve progesteron konsantrasyonlarının normalleşmesi genellikle aşırı glukokortikoid hormon replasman tedavisini gösterir. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonları tedavi sırasında kolayca baskılanır ve replasman glukokortikoid tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek için kullanılamaz (100).

Hidrokortizon bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde tercih edilen glukokortikoid replasmanıdır. Olağan dozaj aralığı, genellikle günde üç kez uygulanan 6-15 mg/m2/gün şeklindedir. Bazı klinisyenler, akşamları en yüksek dozda ters sirkadiyen dozlamayı savunurlar ve bu doz çocukluk döneminde 17 mg/m2/gün olarak belirlenmiştir. Prednizon ve deksametazonun yarı ömürleri daha uzun olduğu için daha az sıklıkta doz ayarına ihtiyaç duyulur ve bu ilaçların yetişkin hastalarda kullanılması düşünülebilir. Bazı yetişkin hastalar, yatmadan önce hidrokortizon ve küçük dozlarda prednizon veya deksametazon kombinasyonları ile iyi kontrol edilmektedir (100,108).

Mineralokortikoid replasmanı, 9a-fludrokortizon asetat formu ile yapılır; burada asıl amaç yaşa göre normal sınırlar içinde olan plazma renin aktivitesine ulaşmaktır. Tuzdan fakir beslenmeleri, geçici psödo-hipoaldosteronizm ve olgunlaşmamış böbrekleri sebebiyle bebekler tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında daha fazla mineralokortikoid replasman dozlarına ihtiyaç duyarlar. Bazı bebekler ek

tuz takviyesine ihtiyaç duyabilir. Hipertansiyonu önlemek için kan basıncının izlenmesi ve plazma renin aktivitesi, mineralokortikoid replasman tedavisinin yeterliliğini değerlendirmede faydalıdırlar (100).

2.4.6. Spinal Musküler Atrofi

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), omurilikteki ve beyin sapındaki motor sinir hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybına bağlı kaslarda zayıflama ve erime (atrofi) ile karakterize, kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık, yürüme, nefes alma ve yutma gibi kas işlevlerini giderek etkiler. En sık survival motor nöron (SMN1) genindeki homozigot mutasyonlar veya delesyon sonucunda meydana gelir (109). Hayatta kalma motor nöron proteini, spliceozom düzeneği ve ribonükleoproteinlerin biyogenezindeki rolü sebebiyle hayati öneme sahiptir. Son yapılan araştırmalar sonucunda, SMN proteininin rolünün mRNA trafiği, yerel çeviri, hücre iskeleti dinamikleri, endositoz ve otofaji gibi diğer hücre süreçlerinden farklı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle SMN proteininin kaybı motor nöronun homeostatik ortamını etkiler (110). Bu motor nöronların kaybı, omurilik ile iskelet kası arasındaki sinyallerin gönderilmesini engeller bunun sonucu olarak ilerleyici proksimal kas zayıflığı ve felce sebep olur (111).

2.4.6.1. Spinal Musküler Atrofi Belirti ve Bulguları

SMA fenotipi, başlangıç yaşına ve elde edilen motor fonksiyona bağlı olarak şiddet derecesine göre SMA tip 1,2,3 ve 4 olarak dört gruba ayrılır (112).

SMA Tip 0, doğum öncesinde başlayan ve SMA'nın en nadir türü olan prenatal SMA olarak da adlandırılır. Hastaların %1'inden azında görülür. Sıklıkla ilk belirti, bebeğin anne karnındaki hareketlerinin azalması veya hiç hareket etmemesidir. Bebek doğduğunda tüm vücutta güçsüzlük, solunum yetmezliği ve kas gevşekliği (hipotoni) görülür. Zihinsel gelişim etkilenmez. Yüz felci, refleks kaybı ve doğumsal kalp deliği (atriyal septal defekt) gibi kalp anomalileri yaygındır. Tedavi edilmezse hastalar solunum yetmezliği nedeniyle genellikle birkaç hafta içinde hayatlarını kaybederler (109).

SMA Tip 1, bebeklik döneminde başlayan ve Werdnig-Hoffmann hastalığı olarak da bilinen en yaygın SMA türüdür (hastaların %45'i). Semptomlar yaşamın ilk

altı ayında ortaya çıkar ve en belirgin özellik proksimal kaslarda zayıflamadır. Hastalar semptomlar başlamadan önce normal gelişirler. Bulgular başladıktan kısa süre sonra bebeklerde simetrik kas tonusunda azalma nedeniyle "kurbağa pozisyonu" olarak bilinen karakteristik bir görüntü ortaya çıkar (113). Yutkunma kaslarının zayıflığı, bebeklerde zayıf emme, ağızda tükürük birikmesi, zayıf ağlama ve dilde titremelere yol açarak aspirasyon riskini artırır. Göğüs kafesinin kaslarının zayıflığı ve diyaframın nispeten korunması, "çan şekli" olarak bilinen tipik bir göğüs deformitesine ve paradoksal solunum adı verilen anormal bir solunum şekline neden olur. Yüz ve göz kasları etkilenmez ve hastalarda canlı bir yüz ifadesi görülür. Zihinsel gelişim normal seyreder. Tedavi edilmeyen bebeklerin %75'i ortalama 12-18 ay içinde solunum cihazına ihtiyaç duyar ve genellikle 2 yaşına gelmeden hayatlarını kaybederler.(114).

SMA Tip 2 ise; Dubowitz hastalığı ya da İntermediate form olarak da bilinir. Hastaların yaklaşık %30'unu oluşturur. Sıklıkla semptomlar 6-18. Aylar arasında başlangıç gösterir. Alt ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir. Hastalar genellikle desteksiz oturma becerisine ulaşabilirler, fakat ilerleyen dönemde bu yeteneği kaybederler ve bağımsız olarak ayakta duramaz ve yürüyemezler. Ancak zihinsel gelişim bu formda da normaldir. Arefleksi, dilde atrofi, ekstremitelerin distalini etkileyen ince tremor benzeri bir miyoklonus sık seyreder. Solunum yetmezliği ve yutma güçlüğü, prognozu ağır seyreden bazı hastalarda görülebilir. Hastalar sandalyeye bağımlı oldukları için postür bozukluğuna bağlı deformiteler ve skolyoz hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler. Solunum fonksiyonlarındaki prognoz, destek tedavisinin sağlanması nedeniyle olarak hastaların sağkalım süreleri değişmektedir (115).

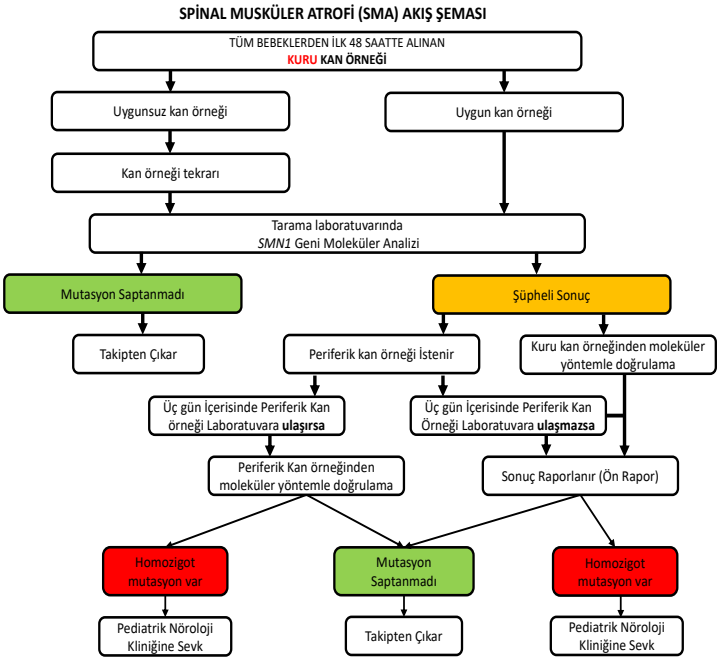
SMA Tip 3, Juvenil SMA veya Kugelberg-Welander hastalığı olarak da bilinen ve hastaların %15'ini etkileyen bir türdür. Semptomlar 18 ay ile yetişkinlik arasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Baş kontrolü, desteksiz oturma ve yürüme gibi motor gelişim basamakları zamanında kazanılır. Zihinsel işlevlerde bir bozulma görülmez. Hastalar genellikle proksimal kas zayıflığı ile sık düşme, merdiven çıkmada zorlanma ve yürüme bozukluğu gibi şikayetlerle başvururlar. Alt bacaklarda bulgular daha belirgindir. Dilde titreme, ekstremite uç kısımlarda titreme ve olabilir. Solunum kasları etkilenmediği için yaşam süresi normaldir (116).

SMA Tip 4, erişkin başlangıçlı SMA olarak da bilinen ve hastaların %5'inden azını etkileyen bir türdür. Semptomlar genellikle 35 yaşından sonra ortaya çıkar ve SMA Tip 3'e benzer şekilde alt bacaklarda ilerleyici kas zayıflığı ile kendini gösterir. Hastalar genellikle yaşamları boyunca yürüme yeteneklerini korurlar. Uç kısımlarda titreme ve dilde titremeler görülebilir. Zihinsel işlevler normaldir. Solunum kasları ve yutma kasları genellikle etkilenmediği için yaşam süresi normaldir (117).

2.4.6.2. Spinal Musküler Atrofinin Taranması

SMA, dünyada bebek ölümlerinin en sık kalıtsal sebeplerinden olup Dünyada,10.000 canlı gerçekleşen doğumda ortalama 1-3 oranında görülmektedir (118,119). Türkiye'de SMN1 gen mutasyonlarını taşıyan kişilerin oranı 40'ta 1 ile 60'ta 1 arasındadır. Hastalığın ne kadar yaygın olduğu ve taşıyıcılık oranları tam olarak bilinmemekle birlikte, her yıl yaklaşık 130-180 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 3000 SMA hastası takip edilmektedir (109)

Spinal Musküler Atrofi (SMA)'da erken teşhis ve tedavi, hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Bu nedenle, 9 Mayıs 2022'den itibaren Türkiye'de yenidoğanlarda SMA taraması altıncı hastalık olarak Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı'na dahil edilmiştir (109).



Şekil 2.6. SMA Akış Şeması (120)

2.4.6.3. Spinal Musküler Atrofi Tedavi ve İzlem

SMA hastalarının tedavisi yakın bir zamana kadar semptomlara yönelik, beslenme sorunlarının önlenmesi, solunum fonksiyonlarını iyileştirme ve fiziksel rehabilitasyon gibi destekleyici tedavi şeklinde olmuştur. Son yıllarda, tedavi açısından büyük bir ilerleme kaydedilmiş olup SMA tedavisi, gen tedavisi ile defektif SMN1 geninin değiştirilmesi gibi SMN proteini düzeyini artırmayı amaçlayan tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalara devam edilmektedir (109).

Antisens oligonükleotitler (ASO); genellikle 15-20 nükleotit uzunluğunda DNA veya RNA dizileri olup, spesifik hedef mRNA molekülüne tamamlayıcı olma özelliğine sahiptirler (121). ASO'lar, RNA'yı parçalama, protein sentezini engelleme ve pre-mRNA'nın işlenmiş mRNA'ya dönüşümünü kontrol etme gibi farklı işlevler görür (122). Nusinersen, SMN2 geninin pre-mRNA uçbirleştirmesini değiştiren bir antisens oligonükleotittir. Bu sayede ekzon 7'nin transkripsiyonunu sağlayarak tam uzunlukta SMN protein üretimini artırır. FDA tarafından 23 Aralık 2016'da hem çocuk hem de yetişkin SMA hastalarının tedavisinde tüm SMA tipleri için onaylanmıştır (123). Yaklaşık bir yıl sonra da Avrupa İlaç Ajansı (EMA- European Medicines Agency) tedaviye onay vermiştir (124).

SMN1 geninin işlev bozukluğuna bağlı SMA hastalığında umut vadeden bir diğer tedavi yöntemi ise gen tedavisidir. Nispeten küçük boyutundan dolayı SMN1 geni, kendi kendini kopyalayabilen ve hücrelere taşınabilen bir viral vektör içine başarıyla yerleştirilebilir (125). SMN1 geninin hücrelere taşınmasında ideal bir araç olan Adeno İlişkili Virus Serotip 9 (AAV9), kan-beyin bariyerini aşma yeteneğine sahip bir viral vektördür (126). Hayvan modellerinde AAV9 aracılı gen tedavisinin, SMA'nın klinik, elektrofizyolojik ve patolojik semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (127). Onasemnogene abeparvovec-xioi, işlevsel SMN1 genini motor nöron hücrelerine taşımak için tasarlanmış AAV9 tabanlı bir gen tedavisidir. Bu tedavi, 24 Mayıs 2019'da FDA tarafından 2 yaş altı SMA Tip 1 hastalarında onaylanmıştır (128). Yaklaşık bir yıl sonra, 26 Mart 2020'de Avrupa İlaç Ajansı, aynı molekülü 21 kilogram altı SMA Tip 1 hastalarında kullanım için onaylamıştır (129). Ülkemizde ise 2021 yılında Sağlık Bakanlığı SMA Bilim Kurulu toplantısında tedavinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş ve ek kanıt bulunmadığına dair bilgilendirme yapılmıştır (130).

SMN2 geninin pre-mRNA uçbirleştirmesini düzenleyen küçük moleküller, SMA tedavisinde umut vadeden bir başka stratejidir. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu moleküllerin hem merkezi sinir sisteminde hem de diğer dokularda SMN protein seviyelerini artırdığını, motor fonksiyonları iyileştirdiğini ve hayatta kalma süresini uzattığını göstermiştir (109).

Motor nöronların hasarlanması SMA'nın temel patofizyolojik özelliği olduğundan, motor nöron fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Bu kapsamda, Gabapentin ve Riluzol gibi nöronal eksitotoksisiteyi azaltan nöroprotektif ilaçlar da araştırılmıştır. Ancak insan çalışmaları, Riluzol'un SMA'da klinik bir fayda sağlamadığını göstermiştir (131). Benzer şekilde Gabapentin ile ilgili klinik çalışmalarda kötü sonuçlar elde edilmiştir (132). ALS tedavisinde kullanılan Edaravone ve antiepileptik ilaç Levetirasetam'ın, laboratuvar ortamındaki çalışmalarda motor sinir hücrelerinin yaşamasını sağlayarak hastalığın gidişatını olumlu etkileyebileceği ortaya konmuştur (133).

Motor nöron kaybından kaynaklanan kas güçsüzlüğünü önlemek için SMA'da kasların kasılma yeteneğini ve kütlesini artırmak yeni bir tedavi yöntemi olarak öne çıkıyor. Bu amaçla miyostatin inhibitörleri adı verilen ilaçlar geliştirilmiştir. Miyostatin, TGF beta protein ailesine üye olan ve kas hücreleri (miyositler) tarafından üretilen bir büyüme ve farklılaşma faktörüdür. SMA hayvan modellerinde miyostatin inhibitörlerinin kas kütlesi ve yaşam süresinde %25'e kadar artış sağlayabildiği gösterilmiştir (134). Devam eden bir diğer çalışma ise hızlı iskelet troponin aktivatörleri üzerindedir. Bu moleküller, kasın kasılma birimi olan sarkomerin kalsiyum duyarlılığını artırarak kas gücünü ve işlevini geliştirme potansiyeline sahiptir. Bu alandaki araştırmalar halen devam etmektedir ve hızlı iskelet troponin aktivatörleri'nin kas hastalıklarının tedavisinde yeni bir umut ışığı olabileceği düşünülmektedir (109).

Son olarak, motor nöronlar ve iskelet kası lifleri arasındaki bağlantıyı sağlayan nöromüsküler kavşak (NMK) üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. SMA hastalarında NMK'da hem yapısal hem de işlevsel anormallikler gözlemlenmiştir. Bu nedenle, nöromüsküler iletimi güçlendirmek, SMA tedavisinde yeni bir umut ışığı olarak ortaya çıkmaktadır (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. Etik Onay

Araştırmamız öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar no: 30.03.2023/ 02-97). Çalışmamız retrospektif dosya taraması olarak planlandığı için bilgilendirilmiş onam alınamamıştır.

3.3. Çalışma Evreni

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na bağlı faaliyet yürütmekte olan üç birimli Saltuklu Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'nde (EASM) gerçekleştirilmiştir. Tam bir takvim yılı içerisinde, 2022 yılında doğmuş ve tarafımızdan topak kanı alınmış yenidoğanların topuk kanı sonuçları çalışmamızın evrenini oluşturmuştur. Dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun tüm yenidoğan topuk kanları sonuçları çalışmamıza alınmıştır. Topuk kanı normal çıkmayıp sevk edilen yenidoğanların sevk sonucu da dosya arşiv taramasıyla araştırılması planlanmıştır.

3.4. Çalışma Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri, Saltuklu EASM'de tarafımıza kayıtlı ve 2022 yılında doğan, topuk kanı taraması tarafımızca alınmış, sonrasında sonuçları takip edilmiş yenidoğanlar dahil edilmiştir. Çalışmamızdan dışlama kriterleri ise, topuk kanı alımını reddedip sonucu olmayanlar, bize kayıtlı olmayan ve dolayısıyla tarama sonuçları takibi yapılamayanlar ve sevk sonucu eksik olanlar çalışmaya alınmamıştır.

3.5. Çalışma Formu

Dosya arşiv taramasında bebeğin ve ailesinin sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Bu kapsamda, yenidoğanın doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, baş çevresi, boyu, aile öyküsü, annenin sosyodemografik özellikleri ile yenidoğandan

alınan topuk kanı sayısı ve sonuçları ile sevk durumu ve sonuçları taranarak kaydedilmiştir (bkz. Ek 1).

3.6. İstatistiksel Analiz

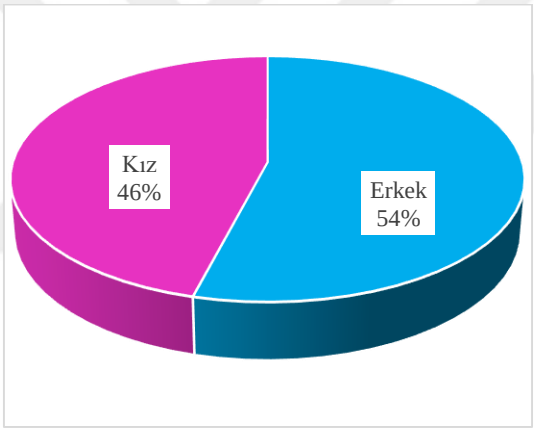
Çalışma sonucunda ulaşılan veriler SPSS V27 (IBM, ABD) programı ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik veriler ise frekans ve yüzde ile sunulmuştur. Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun istatistiksel karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya kapsamında 2022 yılı içerinde topuk kanı bilgisi taranan 197 bebekten bir tanesi topuk kanı başka ASM'de alınıp takip edildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 196 bebeğin %54,1'i (n=106) erkek, %45,9'u (n=90) kız idi (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bebeklerin Cinsiyet Dağılımları

	N	%
Erkek	106	54,1
Kız	90	45,9
Toplam	196	100

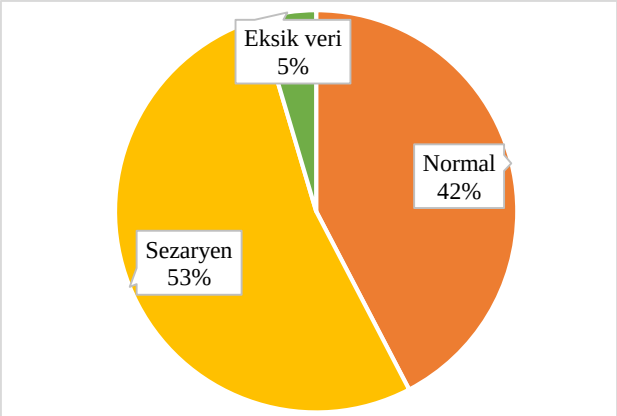


Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı

Bebeklerin %53,1'i (n=104) sezaryen doğum iken, %42,3'ü (n=83) normal doğum ile doğmuş, 9 bebeğin ise bu bilgisi bulunmamakta idi (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Bebeklerin Doğum Şekline Göre Dağılımı

	N	%	Geçerli %
Normal	83	42,3	44,4
Sezaryen	104	53,1	55,6
Ara Toplam	187	95,4	100,0
Eksik veri	9	4,6	
Toplam	196	100,0	



Şekil.4.2. Doğum Şekli

Bebeklerin ortalama doğum haftası 37,98 ± 1,99 idi (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Bebeklerin Doğum Haftası Dağılımı

N	Geçerli	164
	Eksik veri	32
Ortalama		37,98
Ortanca		38,00
Std. Sapma		1,99
Range		10
Minimum		31
Maksimum		41

Bebeklerin doğum kiloları ortalama 2948 ± 527 gr idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bebeklerin Doğum Kilolarının Dağılımı

N	Geçerli	193
	Eksik veri	3
Ortalama		2948,70
Ortanca		3000,00
Std. Sapma		527,39
Range		3400
Minimum		900
Maksimum		4300

Bebeklerin ortalama doğum boyu 49,34 ± 3,02 cm idi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bebeklerin Doğum Boylarının Dağılımı

N	Geçerli	183
	Eksik veri	13
Ortalama		49,34
Ortanca		50,00
Std. Sapma		3,02
Range		23
Minimum		35
Maksimum		58

Bebeklerin doğum baş çevresi ortalaması 34,75 ± 1,58 idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bebeklerin Ortalama Baş Çevresi Dağılımı

N	Geçerli	183
	Eksik veri	13
Ortalama		34,75
Ortanca		35,00
Std. Sapma		1,58
Range		8
Minimum		31
Maksimum		39

Bebeklerin anne yaşı ortalaması 28,23 ± 5,18 idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Anne Yaşlarının Dağılımı.

N	Geçerli	166
	Eksik veri	30
Ortalama		28,23
Ortanca		28,00
Std. Sapma		5,18
Range		25
Minimum		18
Maksimum		43

Bebeklerin ortalama baba yaşları 34,09 ± 6,13 idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Baba Yaşlarının Dağılımı.

N	Geçerli	119
	Eksik veri	77
Ortalama		34,09
Ortanca		33,00
Std. Sapma		6,13
Range		34
Minimum		21
Maksimum		55

Bebeklerin anneleri çoğunlukla ev hanımı idi (%72,4) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Anne Mesleklerinin Dağılımı

	N	**%**	**Geçerli %**
Ev hanımı	142	72,4	86,6
Memur	21	10,7	12,8
Öğretmen	1	0,5	0,6
Ara Toplam	164	83,7	100,0
Eksik Veri	32	16,3	
Toplam	196	100,0	

Annelerin eğitim düzeyi Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Annelerin Eğitim Düzeyi Dağılımı.

	N	**%**	**Geçerli %**
İlkokul	27	13,8	16,5
Ortaokul	42	21,4	25,6
Lise	34	17,3	20,7
Üniversite	61	31,1	37,2
Ara Toplam	164	83,7	100,0
Eksik veri	32	16,3	
Toplam	196	100,0	

Topuk kanında taranan hastalıklardan aile öyküsü verileri Tablo 4.11'de verilmiştir. Bir bebeğin ailesinde fenilketonüri pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 4.11. Bebeklerin Ailelerinde Topuk Kanında Taranan Hastalık Öyküsü**.**

	N	%	Geçerli %
Yok	164	83,7	99,4
Var	1	0,5	0,6
Ara Toplam	165	84,2	100,0
Eksik veri	31	15,8	
Toplam	196	100,0	

Gebelikte riskli gebelik durumu bebeklerin %23,5'inde (n=46) mevcuttu (Tablo 4.12).

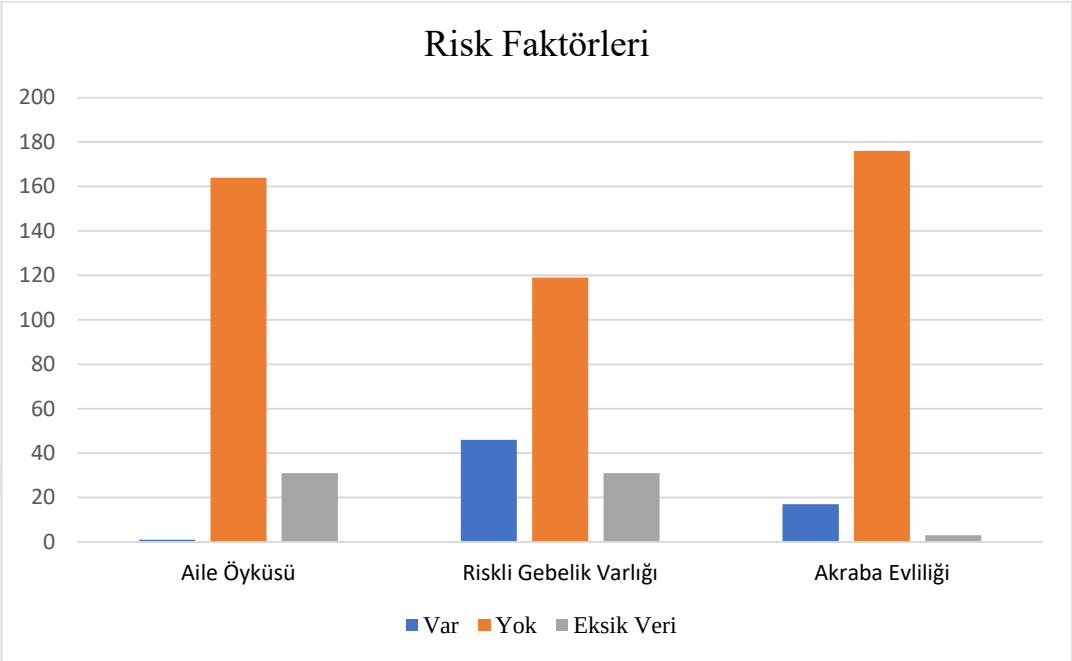
Tablo 4.12. Riskli Gebelik Varlığı.

	N	%	Geçerli %
Yok	119	60,7	72,1
Var	46	23,5	27,9
Ara Toplam	165	84,2	100,0
Eksik veri	31	15,8	
Toplam	196	100,0	

Akraba evliliği bebeklerin %8,7'sinde (n=17) mevcuttu (Tablo 4.13, Şekil.4.3).

Tablo 4.13. Akraba Evliliği Varlığı.

	N	%	Geçerli %
Yok	176	89,8	91,2
Var	17	8,7	8,8
Ara Toplam	193	98,5	100,0
Eksik veri	3	1,5	
Toplam	196	100,0	



Şekil.4.3. Risk Faktörleri

Akraba evliliği olan ebeveynlerin akrabalık dereceleri Tablo 4.14'de sunulmuştur.

Tablo 4.14. Ebeveynlerin Akraba Dereceleri**.**

	N	**%**
2.Derece Akrabalık	7	41,2
3.Derece Akrabalık	10	58,8
Toplam	17	100,0

Bebeğin ailenin kaçıncı bebeği olduğu Tablo 4.15'de sunulmuştur.

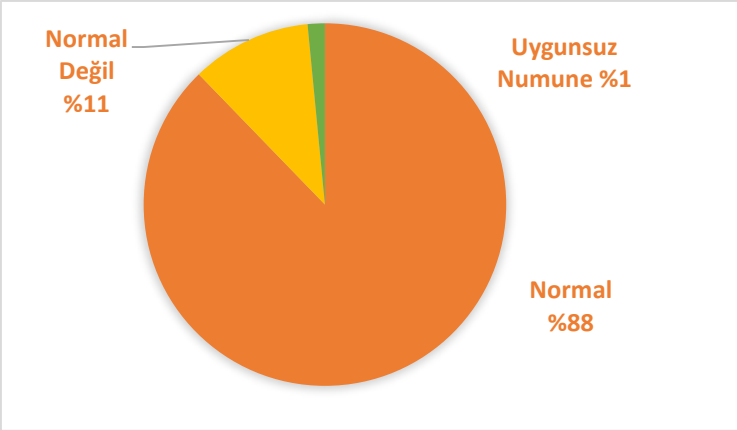
Tablo 4.15. Bebek Ailenin Kaçıncı Bebeği

	N	%	Geçerli %
Birinci	65	33,2	39,2
İkinci	43	21,9	25,9
Üçüncü	27	13,8	16,3
Dördüncü	16	8,2	9,6
Beşinci	10	5,1	6,0
Altıncı	3	1,5	1,8
Yedinci	2	1,0	1,2
Ara Toplam	166	84,7	100,0
Eksik veri	30	15,3	
Toplam	196	100,0	

ASM'de alınan topuk kanı sonuçlarına göre (Tablo 4.16) alınan topuk kanlarının %87,8'i (n=172) normal olarak gelmiş, %10,7'sinin sonucunun normal olmadığı, 3 numune ise uygunsuz numune olarak tekrarı istenmiştir (Şekil 4.4).

Tablo 4.16. ASM'de Alınan Topuk Kanı Sonuçları

	N	%
Normal	172	87,8
Normal değil	21	10,7
Uygunsuz numune	3	1,5
Toplam	196	100,0

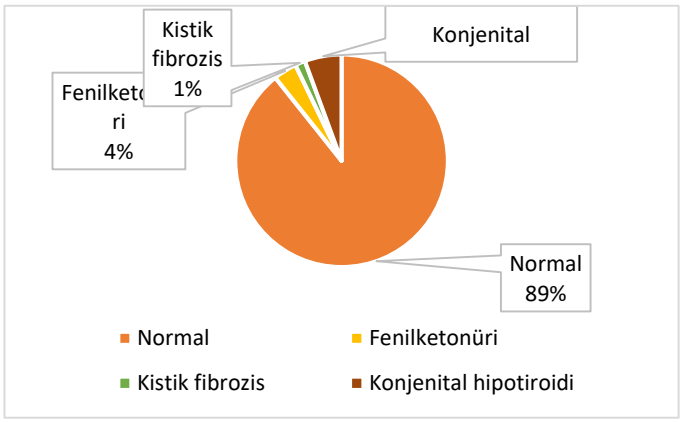


Şekil.4.4. ASM'de Alınan Topuk Kanı Sonuçları

Normal olmayan topuk kanlarında şüpheli bulunan hastalıkların dağılımı Tablo 4.17'de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Tekrar Numune İstenen Şüpheli Topuk Kanı Hastalığı.

	N	%
Normal	175	89,3
Fenilketonüri	7	3,6
Kistik fibrozis	3	1,5
Konjenital hipotiroidi	11	5,6
Toplam	196	100,0



Şekil.4.5. Tekrar Numune İstenen Şüpheli Topuk Kanı Hastalığı.

Tekrar topuk kanı alınan bebeklerin üçüncü topuk kanı sonuçları Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Üçüncü Topuk Kanı Sonuçları

	N	%
Normal	17	80,9
Normal değil	4	19,1
Toplam	21	100,0

Üçüncü topuk kanı sonucu normal olmayan ve sevk edilen dört bebeğin sonucunda ise üç bebeğin sonucu normal olarak gelmiş, sadece bir bebeğin sevk sonucu patolojik olarak saptanmıştır. Anormal olarak bildirilen ve sevk edilen dört şüpheli sonuçtan iki tanesi konjenital hipotiroidi, bir tanesi kistik fibrozis ve bir tanesi ise fenilketonüri idi. Sevk sonucu ise sadece bir yenidoğan konjenital hipotiroidi kesin tanı almıştır. Topuk kanından yapılan konjenital hipotiroidi testinin pozitif prediktif değeri %50 olarak bulunmuştur.

ASM'de alınan ikinci topuk kanı sonucuna göre normal- normal olmayan olmak üzere oluşturulan iki grubun bebeğin ve ailesinin demografik özelliklerine göre karşılaştırmaları Tablo 4.19'da sunulmuştur. Buna göre sadece aile öyküsü olanlarda topuk kanı sonucu anlamlı bulunmuş, diğer tüm özellikler ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.19. Topuk Kanı Sonucu Normal Olan ve Olmayan Bebeklerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	P
Cinsiyet	0,585*
Doğum şekli	0,626*
Doğum haftası	0.157†
Doğum kilosu	0.269†
Doğum boyu	0.254†
Doğum baş çevresi	0.678†
Anne yaşı	0.905†
Baba yaşı	0.905†
Anne mesleği	0,868*
Anne eğitim düzeyi	0,861*
Ailenin kaçıncı bebeği	0.560†
Aile öyküsü	**0,021***
Riskli gebelik	0,171*
Akraba evliliği	0,619*
Ailenin kaçıncı bebeği	0,339*

* Pearson Chi-kare testi

† Mann–Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bebeklerin topuk kanı tarama sonuçlarını ve takipleri sonucunu araştırıp bebeklerin demografik özellikleri ile olan ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda bir takvim yılı içerisinde bir Eğitim ASM'de alınan topuk kanı sonuçları değerlendirilmiş, çalışmaya dahil edilen 196 bebeğin %10,7'sinin (n=21) sonucu normal olmadığı saptanmıştır. Bu bebeklerde sırasıyla konjenital hipotiroidi, fenilketonüri ve kistik fibrozis sonuçları normal dışı saptanmıştır. Normal olmayan topuk kanı sonuçları ile bebeklerin demografik özellikleri arasında sadece aile öyküsü arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

ASM'de alınan topuk kanı normal olmadığı için tekrar topuk kanı için çağrılmış, bu bebeklerden de 4 kişi tekrar normal olmayan sonuç saptanması nedeniyle sevk edilmiş, ancak sadece bir bebek konjenital hipotiroidi tanısı almış olup tedavisine başlanmıştır.

Genetik olarak kalıtılan hastalıkların artış olmasının temelinde akraba evlilik sıklığı önemli bir neden olup; 2016 yılında Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) yapmış olduğu analize göre akraba evliliği oranı %23,2 olarak raporlanmıştır (136). TÜİK'in 2022 yılında yaptığı son analizde ise bu oranın %3,9'a kadar gerilediği bildirilmiştir (137). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise bu oran %8,7 olarak belirlenmiştir. Bu farklılığın oluşmasında bölgesel kültürel farklılıktan kaynaklığını düşünmekteyiz

Sağlık bakanlığı tarafından yürütülen çalışmada fenilketonürinin görülme sıklığı ülkemizde, 2001 yılında 2600 canlı doğumda bir olarak belirtilmiştir. 2006 yılında yapılan araştırmada ise; akraba evliliğinin her 4 kişide bir olmasına ve her 100 kişiden 4'ü fenilketonüri taşıyıcısı olmasına bağlı 4500 canlı doğumda bir olarak belirlenmiştir. Bu düşüşün sebebi olarak akraba evliliğin giderek azalması olduğu düşünülmektedir. Görülme oranı Avrupa ülkelerinde ise ortalama 10000 canlı doğumda bir olarak belirlenmiştir. Yine bunun sebebi olarak akraba evliliği öngörülmektedir. Bizim yürüttüğümüz araştırmada akraba evliliği oranı %8,7 olup 196 yenidoğanda fenilketonürili tanısı alan görülmemiştir. Bizim yaptığımız araştırmada böyle sonuçlanmasının sebebi akraba evlilik oranın daha düşük olması ve

araştırma yaptığımız birey sayısın 196 kişi olmasına bağlı farklılık göstermiş olabilir (2,138).

Araştırmamız, birinci çocukta fenilkentonüri tanısı konulmuş olup ikinci çocukta alınan topuk kanında fenilketonüri şüphesi olması aile öyküsü ve buna bağlı literatürle uyumlu olarak akraba evliliğinin önemini göstermektedir.

Konjenital hipotiroidi), en sık görülen metabolik hastalıklardan biridir. Farklı ırklarda ve etnik kökenlerde değişiklik gösteren prevalansı, yapılan araştırmalara göre dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda birdir. Ülkemizde ise 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen bir insidans çalışması, kalıcı konjenital hipotiroidinin 3344 canlı doğumda bir sıklıkla görüldüğünü ortaya koymuştur.(2). 1991 ve 1992 yılları arasında yenidoğanlardan alınan 30.097 kan örneğini inceleyen bir çalışma, konjenital hipotiroidi (KH) insidansının 1/2736 olduğunu ortaya koymuştur (139). Şimşek E. Ve arkadaşları tarafından 2000-2002 yılları arasında üç ilde (Bolu, Düzce ve Zonguldak) yapılan çalışmada ise; 18.606 yenidoğan tarandı ve taramalar sonucunda sekiz konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Araştırma sonucunda batı Karadeniz bölgesinde görülme sıklığı 2326 canlı doğumda bir olarak raporlanmıştır. Bizim yapmış olduğumuz araştırmada ise, 196 canlı doğumdan bir tanesi konjenital hipotiroidi tanısı almış olup literatürle görülme oranına göre farklı olduğu görülmektedir. Bu farklılığın nedeni ise çalışmaya alınan birey sayılarının farklı olmasına, bölgeden bölgeye akraba evlilik oranlarının değişmesi ve araştırma yapılan yıllıların farklılığına bağlı olarak oluşabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda diğer değerlendirdiğimiz bulgu ise; sevk ettiğimiz hastaların kaçında kesin Konjenital hipotiroidi tanısı konulması idi. Donbaloğlu Z. ve ark. 2019 da yapmış olduğu çalışmada; tarama programı kapsamında ileri merkeze yönlendiren 109 yenidoğan dan 60'ına konjenital hipotiroidi tanısı konulmuş olup ileri merkeze yönlendirilen hastaların tanı doğrulama oranı %55 olarak belirlenmiştir (140). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise ileri merkeze konjenital hipotiroidi için iki yenidoğan yönlendirilmiş olup bir tanesine kesin tanı konulmuştur. İleri merkeze yönlendirilen hastaların tanı doğrulama oranı %50 olarak belirlenmiş olup literatürdeki çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Biyotinidaz eksikliği, yenidoğan tarama programları ile takip edilen nadir bir metabolik hastalıktır. Görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre değişiklik gösterebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda biyotinidaz eksikliği prevalansı 1:72.000 ile 1:126.000 arasında değişmektedir.1992 yılında 17 eyaleti kapsayan bir tarama çalışmasında, 1.224.018 yenidoğan taranmış ve 14 vaka saptanmıştır. Bu bulgular, biyotinidaz eksikliğinin görülme sıklığının yaklaşık 87.000 canlı doğumda bir olduğunu göstermektedir(141). Macaristan'da 1989-2001 yılları arasında 1.336.145 yenidoğan taranmış ve 58 biyotinidaz eksikliği vakası saptanmıştır (yaklaşık 23.000'de bir) (142). 2004 yılında yapılan bir çalışmada 225.136 yenidoğan taranmış ve bu hastalığın en sık görüldüğü ülke olarak Brezilya öne çıkmıştır. Bu çalışmada biyotinidaz eksikliği prevalansının 9.000 canlı doğumda bir olduğu belirtilmiştir (143). Türkiye'de biyotinidaz eksikliği görülme sıklığı ile ilgili kapsamlı bir ülke çapında çalışma bulunmamakla birlikte, İstanbul İli Yenidoğan Tarama Programı kapsamında yapılan bir araştırma bize önemli bilgiler sunmaktadır. Bu araştırmada, Ağustos 1991 ve Mayıs 1999 tarihleri arasında 466.192 yenidoğandan alınan kan örnekleri incelenmiştir. Sonuçlar, 43 yenidoğanda (29'u belirgin, 14'ü kısmi) biyotinidaz eksikliği olduğunu göstermiştir. Bu veriler ışığında, Türkiye'de biyotinidaz eksikliği görülme sıklığının yaklaşık 11.763 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığının bu kadar yüksek olması, akraba evliliklerinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (144). İstanbul İli Yenidoğan Tarama Programı'ndan elde edilen verilere ek olarak, Sancaktar tarafından 2007 yılında Sivas, Malatya, Erzincan, Yozgat ve Tokat illerini kapsayan bir çalışma da biyotinidaz eksikliği görülme sıklığı hakkında bilgi sunmaktadır. Bu araştırmada 34.378 yenidoğanda biyotinidaz eksikliği taraması yapılmış ve sadece 1 vakada enzim aktivitesinin %17,6 olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, bu bölgede hastalığın görülme sıklığının 34.378 canlı doğumda bir olduğunu göstermektedir (145). Bizim 196 birey üzerinden yaptığımız çalışmada ise biyotinidaz vakasına rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalar oluşan bu farkın akraba evlilik oranın farklılık bölgeden bölgeye farklılık göstermesi ve çalışma yapılan birey sayısının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Erol ve ark. tarafından 2023'de yapılan bir çalışmada ise, tarama programıyla biyotinidaz eksikliği yönüyle anormal gelen ve ileri basamağa sevk edilen 700

yenidoğandan 284'üne kesin tanı konulmuş ve bu oran %40,5 olarak belirlenmiştir (146). Bizim yaptığımız çalışmada biyotinidaz eksikliği şüphesi ile sevk edilen veya tanı alan yenidoğan saptanmamıştır.

Kistik fibrozis (KF), beyaz ırkta otozomal resesif kalıtsal bir hastalık olup, yaklaşık 25 kişide 1 taşıyıcı bulunur ve 2000-3500 canlı doğumda 1 vakaya rastlanır. Türkiye'de sınırlı sayıda araştırma, hastalığın 3000 canlı doğumda 1 görüldüğünü göstermektedir. Akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde ise bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (147). Hangül ve ark. tarafından 2015-2016 yılları arasında Konya ve Kayseri'de yapılan çalışmada, 119.006 canlı doğumun hepsine tarama programı uygulanmış, ilk taramada 3.325 yenidoğanda KF tespit edilmiş, test tekrarından sonra 808 bebek kaldı ve ileri değerlendirme için KF merkezlerine yönlendirilmiş, ter testi ile 20'sinde KF ile uyumlu ter testi sonucu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ise görülme sıklığı 3.400 canlı doğumda bir olarak raporlanmıştır (148). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise 196 yenidoğandan ilk tarama testi kistik fibrozis için anormal gelen hasta sayısı üç olup tekrar test gönderimi sonrası kalan hastası birdir. Toplam 196 yenidoğandan bir tanesi ter testi için ileri merkeze yönlendirilmiş olup onun da ter testi normal olarak değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışmada ilk test oranları ve ikinci test sonrası ileri merkeze sevk edilen yenidoğan oranları literatürdeki bu çalışmayla uyumlu olup kesin tanı oranı yönüyle farklılık göstermektedir. Bu durum çalışmamızın örneklem sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Şaşihüseyinoğlu ve ark. tarafından 2015-2016 yılları arasında Adana'da yapılan bir çalışmada; toplam 77.437 yenidoğandan 207 tanesini kistik fibrozis yönüyle şüpheli sonuçlanarak ileri merkeze sevk edilmiştir. İleri merkezde ise 207 bebekten 184 çalışmaya dahil edilerek ileri testler yapılmış ve 184 bebekten ise 12 tanesine kesin tanı konulmuştur. Tarama programı kapsamında yönlendirilen hastaların, kesin tanı koyulma yüzdesi %6,5 olarak raporlanmış, çalışma sonucunda Adana Bölgesi kistik fibrozis görülme sıklığı 6452 canlı doğumda bir olarak belirtilmiştir (149). Bizim yaptığımız çalışmada ise 196 canlı doğumdan bir tanesi kistik fibrozis açısından anlamlı olup iler merkeze sevki yapılmış ama sonuç negatif gelmiştir.

Topuk kanı örneğinde taradığımız bir diğer hastalık ise böbrek üstü bezi yetmezliği olarak da bilinen konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'dir. Bu hastalığa yönelik yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Klinik bulgulara dayalı olarak insidansı 35.000 canlı doğumda bir olarak tahmin edilirken, yenidoğan taramaları ile genel insidans 10.000 ila 20.000 canlı doğumda bir olarak belirlenmiştir. Bazı etnik gruplarda ve akraba evliliğinin yaygın olduğu coğrafyalarda bu hastalığın görülme sıklığı oldukça yüksektir. Örneğin, Alaskalı Eskimolarda insidans 282 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Asya, Avustralya ve birçok Avrupa ülkesinde KAH için yenidoğan taraması yapılarak hastalığın yaygınlığı ve görülme sıklığı araştırılmıştır. Tarama sırasında takip edilecek adımlar ve kullanılacak eşik değerler de belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı ile ortaklaşa yürütülen Ulusal Konjenital Adrenal Hiperplazi Yenidoğan Tarama Programı kapsamında, 3 Mart - 15 Temmuz 2018 tarihleri arasında dört pilot ilde (Adana, Kayseri, Konya, Samsun) 38.935 yenidoğan taraması içeren bir pilot çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu ön çalışma sonucunda, 21-OH eksikliğine bağlı KAH sıklığının 7.787 canlı doğumda bir olduğu raporlanmıştır. Daha geniş kapsamlı, 200.000 yenidoğanı kapsayan bir tarama çalışması planlanmış olsa da henüz hayata geçirilmemiştir. Kendi çalışmamızda ise 196 yenidoğan taraması yapılmış ve KAH'a rastlanmamıştır. Bunun nedeni olarak taranan yenidoğan sayısının azlığı ve akraba evliliği oranındaki farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz.

Son olarak 2022’den beri Ulusal Tarama Programına dahil edilen SMA için ise yeni tarama programına alındığı için yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. SMA hastalığı 1/40-60 oranında taşıyıcı oranına sahiptir. SMA taşıyıcılığı için yapılan veri sayısı fazla olan, geniş ve çok uluslu bir çalışmada, insidansı 11.000 canlı doğumda bir olarak raporlanmıştır. Ülkemizde buna yönelik bir çalışma olmayıp, Spinal Musküler Atrofi (SMA) hastalığının toplumda ne kadar yaygın görüldüğü ve taşıyıcı oranları tam olarak bilinmemekle birlikte, Türkiye'de her yıl yaklaşık 1.200.000 bebek dünyaya geldiği ve bu bebeklerden tahmini 130-180 tanesinin (ortalama 150) SMA hastası olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde şu an yaklaşık 3000 SMA hastası tedavi görmektedir (150). Bizim yaptığımız çalışmada SMA tanısı alan yenidoğan olmamıştır.

Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız, topuk kanı tarama sonuçları ile ilişkili yapılan literatürde nadir çalışmalardan biridir. Bu bağlamda çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Yine bir takvim yılı içerisinde Aile Hekimliğinde alınan topuk kanı sonuçlarından bir tanesinin kesin tanı alarak konjenital hipotiroidi tanısı ile erken tanı ve tedavisinin başlanması, mevcut topuk kanı taramalarının önemini ortaya koymakta; koruyucu hekimlik gibi önemli bir misyonu bulunan Aile Hekimliğinde tarama programlarının eğitimin bir parçası olduğunu göstermesi bakımından öneme sahiptir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, elde ettiğimiz insidans değerleri toplumda beklenen değerlerden daha düşük olarak saptanmış olabilir. Bu durum, çalışmamızın bir yıllık süreçte elde edilen 196 yenidoğan ile sınırlı olması ile ilişkili olabilir. İkinci sınırlılık olarak, çalışmamız retrospektif olarak dosya taraması olduğu için bazı hasta ve aile öyküleri gibi bilgileri eksik olmasıdır. İleri, geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birinci basamakta verilen sağlık hizmetleri içerisinde en önemli yeri kapsayan bireyin sahip olduğu sağlığın korunması, bulgu vermeden oluşabilecek sağlık probleminin engellenmesi ve var olan hastalık halinin erken tanı ve tedavisi ile ilerlemesini durdurmayı hedefleyen koruyucu sağlık hizmetleridir. Birinci basamakta büyük önem arz eden koruyucu sağlık hizmetleri içerisinde yer alan ikincil korumada, neonatal tarama programı kapsamında yenidoğanlardan alınan topuk kanından bakılan altı farklı hastalık taranarak mortalite ve morbidite en aza indirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamız Aile Hekimliğinde tarama programının sonuçları ile ilgili yapılan literatürde ilk çalışma olup, hangi sosyodemografik özelliklerden etkilendiği konusunda bir araştırma yapılmıştır. Çalışmamıza 196 yenidoğandan alınan topuk kanı ve sevk sonuçları incelenmiştir. Genetik olarak kalıtılan hastalıklarda akraba evliliği önemli bir risk faktörü olup yaptığımız çalışma %8,7 oranında olması nedeniyle yapılan diğer çalışmalara göre hastalık oranı daha düşük bulunmuştur.

Aile Hekimliğinde alınan 196 topuk kanından 21 tanesinde konjenital hipotiroidi, fenilketonüri ve kistik fibrozis şüphesi tespit edilmiştir. Tekrar alınan 21 topuk kanından dört tanesinde yine anormal sonuç gelmiş, bu dört sonuçtan iki tanesi konjenital hipotiroidi, bir tanesi kistik fibrozis ve bir tanesi ise fenilketonüri için sevk edilmiştir. En son bir yenidoğana konjenital hipotiroidi kesin tanısı ile tedaviye başlanılmıştır. Toplam 196 yenidoğan topuk kanı ile taranarak bir yenidoğana konjenital hipotiroidi kesin tanısı konulup erken tedaviye başlanma imkânı elde edilmiş ve böylece oluşabilecek mortalite ve morbiditenin önüne geçilmiştir. Topuk kanından yapılan konjenital hipotiroidi testinin pozitif prediktif değeri %50 olarak saptanmıştır.

Çıkan sonuçlara göre önerilerimizi şu şekilde sıralayabiliriz;

✓Birinci basamak hekimleri, topuk kanı vermek istemeyen bireylere erken tanı ve tedavinin önemini anlatmalı ve kararsızlık olayı en aza indirmelidir.

✓Genetik olarak kalıtılan hastalıkların akraba evliliğin önemli bir risk faktörü olduğu, akraba evliliği oranı arttıkça hastalıkların görülme sıklığının arttığı konusu hakkında topluma eğitimler düzenlenmelidir.

✓Yaptığımız çalışmada aile öyküsü önemli bir risk faktörü olarak saptandığı için Aile Hekimlerinin mutlaka iyi bir öykü alması gerektiği ve buna yönelik olarak hastalara genetik danışmanlık verilerek preimplantasyon öncesi hastalıkların önüne geçilebileceği konusunda pozitif aile öyküsü olan ailelere eğitimler düzenlenmelidir.

✓Tüm bu konularda, birinci basamakta görevli olan aile hekimlerine; devamlı olarak aynı nüfusa hizmet vermesi, ailenin tüm üyelerini bilmesi, kişiyi bütüncül olarak ele alması ve bireylerle sürekli iletişim halinde olması nedeni ile aile hekimlerine toplum eğitimine yönelik önemli bir görev düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bayrak R, Ünsal A. Yenidoğan topuk kanı taraması işlem basamakları ve görev alan sağlık çalışanları. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 2022; 5(2). 60-68.

2. Neonatal Tarama Programı Genelgesi 2006/130. [İnternet]. Https://Www.Saglik.Gov.Tr/Tr-11079/Neonatal-Tarama-Programi-Genelgesi-2006--130.Html Son erişim tarihi: 19.03.2024.

3. Lafranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011 Oct;96(10):2959–67.

4. Wolf B. Biotinidase deficiency: "ıf you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have." Vol. 14, Genetics in Medicine. 2012. P. 565–75.

5. Prof. Dr. Refika Ersu, Doç. Dr. Erkan Çakır. Kistik Fibrizis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017; 8(5):25-34

6. Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. Vol. 30, Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. Elsevier Usa; 2017. P. 520–34.

7. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yenidoğan Metabolik Ve Endokrin Tarama Programı. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son erişim tarihi: 19.03.2024.

8. Recep Akdur, Meltem Çöl, Aysel Işık, Aysun İdil, Meral Durmuşoğlu, Arslan Tunşbilek. Halk Sağlığı. Antıp Aş Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. 1998; 26,12–13 P.

9. Gülel F, Çağlar A. Sağlık hizmetlerinden memnuniyet, etkinlik ve mekansal etkileşim analizi. Journal of Life Economics. 2015 Apr 1;2(2):29–58.

10. Akdeniz M, Kavukçu E. Quaternary prevention: First, do not harm. Türk Aile Hekimliği Dergisi. 2017 Jun 15;21(2):74–81.

11. Lindsay A, The lifetime prevention schedule establishing priorities among effective clinical prevention services in British Columbia. Summary and Technical Report. 2022 Sep. P 24.

12. Mustafa Fevzi Dikici, Mehtap Kartal, Serap Alptekin, Mahcube Çubukçu, Akın Serhat Ayanoğlu, Füsun Yarış. Aile hekimiliği kavramları, görev tanımı ve disiplininin tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27: 412-418

13. Akdeniz M, Kavukçu E. Quaternary prevention: First, do not harm. Türk Aile Hekimliği Dergisi. 2017 Jun 15;21(2):74–81.

14. Bae JM, Jamoulle M. Primary care physicians' action plans for responding to results of screening tests based on the concept of quaternary prevention. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2016 Nov 1;49(6):343–8.

15. İçke S, Ekti Genç R. National newborn screening tests carried out with heel lance and their ımportance. The Journal of Pediatric Research [Internet]. 2017 Dec 19;186–90. Available From: Http://Cms.Galenos.Com.Tr/Uploads/Article_16508/Jpr-4-4.Pdf

16. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: Reflections from 4 current and former members of the u.s. preventive services task force. Epidemiol Rev. 2011 Jul;33(1):20–35.

17. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn screening for inherited metabolic disorders; News and Views. Journal of Research in Medical Sciences. 2013; 18:801-81

18. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. Vol. 5, Jcrpe Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2013. P. 8–12.

19. Bülent Işık, Fulya Köse, Serkan Küçüktürk. Yenidoğan tarama programları. Sağlık Bilimleri Güncel Tartışmlar 2. Duvar Yayınları; İzmir. 2022:65–85.

20. Hilal Y, Ali Kemal F. Yenidoğanın değerlendirilmesi ve yenidoğan taramaları [Internet]. 2018. Available From: Https://Www.Researchgate.Net/Publication/326225061

21. İçke S, Ekti Genç R. National newborn screening tests carried out with heel lance and their ımportance. The Journal of Pediatric Research. 2017 Dec 19;186–90.

22. Strisciuglio P, Concolino D. New strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU). metabolites [Internet]. 2014 [Cited 2023 Nov 29];4:1007–17. Available From: Www.Mdpi.Com/Journal/Metabolites/Review

23. M.Hamza Müslümanoğlu, Naci Çine, Muhsin Özdemir, Oğuz Çilingir, Nurettin Başaran, Beyhan Durak. Fenilketonüri hastalığında prenatal-postnatal tanıda VNTR bağlantısı ve direk mutasyon analizleri birlikteliğinin avantajları. Kocatepe Tıp Dergisi. 2004:19–23.

24. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (bh4) deficiencies. Vol. 104, Molecular Genetics and Metabolism. 2011. 104 (Suppl):S2-S9

25. Christ SE, Huijbregts SCJ, De Sonneville LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and Underlying Mechanisms. Mol Genet Metab. 2010 Jan 1;99(Suppl.):S22–32.

26. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with pku treated early with diet alone: Revisiting the Evidence. Mol Genet Metab. 2010 Oct 1;101(2–3):99–109.

27. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in europe. hum mutat [Internet]. 2003 Apr 1 [Cited 2023 Nov 29];21(4):345–56. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1002/Humu.10192

28. Sağlık Bakanlığı Fenilketonüri Akış Şeması. Fenilketonüri sonuç değerlendirme. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

29. Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2010 Dec 1 [Cited 2023 Dec 19];33(6):659–64. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1007/S10545-010-9043-4

30. Agostoni C, Harvie A, Mcculloch Dl, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, Et Al. A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2006 Mar 1 [Cited 2023 Dec 19];48(3):207–12. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1017/S0012162206000442

31. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. J Pediatr. 2007 May 1;150(5):479–84.

32. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Et Al. phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. public health services. 2002 Sep, 25(5):333-46

33. Van Calcar SC, Macleod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, Et Al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids 1-4. Am J Clin Nutr [Internet]. 2009 [Cited 2023 Dec 22];89:1068–77. Available From: Http://Www.Pahdb.Mcgill.Ca/

34. Macleod EL, Clayton MK, Van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. Mol Genet Metab [Internet]. 2010 Aug [Cited 2023 Dec 22];100(4):303. Available From: /Pmc/Articles/Pmc2906609/

35. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, Mcdonald JD, Et Al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). J Inherit Metab Dis [Internet]. 2006 Dec 1 [Cited 2023 Dec 22];29(6):732–8. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1007/S10545-006-0395-8

36. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, Et AL. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of Pku: Effect on Blood Phenylalanine. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2007 Apr 1 [Cited 2023 Dec 22];30(2):153–8. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1007/S10545-007-0556-4

37. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, Et Al. The effects of large neutral amino acid supplements in Pku: An Mrs and Neuropsychological Study. Mol Genet Metab. 2007 May 1;91(1):48–54.

38. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (Bh4) deficiencies. Vol. 104, Molecular Genetics and Metabolism. 2011.

39. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Et Al. Executive function impairment in early-treated pku subjects with normal mental development. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2004 Mar 1 [Cited 2023 Dec 29];27(2):115–25. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1023/B%3abolı.0000028781.94251.1f

40. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. Am J Hum Genet [Internet]. 2007 [Cited 2023 Dec 29];81(5):1006. Available From: /Pmc/Articles/Pmc2265664/

41. Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. Adv Ther [Internet]. 2013 Mar 1 [Cited 2023 Dec 29];30(3):212–28. Available From: Https://Link.Springer.Com/Article/10.1007/S12325-013-0011-X

42. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (Bh4) responsiveness in phenylketonuria. J Pediatr [Internet]. 2007 Jun [Cited 2024 Jan 19];150(6):627–30. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/17517248/

43. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, Macdonald A, Et Al. Management of phenylketonuria in europe: Survey results from 19 countries. Mol Genet Metab [Internet]. 2010 Feb 1 [Cited 2024 Jan 19];99(2):109–15. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/19800826/

44. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) Treatment of Pku patients. Mol Genet Metab. 2012 Apr 1;105(4):672–6.

45. Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of Bh4-responsiveness in phenylalanine-hydroxylase-deficient ıtalian patients. Mol Genet Metab [Internet]. 2005 [Cited 2024 Jan 19];86 Suppl 1(Suppl.):67–74. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/16198137/

46. Blau N. Sapropterin Dihydrochloride For The Treatment Of Hyperphenylalaninemias. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2013 Sep [Cited 2024 Jan 19];9(9):1207–18. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/23705856/

47. Vajro P, Strisciuglio P, Houssin D, Huault G, Laurent J, Alvarez F, Et Al. Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. Https://Doi.Org/101056/Nejm199307293290517 [Internet]. 1993 Jul 29 [Cited 2024 Jan 19];329(5):363–363. Available From: Https://Www.Nejm.Org/Doi/10.1056/Nejm199307293290517

48. Eavri R, Lorberboum-Galski H. A novel approach for enzyme replacement therapy. the use of phenylalanine hydroxylase-based fusion proteins for the treatment of phenylketonuria. J Biol Chem [Internet]. 2007 Aug 10 [Cited 2024 Jan 19];282(32):23402–9. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/17565982/

49. Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, Et Al. A different approach to treatment of phenylketonuria: Phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1999 Mar 3 [Cited 2024 Jan 19];96(5):2339. Available From: /Pmc/Articles/Pmc26785/

50. Sarkissian Cn, Gámez A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now? mol genet metab [Internet]. 2005 [Cited 2024 Jan 19];86 Suppl 1(Suppl.):22–6. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/16165390/

51. Kang TS, Wang L, Sarkissian CN, Gámez A, Scriver CR, Stevens RC. Converting an injectable protein therapeutic into an oral form: phenylalanine ammonia lyase for phenylketonuria. Mol Genet Metab [Internet]. 2010 Jan [Cited 2024 Mar 4];99(1):4–9. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/19793667/

52. Harding CO. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. Clin Genet [Internet]. 2008 Aug [Cited 2024 Mar 4];74(2):97–104. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/18498375/

53. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2010 Dec [Cited 2024 Mar 4];33(6):681–7. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/20495959/

54. Enns GM, Millan MT. Cell-Based therapies for metabolic liver disease. Mol Genet Metab [Internet]. 2008 Sep [Cited 2024 Mar 4];95(1–2):3–10. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/18640065/

55. Ding Z, Georgiev P, Thöny B. Administration-Route and gender-independent long-term therapeutic correction of phenylketonuria (pku) in a mouse model by recombinant adeno-associated virus 8 pseudotyped vector-mediated gene transfer. Gene Ther [Internet]. 2006 Apr [Cited 2024 Mar 4];13(7):587–93. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/16319947/

56. Alexander IE, Cunningham SC, Logan GJ, Christodoulou J. Potential of aav vectors in the treatment of metabolic disease. Gene Ther [Internet]. 2008 Jun

[Cited 2024 Mar 4];15(11):831–9. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/18401432/

57. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2001 [Cited 2024 Mar 5];86(5):2009–14. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/11344199/

58. Al Taji E, Biebermann H, Límanová Z, Hníková O, Zikmund J, Dame C, Et Al. Screening for mutations in transcription factors in a czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel pax8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. Eur J Endocrinol [Internet]. 2007 May [Cited 2024 Mar 5];156(5):521–9. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/17468187/

59. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2011 Aug [Cited 2024 Mar 5];23(4):421–8. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/21543982/

60. Cangul H, Aycan Z, Olivera-Nappa A, Saglam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, Et Al. Thyroid dyshormonogenesis is mainly caused by tpo mutations in consanguineous community. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2013 Aug [Cited 2024 Mar 5];79(2):275–81. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/23236987/

61. Ali Ataş, Alpay Çakmak, Hikmet Karazeybek. Konjenital Hipotiroidizm. Dergi Park. 2007; 5(2):70-76.

62. Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. Mol Cell Endocrinol. 2006 Feb 26;246(1–2):121–7.

63. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun 1;21(2):193–208.

64. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. Journal of Endocrinology [Internet]. 2011 Apr 1 [Cited 2024 Mar 5];209(1):1–8. Available From: Https://Joe.Bioscientifica.Com/View/Journals/Joe/209/1/1.Xml

65. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. Journal of Endocrinology [Internet]. 2014 Jun 1 [Cited 2024 Mar 5];221(3):R87–103. Available From: Https://Joe.Bioscientifica.Com/View/Journals/Joe/221/3/R87.Xml

66. Ergenoğlu P, Yalciņ Çok O, Akin Ş, Ariboğan A. Konjenital hipotiroidizm ve bilateral nefrolitiyazisi olan bir hastada iki farkli anestezi yönetimi. Gogus-Kalp-Damar Anestezi ve Yogun Bakim Dernegi Dergisi. 2013 Mar;19(1):42–4.

67. Hüseyin Anıl Korkmaz. Konjenital hipotiroidizme yaklaşım. Smyrna Tıp Dergisi. 2018;8(1):61-68

68. Jones DE, Hart K, Shapira SK, Murray M, Atkinson-Dunn R, Rohrwasser A. Morbidity and mortality weekly report ıdentification of primary congenital hypothyroidism based on two newborn screens-utah, 2010-2016 [Internet]. Available From: Https://Www.Newsteps.Org/Resources/Number-Required-Newborn-Screens-

69. Pankaj Agrawal, Rajeev Philip, Sanjay Saran, Manish Gutch, Mohd Sayed Razi, Puspalata Agroiya Keshavkumar Grupta. Congenital hypothyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19.

70. Lafranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: An update. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2010 [Cited 2024 Mar 5];33(Suppl 2). Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/20195902/

71. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyahira RS, Rien L, Skeels MR, Et Al. Follow-Up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: Results of the 20-year experience in the northwest regional newborn screening program. J Pediatr [Internet]. 1998 [Cited 2024 Mar 5];132(1):70–4. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/9470003/

72. Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Et Al. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2008 Jul [Cited 2024 Mar 5];93(4). Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/18252816/

73. Sağlık Bakanlığı Konjenital Hipotiroidi (Tsh) Sonuç Değerlendirme. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

74. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, Et Al. Dynamics of the plasma concentrations of tsh, ft4 and t3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2002 Oct 1 [Cited 2024 Mar 5];57(4):529–37. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1046/J.1365-2265.2002.01632.X

75. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Https://Home.Liebertpub.Com/Thy [Internet]. 2004 Jul 9 [Cited 2024 Mar 5];13(1):3–3. Available From: Https://Www.Liebertpub.Com/Doi/10.1089/105072503321086962

76. Kok JH, Briet JM, Van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. semin perinatol. 2001 Dec 1;25(6):417–25.

77. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Et Al. Treatment for congenital hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? pediatrics [Internet]. 2003 May 1 [Cited 2024 Mar 5];111(5):1055–60. Available From: /Pediatrics/Article/111/5/1055/63288/Treatment-For-Congenital-Hypothyroidism-Thyroxine

78. Uthayaseelan K, Kadari M, Subhan M, Parel NS, Krishna PV, Gupta A, Et Al. Congenital anomalies in ınfant with congenital hypothyroidism: A review of pathogenesis, diagnostic options, and management protocols. 2022 May; 14(5).

79. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Et Al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics [Internet]. 2006 Jun 1 [Cited 2024 Mar 5];117(6):2290–303. Available From: /Pediatrics/Article/117/6/2290/69563/Update-Of-Newborn-Screening-And-Therapy-For

80. Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, Et Al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2018 Aug 28 [Cited 2024 Mar 6];31(8):917–26. Available From: Https://Www.Degruyter.Com/Document/Doi/10.1515/Jpem-2018-0148/Html

81. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. neuroimaging and mr spectroscopic findings in a series of four patients. Pediatr Radiol [Internet]. 2008 Aug 11 [Cited 2024 Mar 6];38(8):848–56. Available From: Https://Link.Springer.Com/Article/10.1007/S00247-008-0904-Z

82. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: A technical standard and guideline of the american college of medical genetics and genomics. Genetics in Medicine [Internet]. 2017 Oct 1 [Cited 2024 Mar 6];19(10):1–10. Available From: Http://Www.Gimjournal.Org/Article/S1098360021013721/Fulltext

83. Demirtürk Z, Şentürk E, Köse A, Özcan Pe, Telci L. A Case of biotinidase deficiency in an adult with respiratory failure in the ıntensive care unit. Balkan Med J [Internet]. 2016 Sep 1 [Cited 2024 Mar 6];33(5):563. Available From: /Pmc/Articles/Pmc5056663/

84. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Aktuglu Zeybek CA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. Bmj Case Rep [Internet]. 2015 May 8 [Cited 2024 Mar 6];2015. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/25956498/

85. Akın İ, İrfan A, M. Mansur T, A. Himmet K. Biotinidaz Eksikliğini: Olgu sunumu. Harran Tıp Fak Der. 2004;1(4):45-47

86. Eröz R, Turan B, Doğan M, Yüce H, Kocabay K, Özmerdivenli R. Biyotinidaz eksikliği şüphesiyle başvuran hastaların klinik bulguları ve Btd geni moleküler analizi sonuçları. Clinical findings and btd gene molecular analysis results of patients presenting with suspicion of biotinidase deficiency. Vol. 20, Duzce Medical Journal. 2018.

87. Koohmanaee S, Zarkesh M, Tabrizi M, Hassanzadeh Rad A, Divshali S, Dalili S. Biotinidase deficiency in newborns as respiratory distress and tachypnea: A case report. Iran J Child Neurol [Internet]. 2015 Feb 7 [Cited 2024 Mar 6];9(2):58. Available From: /Pmc/Articles/Pmc4515343/

88. Sivri HSK, Genç GA, Tokatlý A, Dursun A, Cothkun T, Aydýn HY, Et Al. Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. Journal of Pediatrics [Internet]. 2007 Apr 1 [Cited 2024 Mar 6];150(4):439–42. Available From: Http://Www.Jpeds.Com/Article/S0022347607001059/Fulltext

89. Seçil Erçin U, Ovali F, Amerikan hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi v, üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi. M. Derleme-Review. [Cited 2024 Mar 10]; Available From: Www.Kliniktipdergisi.Com

90. Sağlık Bakanlığı. Biyotinidaz Eksikliği Akış Şeması. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

91. Wolf B. Biotinidase deficiency. Genereviews® [Internet]. 2023 May 25 [Cited 2024 Mar 6]; Available From: Https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Books/Nbk1322/

92. Wolf B. Biotinidase deficiency: "İf you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have." Genetics in Medicine [Internet]. 2012 Jun 1 [Cited 2024 Mar 6];14(6):565–75. Available From: Http://Www.Gimjournal.Org/Article/S1098360021022656/Fulltext

93. Rafeeq MM, Aly H, Murad S. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. J Transl Med. 2017;15:84.

94. Atalay M, Dayangaç-Erden D. Kistik fibrozis ve benzer solunum yolu hastalıklarında silya yapı ve işlev bozuklukları. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2021 Sep 23;1–8.

95. Dayangaç-Erden D, Atalay M, Emiralioğlu N, Hızal M, Polat S, Özçelik U, Et Al. Mutations of the cftr gene and novel variants in turkish patients with cystic fibrosis: 24-years experience. Clinica Chimica Acta. 2020 Nov 1;510:252–9.

96. Richards CS, Bradley LA, Amos J, Allitto B, Grody WW, Maddalena A, Et Al. Standards and guidelines for cftr mutation testing. 2002 [Cited 2024 Mar 7]; Available From: Www.Geneticsinmedicine.Org

97. Doç. Dr. Erkan Çakır. Kistik fibrozis tanı ve tedavisinde yenilikler. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2016;8:25–32.

98. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. Vol. 15, Journal of Translational Medicine. Biomed Central Ltd.; 2017.

99. Sağlık Bakanlığı Kistik Fibrozis Akış Şeması. Kistik fibrozis sonuç değerlendirme. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

100. Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]. 2017 Oct 1 [Cited 2024 Mar 8];30(5):520. Available From: /Pmc/Articles/Pmc5624825/

101. Lindert J, Hiort O, Tüshaus L, Tafazzoli-Lari K, Wünsch L. Perineal ultrasound offers useful information in girls with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Urol [Internet]. 2016 Dec 1 [Cited 2024 Mar 9];12(6):427.E1-427.E6. Available From: Http://Www.Jpurol.Com/Article/S1477513116302418/Fulltext

102. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, Et Al. 21-Hydroxylase-Deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2000 Dec 1 [Cited 2024 Mar 9];183(6):1468–74. Available From: Http://Www.Ajog.Org/Article/S0002937800434630/Fulltext

103. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Et Al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2010 [Cited 2024 Mar 9];95(3):1182–90. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/20080854/

104. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New ML. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: İts application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1977 [Cited 2024 Mar 9];45(5):1003–8. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/925125/

105. Sağlık Bakanlığı Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) Akış Şeması. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

106. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Et Al. Non-Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update [Internet]. 2017 Sep 1 [Cited 2024 Mar 9];23(5):580–99. Available From: Https://Dx.Doi.Org/10.1093/Humupd/Dmx014

107. Witchel SF. The medical home concept and congenital adrenal hyperplasia: a comfortable habitat! Int J Pediatr Endocrinol [Internet]. 2010 [Cited 2024 Mar 9];2010:1–5. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/20628559/

108. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. Mol Cell Endocrinol. 2015 Jun 15;408:190–7.

109. Yücel Z, Yüksel EB. Spinal musküler atrofi: Tanı, tarama ve tedavide güncel gelişmeler. Journal of General Health Sciences (Jgehes), Necmettin Erbakan University. 2023 Aug 26;

110. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. Cellular and Molecular Life Sciences [Internet]. 2018 Nov 1 [Cited 2024 Mar 10];75(21):3877. Available From: /Pmc/Articles/Pmc6182345/

111. Chand D, Mohr F, Mcmillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, Et Al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (Avxs-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. J Hepatol [Internet]. 2021 Mar 1 [Cited 2024 Mar 10];74(3):560–6. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/33186633/

112. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, Mccolly M, Et Al. Impact of age and motor function in a phase 1/2a study of ınfants with sma type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. Pediatr Neurol [Internet]. 2019 Sep 1 [Cited 2024 Mar 10];98:39–45. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/31277975/

113. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Et Al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol [Internet]. 2017 Dec 1 [Cited 2024 Mar 10];82(6):883–91. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1002/Ana.25101

114. Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type1. Neuromuscular Disorders [Internet]. 2013 Feb 1 [Cited 2024 Mar 10];23(2):112–5. Available From: Http://Www.Nmd-Journal.Com/Article/S0960896612006050/Fulltext

115. Nevo Y, Wang C. Spinal muscular atrophy a preliminary result toward new therapy. Neurology [Internet]. 2016 Nov 1 [Cited 2024 Mar 10];86(4):884–5. Available From: Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ncl.2015.07.004

116. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Et Al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord [Internet]. 2018 Mar 1 [Cited 2024 Mar 10];28(3):197–207. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/29305137/

117. De Rezende Pinto WBV, De Souza PVS, Badia BML, Farias LB, De Albuquerque Filho JMV, Gonçalves EA, Et Al. Adult-Onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2021 [Cited 2024 Mar 10];79(10):912–23. Available From: Https://Www.Scielo.Br/J/Anp/A/77hyw3cf3fjkfbqmjnb5mpg/?Lang=En

118. Ogino S, Leonard DGB, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet [Internet]. 2002 Jul 15 [Cited 2024 Mar 10];110(4):301–7. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1002/Ajmg.10425

119. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Et Al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q–linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017 12:1

[Internet]. 2017 Jul 4 [Cited 2024 Mar 10];12(1):1–15. Available From: Https://Ojrd.Biomedcentral.Com/Articles/10.1186/S13023-017-0671-8

120. Sağlık Bakanlığı Spinal Musküler Atrofi (SMA) akış şeması. [İnternet]. Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp.Html Son Erişim Tarihi: 19.03.2024.

121. Juliano RL, Dixit VR, Kang H, Kim TY, Miyamoto Y, XU D. Epigenetic manipulation of gene expression a toolkit for cell biologists. Journal of Cell Biology [Internet]. 2005 Jun 20 [Cited 2024 Mar 10];169(6):847–57. Available From: Http://Www.Jcb.Org/Cgi/Doi/10.1083/Jcb.200501053jcb847

122. Rossor AM, Reilly MM, Sleigh JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. Pract Neurol [Internet]. 2018 Apr 1 [Cited 2024 Mar 10];18(2):126–31. Available From: Https://Pn.Bmj.Com/Content/18/2/126

123. Fda, Spinal Müsküler Atrofiye yönelik ilk ilaç onayı | Fda [Internet]. [Cited 2024 Mar 10]. Available From: Https://Www.Fda.Gov/News-Events/Press-Announcements/Fda-Approves-First-Drug-Spinal-Muscular-Atrophy

124. Spinal Müsküler Atrofi için ilk ilaç | Avrupa İlaç Ajansı [Internet]. [Cited 2024 Mar 10]. Available From: Https://Www.Ema.Europa.Eu/En/News/First-Medicine-Spinal-Muscular-Atrophy

125. Waldrop MA, Kolb SJ. Current treatment options in neurology—SMA therapeutics. Curr Treat Options Neurol [Internet]. 2019 Jun 1 [Cited 2024 Mar 10];21(6):1–11. Available From: Https://Link.Springer.Com/Article/10.1007/S11940-019-0568-Z

126. Schuster DJ, Dykstra JA, Riedl MS, Kitto KF, Belur LR, Scott Mcıvor R, Et Al. Biodistribution of adeno-associated virus serotype 9 (Aav9) vector after

intrathecal and intravenous delivery in mouse. Front Neuroanat. 2014 Jun 10;8(Jun):83429.

127. Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, Li X, Porensky PN, Schmelzer L, Et Al. A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. Ann Neurol [Internet]. 2015 Mar 1 [Cited 2024 Mar 10];77(3):399–414. Available From: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/Full/10.1002/Ana.24332

128. Fda, SMA Gen Terapisi Onayı | Fda [Internet]. [Cited 2024 Mar 10]. Available From: Https://Www.Fda.Gov/News-Events/Press-Announcements/Fda-Approves-İnnovative-Gene-Therapy-Treat-Pediatric-Patients-Spinal-Muscular-Atrophy-Rare-Disease

129. Eu/3/12/976 - 5q Spinal Müsküler Atrofi tedavisi için yetim tanımı | Avrupa İlaç Ajansı [Internet]. [Cited 2024 Mar 10]. Available From: Https://Www.Ema.Europa.Eu/En/Medicines/Human/Orphan-Designations/Eu-3-12-976

130. Sma bilim kurulu toplantısına ilişkin açıklama [Internet]. [Cited 2024 Mar 10]. Available From: Https://Www.Saglik.Gov.Tr/Tr,78115/Sma-Bilim-Kurulu-Toplantisina-İliskin-Aciklama-09012021.Html

131. Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. Arch Neurol [Internet]. 2003 Nov 1 [Cited 2024 Mar 10];60(11):1601–3. Available From: Https://Jamanetwork.Com/Journals/Jamaneurology/Fullarticle/784970

132. Merlini L, Solari A, Vita G, Bertini E, Minetti C, Mongini T, Et Al. Role of gabapentin in spinal muscular atrophy. Http://Dx.Doi.Org/101177/08830738030180080501 [Internet]. 2003 Aug 1

[Cited 2024 Mar 10];18(8):537–41. Available From: Https://Journals.Sagepub.Com/Doi/10.1177/08830738030180080501

133. Ando S, Funato M, Ohuchi K, Inagaki S, Sato A, Seki J, Et Al. The protective effects of levetiracetam on a human ipscs-derived spinal muscular atrophy model. Neurochem Res [Internet]. 2019 Jul 1 [Cited 2024 Mar 10];44(7):1773–9. Available From: Https://Link.Springer.Com/Article/10.1007/S11064-019-02814-4

134. Long KK, O'shea KM, Khairallah RJ, Howell K, Paushkin S, Chen Ks, Et Al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of sma therapy. Hum Mol Genet [Internet]. 2019 Apr 1 [Cited 2024 Mar 10];28(7):1076–89. Available From: Https://Dx.Doi.Org/10.1093/Hmg/Ddy382

135. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: Going beyond the motor neuron. Trends Mol Med [Internet]. 2013 Jan 1 [Cited 2024 Mar 10];19(1):40–50. Available From: Http://Www.Cell.Com/Article/S1471491412002109/Fulltext

136. Tüik Kurumsal [Internet]. [Cited 2024 Mar 14]. Available From: Https://Data.Tuik.Gov.Tr/Bulten/Index?P=Istatistiklerle-Aile-2016-24646

137. Tüik Kurumsal [Internet]. [Cited 2024 Mar 14]. Available From: Https://Data.Tuik.Gov.Tr/Bulten/Index?P=Istatistiklerle-Aile-2022-49683

138. Y-T C. The Metabolic And Molecular Bases Of İnherited Disease. Glycogen Storage Diseases [Internet]. 2001 [Cited 2024 Mar 12];1521–51. Available From: Https://Cir.Nii.Ac.Jp/Crid/1572261549818394112

139. Yordam N, Çalikoğlu As, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, Et Al. Screening for congenital hypothyroidism in turkey. Eur J Pediatr [Internet].

1995 Aug [Cited 2024 Mar 12];154(8):614–6. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/7588958/

140. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases referred from the turkish national screening program: frequency of congenital hypothyroidism and etiological distribution. J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]. 2019 Sep 1 [Cited 2024 Mar 13];11(3):240–6. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/30630811/

141. Kaye CL, Schaefer GB, Bull MJ, Enns GM, Gruen JR, Hersh JH, Et Al. Newborn screening fact sheets. Pediatrics. 2006 Sep;118(3).

142. László Á, Schuller Éá, Sallay É, Endreffy E, Somogyi C, Várkonyi Á, Et Al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2003 [Cited 2024 Mar 13];26(7):693–8. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/14707518/

143. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, Demari J, Castilhos C, Et Al. Newborn screening for biotinidase deficiency in brazil: Biochemical and molecular characterizations. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2004 [Cited 2024 Mar 13];37(3):295–9. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/15060693/

144. Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in turkish newborns. Acta Paediatr [Internet]. 1998 [Cited 2024 Mar 13];87(10):1102–3. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/9825985/

145. Murat S. Sivas, Malatya, Erzincan, Yozgat, Tokat illerinde biotidinaz eksikliği taraması. Cumhuriyet Üviversitesi/Tıp Fakültesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı; 2007

146. Erdol S, Kocak TA, Bilgin H. evaluation of 700 patients referred with a preliminary diagnosis of biotinidase deficiency by the national newborn metabolic screening program: a single-center experience. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2023 Jun 1 [Cited 2024 Mar 13];36(6):555–60. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/37119528/

147. Hangi Hastalıkları Tarıyoruz [Internet]. [Cited 2024 Mar 14]. Available From: Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Ntp/Hangi-Hastaliklari-Tariyoruz

148. Hangül M, Pekcan S, Köse M, Acıcan D, Şahlar TE, Erdoğan M, Et Al. The ıncidence of cystic fibrosis in the central region of anatolia in Turkey between 2015 and 2016. Balkan Med J [Internet]. 2019 May 1 [Cited 2024 Mar 14];36(3):179. Available From: /Pmc/Articles/Pmc6528529/

149. Şaşihüseyinoğlu AŞ, Altıntaş DU, Bişgin A, Doğruel D, Yılmaz M, Serbes M. Two years of newborn screening for cystic fibrosis in Turkey: Çukurova experience. Turk J Pediatr [Internet]. 2019 [Cited 2024 Mar 14];61(4):505–12. Available From: Https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/31990467/

150. Evlilik öncesi Spinal Musküler Atrofi (SMA) taşıyıcı tarama programı [Internet]. [Cited 2024 Mar 15]. Available From: Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Tarama-Programlari/Evlilik-Oncesi-Sma-Tasiyici-Tarama-Programi.Html

EKLER

EK 1. ÇALIŞMA FORMU

1. Anne yaşı?

2. Baba yaşı?

3. Anne mesleği?

4. Anne eğitim düzeyi nedir?a) İlkokulb) Ortaokulc) Lised) Üniversite e)Lisans üstü/ doktora

5. Ailede topuk kanında taranan hastalıklardan bilinen bir hastalık tanısı var mı? a)Varb) Yok

6. Ailede topuk kanında taranan hastalık varsa hangisi?a) Konjenital Hipotiroidi b)Fenilketonüric) Biotidinaz eksikliğid) Kistik fibrozise)SMAf) Konjenital Adrenal Hiperplazi

7. Annenin bu gebeliği riskli bir gebelik miydi?a) Evetb) Hayır

Akraba evliliği var mı?a) Evetb) Hayır

8. Eğer akraba evliliği varsa kaçıncı derece?a) ikincib) üçünüc)dördüncü

9. Ailenin kaçıncı bebeği?

10. Doğum şekli?a) Normal doğumb) Sezaryen

11. Yenidoğanın doğum haftası?

12. Yenidoğanın doğum kilosu?

13. Yenidoğanın doğum boyu?

14. Yenidoğanın doğum baş çevresi?

15. ASM'de alınan mükerrer topuk kanı sonucu? a) Normalb) Normal değil c)Uygunsuz numune d) Başka ASM'de alınmış e) Topuk kanı aldırmak istemedi

16. Eğer mükerrer topuk kanı sonucu normal değilse, hangi hastalık için tekrar numune istendi? a) Konjenital Hipotiroidib) Fenilketonüric) Biotidinaz eksikliğid) Kistik fibrozise)SMAf) Konjenital Adrenal Hiperplazi

17. Üçüncü topuk kanı sonucu ne çıktı? a) Normalb) Normal değil c) Bilinmiyor

18. Üçüncü topuk kanı sonucu sevk edilen yenidoğanın değerlendirme sonucu ne çıktı? a)Normalb) Normal değil