




ORIJINAL ARTICLE / ORIJİNAL MAKALE

## Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalıkların 10 yıllık tarama programı sonuçlarının değerlendirilmesi: Sivas ili, Türkiye örneği

Evaluation of the results of the 10-year screening program for neonatal metabolic and endocrine diseases: The case of Sivas province, Türkiye

 İrem Akova<sup>1</sup>  Esmâ Kılıç<sup>2</sup>  Nagehan Ekici Koşaroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Uzm. Dr., İbn-i Sina Toplum Sağlığı Merkezi, Sivas, Türkiye

**Geliş Tarihi:** 19.04.2022, **Kabul Tarihi:** 18.10.2022

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada Sivas'ta 2011-2021 yıllarındaki yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışmada, Sivas Neonatal Tarama Programı kapsamında 2011-2021 yılları arasında topuk kanı alınmış 84044 yenidoğanın Neonatal Tarama Programı Web Uygulaması üzerinden cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum tarihi ve numune alınma tarihlerine ulaşıldı. Yıllara göre fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis ve konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış yenidoğan sayı ve oranları belirlendi, hastalık insidansları hesaplandı.

**Bulgular:** Taranan hastalık insidanslarının en düşük ve en yüksek değerleri sırasıyla konjenital hipotiroidi için 1:1011- 1:233, fenilketonüri için 1:8375- 1:657, biyotinidaz eksikliği için 1:6815- 1:1861, kistik fibrozis için 1:7902- 1:3614 ve konjenital adrenal hiperplazi için 1:6815- 1:3222 idi. Konjenital hipotiroidi insidansı, taraması yapılan diğer hastalıkların insidansından daha yüksekti. İnsidansı en yüksek ikinci hastalık ise fenilketonüri idi. Taranan beş hastalık için de cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktu. Konjenital hipotiroidi (p=0.002) ve konjenital adrenal hiperplazi (p=0.039) tanısı alanların doğum ağırlıkları daha düşüktü.

**Sonuç:** Taraması yapılan hastalıklardan konjenital hipotiroidi ve fenilketonüri insidanslarının daha yüksek olduğu bulundu. Konjenital hipotiroidi ve konjenital adrenal hiperplazi tanısı alanların doğum ağırlıkları daha düşüktü. Erken tanı ve müdahaleyle önlenbilir veya tedavi edilebilir hastalıklar olan bu hastalıklarda tarama yapılmasının öneminin ailelere anlatılması, diğer benzer hastalıkların da tarama programına alınması önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan Taraması, Fenilketonüri, Konjenital Hipotiroidi, Konjenital Adrenal Hiperplazi

**Sorumlu Yazar:** Doç. Dr. İrem Akova, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye. **E mail:** irem-007@hotmail.com, **Telefon:** +90 507 651 68 13.

**Nasıl Atıf Yapılmalı:** Akova İ., Kılıç E., Koşaroğlu Ekici N., Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalıkların 10 yıllık tarama programı sonuçlarının değerlendirilmesi: Sivas ili, Türkiye örneği. Turk J Public Health 2022;20(3):410-422.

©Copyright 2022 by the Association of Public Health Specialist (<https://hasuder.org.tr>)  
Turkish Journal of Public Health published by Cetus Publishing.



Turk J Public Health 2022 Open Access <http://dergipark.org.tr/tjph/>.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

## Abstract

**Objective:** In this study, it was aimed to evaluate the results of the newborn metabolic and endocrine disease screening program, in Sivas between 2011-2021.

**Methods:** In this cross-sectional study, gender, birth weight, date of birth and sampling date of 84044 newborns whose heel blood was taken between 2011-2021 within the scope of Neonatal Screening Program in Sivas were reached via Neonatal Screening Program Web Application. The number and rates of newborns diagnosed with phenylketonuria, congenital hypothyroidism, biotinidase deficiency, cystic fibrosis and congenital adrenal hyperplasia by years were determined, and disease incidences were calculated.

**Results:** The lowest and highest incidences of the screened diseases were 1:1011- 1:233 for congenital hypothyroidism, 1:8375- 1:657 for phenylketonuria, 1:6815- 1:1861 for biotinidase deficiency, 1:7902-1:3614 for cystic fibrosis, and 1:6815- 1:3222 for congenital adrenal hyperplasia respectively. The incidence of congenital hypothyroidism was higher than the incidence of other diseases screened for. The second disease with the highest incidence was phenylketonuria. There was no significant difference by gender for the five diseases screened. Birth weights of those diagnosed with congenital hypothyroidism (p=0.002) and congenital adrenal hyperplasia (p=0.039) were lower.

**Conclusion:** It was found that the incidences of congenital hypothyroidism and phenylketonuria among the diseases screened were higher. Those diagnosed with congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia had lower birth weights. It may be recommended to explain to families the importance of screening in these diseases, which are preventable or treatable diseases with early diagnosis and intervention, and to include other similar diseases in the screening program.

**Keywords:** Neonatal Screening, Phenylketonuria, Congenital Hypothyroidism, Congenital Adrenal Hyperplasia

## GİRİŞ

Kalıtısal metabolik hastalıklar, seyrek ortaya çıkan hastalıklar olmasına rağmen Türkiye gibi akraba evliliklerine sık rastlanan ülkelerde, bu hastalıkların fazlaca görülmesi toplumsal olarak önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.<sup>1</sup> Bu sağlık sorunları zekâ geriliği, beyin hasarları ve geri dönüşümsüz zararları olarak sıralanabilir.<sup>2</sup> Önlenebilecek ve yahut tedavi edilebilecek hastalıklarda erken tanı, tarama programlarının temelini oluşturur.<sup>3</sup> Yenidoğan taraması ile elde edilecek erken tanı, hastalık kontrolünü sağlar ve erken komplikasyonları önler.<sup>4,5</sup> Böylece yenidoğan taraması sayesinde ölüm

oranları düşer, büyüme ve beslenme durumu iyileşir, gecikmiş tanı ile ilgili stres önlenir ve ailelere genetik danışmanlık hizmeti sunulabilir.<sup>5</sup> Yenidoğanın metabolik ve endokrin hastalıklarının oluşturacağı sağlık sorunlarını ve meydana getireceği ekonomik yükü önlemek, akraba evliliklerini en aza indirmek, erken tanı alan bebeklere zamanında tedavi başlayarak zekâ geriliğini önlemek amacıyla Neonatal Tarama Programı (NTP) uygulamaya konulmuştur.<sup>2</sup>

Türkiye'de NTP olarak fenilketonüri (FKÜ), konjenital hipotiroidi (KH), biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis (KF) ve 41 ilde konjenital adrenal hiperplazi (KAH) taraması yapılmaktadır.<sup>2</sup> NTP

1986 yılında bazı il merkezlerini kapsayacak şekilde FKÜ taraması olarak başlatılmış olup, 1993'te tüm ülkede uygulamaya konulmuştur.<sup>2,6</sup> Ulusal NTP ise buna KH da ilave edilerek 2006'da yürütölmeye başlanmıştır. 2008'de biyotinidaz eksikliği, 2015'te KF taramaları ilave edilmiştir. 2017'de KAH pilot tarama olarak dört ilde başlatılmış, 2018'de 14 il, 2019'da 22 il ve 2020'de 41 ili kapsayacak şekilde taramanın kapsamı genişletilmiştir.<sup>2</sup> NTP Web Uygulaması ile tarama laboratuvarında çalışılan kan sonuçları illere gönderilip, sonucu şüpheli çıkan bebekler hastalıkla ilgili polikliniklere sevk edilmektedir.<sup>2</sup>

Türkiye'de yenidoğanların taranma oranı 1987'deki %4.7 düzeyinden 2008'de %95 düzeyine yükselmiştir.<sup>6</sup> Bu tarama programı ile ülkemizde senede 4,500 kadar bebeğin erken tanı alması sağlanarak engellilik önlenilmektedir.<sup>2</sup> Taraması yapılan hastalıklardan KH yenidoğanda en sık görölen endokrin hastalığıdır ve dünyada insidansı 1:3.500-4.000 canlı doğum iken Türkiye'de 1:3.344 olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup> Türkiye FKÜ'nün en çok göröldüğü ölkelerden biridir ve dünyada ortalama insidansı 1:15.000 canlı doğum iken Türkiye'de 1:4.500 olarak tespit edilmiştir.<sup>8,9</sup> Biyotinidaz eksikliği insidansı dünyada 1:40.000 ile 1:60.000 arasında değişmekte iken Türkiye'de 1:11.000'dir.<sup>10,11</sup> KF beyaz ırkta otozomal resesif en sık mortal hastalık olup insidansı dünyada 1:2.000-3.500 canlı doğum iken Türkiye'de 1:3.000 olarak bildirilmiştir fakat akraba evliliğinin çok yüksek olduğu gerçeği hesaba katıldığında bu oranın daha fazla olduğu düşünölmektedir.<sup>12</sup> KAH prevalansı ise dünyada 1:5.000-15.000 aralığındadır. Türkiye'de ise yüksek akraba evliliği nedeniyle bu prevalansın çok daha

yüksek olduğu tahmin edilmektedir.<sup>13</sup>

Türkiye'de kalıtsal metabolik hastalık oranlarının dünya ortalamasının üzerinde olduğu aşikârdır. Literatürde, geniş bir zaman aralığında yenidoğan tarama oranlarını ve sonuçlarını değerlendirmiş olan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erken tanı ve müdahaleyle önlenbilir ve tedavi edilebilir hastalıklar NTP kapsamındadır ve ilimizde yıllara göre bu hastalıkların görölme sıklığını ortaya koyarak tarama yapılmasının önemine dikkat çekmek bu çalışmanın önemini oluşturmaktadır. Bu çalışma ayrıca tarama kapsamındaki her bir hastalık için yenidoğanların cinsiyet ve doğum ağırlığının, hastalık tanısı almamış yenidoğan verileriyle karşılaştırma olanağı sunması bakımında da literatüre katkı sağlamaktadır. Yenidoğan taramalarına bölgesel olarak da dikkat çekmek ve tarama oranlarını ortaya koymak adına bu çalışmada Sivas ilinde 2011-2021 yıllarında yürütölmüş olan yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## YÖNTEM

NTP çalışmaları kapsamında Sivas ilinde hastaneden taburcu olmadan önce ve doğumdan sonra ilk hafta içinde Aile Sağlığı Merkezinde (ya da doğum yapılan hastanede) olmak üzere iki kere topuk kan örneği alınmaktadır. Eğer yenidoğandan uygun zamanda ve yeterli miktarlarda kan alınmadıysa ya da bebeğin sonuçlarından herhangi biri yüksek saptanmışsa sonucu doğrulamak için tekrar kan örneği alınmaktadır. FKÜ taraması için kan feniketonüri değeri ( $\leq 2$  mg/dl ise normal, 2,1-3,9 mg/dl ise tekrar kan örneği,  $\geq 4$  mg/

dl ise veya tekrar kan örneği  $\geq 2,1$  mg/dl ise pediatrik beslenme ve metabolizma kliniğine sevk), KH taraması için kan TSH değeri ( $< 5,5$  mIU/L ise normal,  $5,5-20$  mIU/L ise tekrar kan örneği,  $> 20$  mIU/L ise veya tekrar kan örneği  $\geq 5,5$  mIU/L ise ildeki uygun laboratuvarında serum T4 ve TSH bakılması ve danışman hekim görüşüyle pediatrik beslenme ve metabolizma kliniğine sevk), biyotinidaz eksikliği taraması için kan biyotinidaz enzim aktivitesi değeri ( $65$  U üzeri ise normal,  $65$  U ve altı ise tekrar kan örneği, tekrar kan örneği  $65$  U ve altı ise pediatrik beslenme ve metabolizma kliniğine sevk), KF taraması için kan immun reaktif tripsinojen (IRT) değeri ( $< 90$   $\mu\text{g/l}$  ise normal,  $\geq 90$   $\mu\text{g/l}$  ise 7-14. gün tekrar kan örneği, tekrar kan örneği  $\geq 70$   $\mu\text{g/l}$  ise ter testi için sevk) ve KAH taraması için kan 17-Hidroksiprogesteron birinci basamak analiz değeri (term bebeklerde  $\geq 10$  ng/ml, prematüre bebeklerde  $\geq 15$  ng/ml ise aynı örnekten ikinci basamak analiz, ikinci basamak analizde 21-Deoksikortizol + 17-Hidroksiprogesteron/Kortizol  $\geq 1$  ve/veya 11-Deoksikortizol  $\geq 10$  ng/mL ise pediatrik endokrinoloji kliniğine sevk) alınmaktadır. Çalışmanın yapıldığı İl Sağlık Müdürlüğünden alınan bilgiye göre ilde FKÜ taraması 1993, KH taraması 2006, KF taraması 2015, biyotinidaz eksikliği taraması 2017 ve KAH taraması 2019 yılından itibaren yürütülmektedir.

Bu kesitsel tipteki çalışma, Sivas'ta NTP kapsamında 2011-2021 yılları arasında topuk kanı alınmış yeni doğanları kapsadı. İldeki 2011- 2021 yıllarında taranan 84044 yenidoğanın tümünün tarama sonuçları değerlendirilmiş olup evrenin tümüne ulaşıldı. Sağlık Müdürlüğünden gerekli izin (Karar no: 2022/03) alındıktan sonra NTP Web Uygulaması üzerinden taranan

bebeklerin cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum tarihi ve numune alınma tarihleri elde edildi. Yıllara göre FKÜ, KH, biyotinidaz eksikliği, KF ve KAH tanısı almış yenidoğan sayı ve oranları belirlendi. Ayrıca Sağlık Müdürlüğünden araştırmanın kapsadığı her yıl için taranan toplam bebek sayıları elde edilerek, yıllara göre söz konusu hastalıkların insidansı hesaplandı. Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan etik onay (Karar No: 2021-12/28, Tarih: 15.12.2021) alındı.

Çalışma verileri SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programıyla değerlendirildi. Değerlendirmede sayısal veriler için ortalama, standart sapma, kategorik veriler için yüzdelik dağılımı gibi tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Verilerin normalliğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Sayısal verilerde bağımsız iki grup karşılaştırması için independent sample t test ve kategorik verilerde Ki kare testi kullanıldı. Yanılma düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Taranan yenidoğan bebek sayısı, hastalık vaka sayısı ve insidanslarının yıllara göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Taranan yenidoğan sayısında bazı yıllarda artış söz konusu olsa da 2011 yılından (taranan bebek sayısı 8091) 2021 yılına (taranan bebek sayısı 6443) gelindiğinde düşüş olduğu görüldü. Çalışmanın kapsadığı yılların her biri için en yüksek vaka sayısı olan hastalık KH idi. Taranan hastalık insidanslarının en düşük ve en yüksek değerleri sırasıyla KH için 1:1011-1:233, FKÜ için 1:8375- 1:657, biyotinidaz eksikliği için 1:6815- 1:1861, KF için 1:7902-1:3614 ve KAH için 1:6815- 1:3222 idi (Tablo 1).

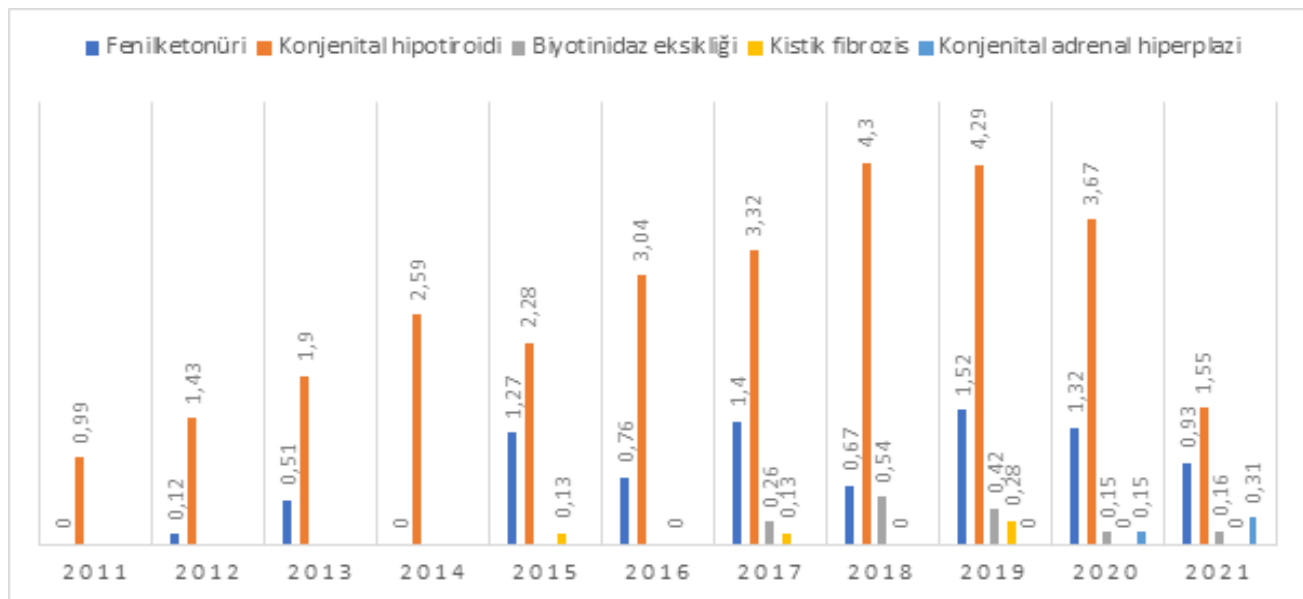
**Tablo 1.** Taranan yenidoğan bebek sayısı, hastalık vaka sayısı ve insidanslarının yıllara göre dağılımı, Sivas.

	Taranan bebek sayısı	Konjenital hipotiroidi		Fenilketonüri		Biyotinidaz eksikliği		Kistik fibrozis		Konjenital adrenal hiperplazi	
		n	İnsidans	n	İnsidans	n	İnsidans	n	İnsidans	n	İnsidans
2011	8091	8	1:1011	0	0	-	-	-	-	-	-
2012	8375	12	1:698	1	1:8375	-	-	-	-	-	-
2013	7886	15	1:526	4	1:1972	-	-	-	-	-	-
2014	8123	21	1:387	0	0	-	-	-	-	-	-
2015	7902	18	1:439	10	1:790	-	-	1	1:7902	-	-
2016	7903	24	1:329	6	1:1317	-	-	0	0	-	-
2017	7833	26	1:301	11	1:712	2	1:3917	1	1:7833	-	-
2018	7445	32	1:233	5	1:1489	4	1:1861	0	0	-	-
2019	7228	31	1:233	11	1:657	3	1:2409	2	1:3614	0	0
2020	6815	25	1:273	9	1:757	1	1:6815	0	0	1	1:6815
2021	6443	10	1:644	6	1:1074	1	1:6443	0	0	2	1:3222

“- “o yıl bakılmamıştır.

Şekil 1’de taranan hastalık insidanslarının (1000 canlı doğumda) yıllara göre dağılımı gösterilmiştir. Çalışmanın kapsadığı yılların hepsinde de KH insidansı, taraması yapılan diğer hastalıkların insidansından daha

yüksekti. KH insidansının 2018 (binde 4.3) ve 2019 (binde 4.3) yıllarında en yüksek seviyeye ulaştığı, sonraki yıllarda ise azaldığı görüldü. İnsidansı en yüksek ikinci hastalık ise FKÜ idi (Şekil 1).

**Şekil 1.** Taranan hastalık insidanslarının (1000 canlı doğumda) yıllara göre dağılımı, Sivas.

Taranan yenidoğanların hasta olma durumlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Taranan beş hastalık için de cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktu.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da KH ve biyotinidaz eksikliğinin kız yenidoğanlarda, FKÜ, KF ve KAH'ın ise erkek yenidoğanlarda daha fazla görüldüğü saptandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Taranan yenidoğanların hasta olma durumlarının cinsiyete göre dağılımı, Sivas 2011-2021.

Hastalık	Cinsiyet	Klinik tanı						$\chi^2$ , p
		Normal		Hasta		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Konjenital hipotiroidi</b>	Erkek	41827	49.9	120	54.1	41947	49.9	2.566
	Kız	39216	46.8	97	43.7	39313	46.8	
	Bilinmeyen	2779	3.3	5	2.3	2784	3.3	
<b>Fenilketonüri</b>	Erkek	41822	49.8	29	46.0	41851	49.8	1.259
	Kız	39376	46.7	33	52.4	39409	46.9	
	Bilinmeyen	2783	3.3	1	1.6	2784	3.3	
<b>Biyotinidaz eksikliği</b>	Erkek	18091	50.6	8	72.7	18099	50.6	2.220
	Kız	17021	47.6	3	27.3	17024	47.6	
	Bilinmeyen	641	1.8	0	0.0	641	1.8	
<b>Kistik fibrozis</b>	Erkek	25834	50.1	1	25.0	25835	50.1	7.975
	Kız	24306	47.1	2	50.0	24308	47.1	
	Bilinmeyen	1425	2.8	1	25.0	1426	2.8	
<b>Konjenital adrenal hiperplazi</b>	Erkek	10343	50.5	1	33.3	10344	50.5	0.430
	Kız	9890	48.3	2	66.7	9892	48.3	
	Bilinmeyen	250	1.2	0	0.0	250	1.2	

$\chi^2$  Pearson kıkare test

Tablo 3, taranan yenidoğanların hasta olma durumlarının doğum ağırlığına göre dağılımını göstermektedir. KH ve KAH tanısı alan yenidoğanların doğum ağırlıkları hasta olmayan yenidoğanlara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (KH için p=0.002, KAH için p=0.039). FKÜ, biyotinidaz

eksikliği ve KF hastalıkları için hasta yenidoğanlarda doğum ağırlığı daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (FKÜ için p=0.902, biyotinidaz eksikliği için p=0.855, KF için p=0.310) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Taranan yenidoğanların hasta olma durumlarının doğum ağırlığına göre dağılımı, Sivas 2011-2021.

Hastalık	Doğum ağırlığı				t- p
	Normal		Hasta		
	n	X±SD	n	X±SD	
<b>Konjenital hipotiroidi</b>	83822	3236.2±512.6	222	3098.8±648.9	3.151-0.002**
<b>Fenilketonüri</b>	83981	3237.3±511.7	63	3229.3±473.4	0.123-0.902
<b>Biyotinidaz eksikliği</b>	35753	3221.5±520.4	11	3192.7±518.1	0.183-0.855
<b>Kistik fibrozis</b>	51565	3223.1±518.2	4	2960.0±702.2	1.015-0.310
<b>Konjenital adrenal hiperplazi</b>	20483	3232.7±485.3	3	2654.3±767.6	2.064-0.039*

\*X Ortalama, SD Standart deviyasyon, t Independent sample t test, \*p<0.05, \*\*p<0.01

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı Sivas ilinde 2011-2021 yıllarında yürütülmüş olan yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı sonuçlarını değerlendirilmektir. Böylece yenidoğan tarama oranlarını ortaya koymak hedeflendi. Nitekim bu tarama programları ve kapsamaları ülkelere göre farklılık göstermektedir.<sup>14</sup>

Bu çalışmada taranan yenidoğan sayısında bazı yıllarda artış söz konusu olsa da 2011 yılından 2021 yılına gelindiğinde düşüş olduğu görüldü. Bu durum ildeki yıllara göre canlı doğum sayıları ve doğum hızlarıyla birlikte değerlendirildiğinde tarama oranlarında gerçek bir düşüş olduğu söylenemez. Nitekim Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ildeki 2011 yılı canlı doğum sayısı 9861 ve doğum hızı binde 15,5 iken 2021 yılı canlı doğum sayısı 7118 ve doğum hızı binde 11,2'dir.<sup>15</sup>

KH taraması ilk olarak 1972 yılında Kanada'da Dussault ve Laberge tarafından yapılmıştır ve bugün bütün gelişmiş ülkelerde tarama yapılan hastalık panellerinde yer almaktadır.<sup>16</sup>

Farklı ırk ve etnik kökenlilerde KH insidansı değişebilmektedir.<sup>9,17</sup> Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ülkeleri, İsrail, Avustralya, Yeni Zelanda ve Japonya'daki tarama programlarından alınan raporlar, 1:2000 ila 1:4000 yenidoğan arasında bir insidansa işaret etmektedir.<sup>18,19</sup> Bildirilen insidans, ırk ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermekle birlikte, Güney Asyalı bebeklerde yaklaşık 1:1200, Doğu Asyalı (Çinli ve Vietnamlı) bebeklerde 1:2380, Hispanik bebeklerde 1:1600, Hispanik olmayan beyaz bebeklerde 1:3533 ve Hispanik olmayan siyah bebeklerde 1:11.000 oranlarındadır.<sup>20</sup> En yüksek insidans, 1:581, İran'daki Markazi Eyaletinden bildirilmiştir, muhtemelen akraba evliliği ve tiroid hormon sentezinin otozomal resesif kalıtsal hatalarının daha yüksek oranda ortaya çıkmasıyla ilişkilidir.<sup>21</sup> Adana'da 2010-2011 yılları yenidoğan tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla 2016 yılında Aytaç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise KH insidansı 2010 yılı için 1:186 ve 2011 yılı için ise 1:252 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Şirin ve ark.'nın Ankara'da 2009 yılında KH tanısı alan yenidoğanlarda risk faktörleri ve tarama testinin değerlendirilmesi amacıyla yürüttüğü bir çalışmada ise 2009 yılı KH insidansı 1:819

olarak bildirilmiştir.<sup>23</sup> Ülkemizde konuyla ilgili yakın tarihli yapılmış başka bir çalışmaya rastlanmadı. Gördüğümüz kadarıyla hem bu çalışma hem de ülkemizde yapılmış önceki çalışma sonuçlarına göre Türkiye'de ve ilimizde KH insidansı dünya ülkelerinden daha yüksektir. Bunun nedenlerinin Türkiye'de akraba evliliklerinin daha fazla olması ve çalışmamızda kalıcı veya geçici KH kesin tanı ayırımı yapılmaması olduğunu düşünmekteyiz. Ama KH sadece ülkemiz için değil tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur.

FKÜ insidansının Avrupa'da 1:3000- 1:30.000 arasında olduğu rapor edilmiştir.<sup>24</sup> FKÜ otozomal resesif geçicidir ve insidansı ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması nedeniyle yüksek olup 1:4500 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Dervişoğlu ve ark. tarafından 2018 yılı İstanbul NTP tarama sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ise insidans 1:6.153 olarak rapor edilmiştir.<sup>25</sup> FKÜ insidansı Adana ilinde ise 2010 yılı için 1:20.000, 2011 yılı için 1:21.000 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Çalışmamızda saptadığımız insidans değeri tüm yıllar için hem İstanbul ve Adana'daki değerlerin hem de Türkiye ortalamasının ve diğer ülke verilerinin üzerindeydi. Bunun nedeni, ülkemizde akraba evliliklerinin doğu illerinde daha yüksek olması olabilir.<sup>26</sup> 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçlarına göre akraba evliliği düzeyi Batı ve Kuzey'de en düşük iken (%17), ilimizi de içine alan Orta Anadolu'da %25, Güneydoğu Anadolu'da ise en yüksektir (%43).<sup>26</sup>

Türkiye, dünyada biyotinidaz eksikliğinin en sık görüldüğü ülkelerden biridir.<sup>11</sup> İnsidansı dünyada 1:40.000 ila 1:60.000 doğum arasında değişmektedir. Türkiye ve Suudi Arabistan gibi bazı ülkelerde yüksek

akrabalık oranları nedeniyle prevalans daha yüksektir.<sup>27,28</sup> 2006'daki yenidoğan tarama sonuç verilerine dayanarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde biyotinidaz eksikliği insidansı 1:80.000 doğumdur ve kısmi eksiklik 1:31.000 ile 1:40.000 arasındadır.<sup>29</sup> Hastalık insidansı ülkeler arasında değişmektedir; Brezilya'da insidans yüksektir (1:9000).<sup>30</sup> Türkiye'de ulusal yenidoğan tarama programı yüksek insidans bildirmiştir. Sağlık Bakanlığı'ndan yayınlanan verilere göre, insidans yaklaşık 1:7,116'dır.<sup>31</sup> Aytac ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise biyotinidaz eksikliği insidansı 2010 yılı için 1:8.120, 2011 yılı için 1:14.261 olduğu tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Dervişoğlu ve ark.'nın NTP kapsamında taranan bebeklerin değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada ise 2018 İstanbul verilerine göre 1:735 olduğu bulunmuştur.<sup>25</sup> Yakın tarihli yapılmış başka bir çalışmaya rastlamamakla birlikte genel olarak hem bizim çalışmamız hem de ülkemizde yapılmış diğer çalışma sonuçları hala bu hastalığın insidansının ülkemizde dünya geneline göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

İlimizde yapılan taramalarda son iki yılda hiç KF vakasına rastlanmadı, fakat vaka saptanan yıllarda insidansın 1:7902 ile 1:3614 arasında değiştiği bulundu. İstanbul'da Dervişoğlu ve ark. tarafından NTP tarama sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada ise 2018 yılında 20 vaka tespit edilmiş olup insidansı 1:11.075 olarak bildirilmiştir.<sup>25</sup> Çalışmamızda bulduğumuz sonuç ülkemiz verisiyle paralellik göstermekte olup, İstanbul'dakine göre daha yüksektir. Nitekim ülkemizde eşler ile akrabalık düzeyinin İstanbul'da %22 iken ilimizin de içinde bulunduğu Orta Anadolu'da %25 olması bu sonucu desteklemektedir.<sup>26</sup>



KAH için ilimizin tarama kapsamına alınan pilot illerden biri olması nedeniyle bulduğumuz veriler önem arz etmektedir. Çünkü ülkemizden daha önce bir veri bildirilmemiştir.<sup>32</sup> Tüm dünyada insidansın bölgesel ve etnik farklılıklar yüzünden 1:280 ile 1:43.000 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>32</sup> İnsidans Yeni Zellanda'da 1:21.270, Kuzey Amerika'da 1:15.981, Avrupa'da 1:14.970, Japonya'1:19.111'da, Suudi Arabistan'da 1:5.000 olarak bulunmuş olup en yüksek insidans ise Batı Alaska'da Yupik Eskimolarda (1:282) saptanmıştır.<sup>33,34</sup> Bu durumun nedeni olarak kapalı bir topluluk olarak bildirilen Yupik Eskimolarında kuzenler arasında evliliğin yaygın olması gösterilmektedir.<sup>33,34</sup> Bu çalışmada saptadığımız insidans verileri ilimizde KAH insidansının dünya geneline göre yüksek olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Cinsiyet ile bebeklerin hastalık tanısı alma durumu incelendiğinde; Şirin ve ark.'nın Ankara'da 2009 yılında KH tanısı alan yenidoğanlarda risk faktörleri ve tarama testinin değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada araştırmaya alınan kız bebeklerin %28.7'sinin (31 kişi), erkek bebeklerin %29.9'unun (43 kişi) KH tanısı aldığı bildirilmiştir.<sup>23</sup> KH için kız: erkek oranı Aytaç ve ark.'nın 2016 yılında Adana'da yaptığı çalışmada 1.56, Unachak ve ark.'nın Tayland'da 2004 yılında primer KH'nin klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada 2.1, Darcan ve ark.'nın İzmir'de 2004 yılında KH'li olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada ise 1.3 olarak gözlemlenmiştir.<sup>22,35,36</sup> Bu çalışmada ise Şirin ve ark.'nın yaptığı çalışmada olduğu gibi KH, erkeklerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir, fakat her iki çalışmada da cinsiyete göre anlamlı bir fark

bulunmamıştır.<sup>23</sup> Aynı şekilde çalışmamızda taraması yapılan beş hastalık için de cinsiyet yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. KAH için ise taramada erkek: kız oranının 1:1 iken klinik tanı alanlarda bu oranın 0.6:1 olduğu ve bu durumun erkeklerin tanı almadan öldüğünü gösterdiği bildirilmiştir.<sup>37</sup> Çalışmamızda da KAH için klinik tanı alanlarda erkeklerin sayısı daha düşüktü.

Doğum kilosu açısından yenidoğan tarama sonuçları değerlendirildiğinde; Şirin ve ark.'nın çalışmasında doğum kilosu ile KH gelişmesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>23</sup> Bu çalışmada ise, KH ve KAH tanısı alanların doğum ağırlıkları, hasta olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ve bu KH tanısı alan yenidoğanlar için beklenebilecek bir durumdur. Nitekim KH prevalansı çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde 1/400 olarak 10 kat daha yüksektir.<sup>38</sup> Fakat KAH tanısı almış yenidoğanlarda farklı sonuçlar da bildirilmiştir. Balsamo ve ark. tarafından 2006 yılında İtalya'da KAH'da farklı fenotiplere göre doğum uzunluğu ve ağırlığını değerlendirdirmiş olması, NTP kapsamındaki hastalıkların yıllara göre görülme sıklığını ortaya koyarak tarama yapılmasının önemine dikkat çekmesi, söz konusu her bir hastalık için yenidoğanların cinsiyet ve doğum ağırlığının, hastalık tanısı almamış yenidoğan verileriyle karşılaştırma olanağı sunması çalışmanın güçlü yönleri olarak sunulabilir.

## SONUÇ

Çalışmanın kapsadığı yılların her biri için en yüksek vaka sayısına ve insidansına sahip olan hastalık KH idi. İnsidansı en yüksek ikinci hastalık ise FKÜ idi. Taranan beş hastalık için de cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktu. KH ve KAH tanısı alan yenidoğanların doğum ağırlıkları hasta olmayanlara göre

daha düşüktü. Kalıtsal metabolik hastalık insidansları tek tek incelendiğinde çok azmış gibi görünse de genel olarak bakıldığında ilimizdeki sıklıkları diğer ülkelerdekinden daha fazladır ve toplumda ciddi oranlarda yer tutmaktadır. NTP kapsamındaki hastalıklardan herhangi birisiyle ilgili erken tanı almış çocuklar uygun tedaviyle akranlarıyla uyumlu olarak yaşamını sürdürebilmektedirler. Bu sebepten, reddetmelerini önlemek adına taramaların öneminin ailelere anlatılması, devletin de sadece erken tanıyla kalmayıp tanı alan her aileye destek vermesi ve erken tanı imkânı olan diğer benzer hastalıkların da tarama programına alınması önerilebilir.

### BİLDİRİMLER

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışmanın giderleri için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Etik Onay:** Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 15.12.2021 tarih ve 2021-12/28 sayılı yazılarıyla izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

**Yazar Katkısı:** Fikir: İA, EK, NEK, Tasarım: İA, EK, Gözetim: İA, EK, Araç gereç: İA, EK, NEK, Veri toplama ve işleme: EK, NEK, Analiz ve yorumlama: İA, EK, NEK, Literatür tarama: İA, EK, NEK, Yazma: İA, Eleştirel inceleme: İA, EK, NEK

### KAYNAKLAR

1. Zeybek Ç. Fenilketonüri tarama programı. Sağlam Çocuk İzlemi Sempozyum Dizisi. 2003;35:65-71.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). Published 2021 [online]. Available at: [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan\\_tarama\\_programi.html](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html). Accessed December 30, 2021.
3. Nicholls SG, Wilson BJ, Etchegary H et al. Benefits and burdens of newborn screening: public understanding and decision-making. *Per Med.* 2014;11(6):593-607.
4. Tluczek A, Orland KM, Nick SW, Brown RL. Newborn Screening. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2009;23(4):326-34.
5. Monestrol I, Brucefors AB, Sjöberg B, Hjelte L. Parental support for newborn screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2011;100(2):209-15.
6. Tezel B, Dilli D, Bolat H et al. The Development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(1):63-9.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Konjenital Hipotiroidi. Published 2018 [online]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan-metabolik-ve-endokrin-hastalik-tarama-programi-ntp/konjenital-hipotiroidi.html>. Accessed December 30, 2021.

8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Fenilketonüri. Published 2018 [online]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan-metabolik-ve-endokrin-hastalık-tarama-programı-ntp/fenilketonüri.html>. Accessed December 30, 2021.
9. Kaye CI. Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics. 2006;118(3):e934-63.
10. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. Pediatr Heal Med Ther. 2020;11:127-33.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Biyotinidaz Eksikliği. Published 2018 [online]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan-metabolik-ve-endokrin-hastalık-tarama-programı-ntp/biyotinidaz-eksikliği.html>. Accessed December 30, 2021.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kistik Fibrozis. Published 2018 [online]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan-metabolik-ve-endokrin-hastalık-tarama-programı-ntp/kistik-fibrozis-kf.html>. Accessed December 30, 2021.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Konjenital Adrenal Hiperplazi. Published 2018 [online]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan-metabolik-ve-endokrin-hastalık-tarama-programı-ntp/konjenital-adrenal-hiperplazi-kah.html>. Accessed December 30, 2021.
14. Mak CM, Lee H-CH, Chan AY-W, Lam C-W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(6):142-62.
15. Türkiye İstatistik Kurumu. Nüfus ve Demografi. İstatistiksel Tablolar. Published 2022 [online]. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=1> Accessed December 30, 2021.
16. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr. 1975;86(5):670-4.
17. Medda E, Olivieri A, Stazi MA et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). Eur J Endocrinol. 2005;153(6):765-73.
18. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(2):175-87.
19. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. 2021;31(3):387-419.
20. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. Pediatrics. 2010;125 Suppl:S37-47.

21. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):105–10.
22. Aytaç N, Ata Yüzügüllü D, Gönültaş T, Altınsu T, Gür Ö, Çatak Ç. Adana İli 2010-2011 Yılları Yenidoğan Tarama Sonuçları İle Fenilketonüri, Konjenital Hipotiroidi ve Biotinidaz Eksikliği Tanısı Alanların Değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum.* 2016;26(3):37–43.
23. Şirin H, Özkan S, Karaşahin EF, Topal S, Bilgin S. The Evaluation of Risk Factors and Screening Test in Newborns Diagnosed with Congenital Hypothyroidism within Newborn Screening Program in Ankara in 2009: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr Res.* 2015;2(2):78–83.
24. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr.* 2009;28(3):231–6.
25. Dervişoğlu A, Yücel E, Hatipoğlu M, Emiroğlu PŞ, Gümüş A, Güner AE. İstanbul İlinde 2018 Yılında Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı Kapsamında Taranan Bebeklerin Değerlendirilmesi. In: Karakoç FY, Abacıgil F, Önde M, İnandı T, Koşan Z, eds. 3. International 21. National Public Health Congress. Turkish Society of Public Health Specialists; 2019:813-814.
26. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. Akkraba evliliği. Published 2019 [online]. Available at: [http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf). Accessed April 18, 2022.
27. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):6–13.
28. Karaca M, Özgül RK, Ünal Ö et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *Eur J Pediatr.* 2015;174(8):1077–84.
29. 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. *Genet Med.* 2017;19(10):1–10.
30. C. Neto E, Schulte J, Rubim R et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian J Med Biol Res.* 2004;37(3):295–9.
31. Baykal T, Hüner G, Sarbat G, Demirkol M. The incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr.* 1998;87(10):1102–1102.
32. Yesilkaya E, Sari E. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *TAF Prev Med Bull.* 2016;15(1):51.
33. Miller WL, Acherman JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorder. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology.* Saunders Elsevier Inc; 2008:444-511.
34. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):15–30.
35. Unachak K, Dejkharnon P. Primary congenital hypothyroidism: clinical characteristics and etiological study. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(6):612–7.
36. Darcan S, Sözeri B, Göksen D, Büyükinan M, Çoker M. Konjenital hipotiroidili olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Pediatr Bülteni.* 2004;11:91–4.
37. White PC. Optimizing Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr.* 2013;163(1):10–2.

38. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):3-14.
39. Balsamo A, Wasniewska M, Di Pasquale G et al. Birth length and weight in congenital adrenal hyperplasia according to the different phenotypes. *Eur J Pediatr.* 2006;165(6):380-3.
40. Van Der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH et al. Cutoff Levels of 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3904-7.