

Yenidoğan Taramaları *Newborn Screening*

Öz

Ulusal yenidoğan tarama programı (UYTP) ile yenidoğan döneminde klinik bulgu vermeyen ancak tanıda gecikildiğinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıkların erken tanınması, tedavisine başlanabilmesi için popülasyonun en az %95'inin taraması ve bu şekilde komplikasyonların önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Metabolik, endokrinolojik veya genetik bozuklukların tanınması için postnatal 36-72. saatte her bebekten kapiller kuru kan ile hipotiroidi, fenilketonüri (FKU), biyotidinaz eksikliği ve kistik fibroz (KF) taraması yapılmaktadır. Ülkemizde taburculuk öncesi her bebeğe yapılmış beyin sapı cevabı (ABR) ile işitme taraması yapılmakta ve gereklilik durumunda bir referans merkeze yönlendirilmektedir. Yenidoğan tarama programına henüz dahil olmasa da, basit ve non-invaziv bir yöntemle uygulanabilen, maliyeti düşük ve etkin bir tarama yöntemi olan nabız oksimetri ile kritik konjenital kalp hastalığı (KKKH) taraması da giderek artan sıklıkla uygulanmaktadır. Gelişimsel kalça displazisinin (GKD) erken tanı ve tedavisi için bebekler taburculuk öncesi muayene ile değerlendirilmekte, takiben kalça ultrasonografisi (USG) ve ortopedist muayenesi için ilk 3-6 hafta içinde yönlendirilmektedir. Kırmızı refle testi yenidoğan muayenesinin zorunlu bir parçası olup görme aksında yer alabilecek katarakt, korneal opasite, retinablastom ve retina dekolmanı da dahil pek çok patolojinin belirlenmesinde kullanılır.

Abstract

The aim of the National Neonatal Screening Program is to detect diseases that do not have symptoms in the early neonatal program but may lead to severe disabilities if not diagnosed and treated early. If at least 95% of the population is screened, complications due to these diseases may be prevented. Screening for metabolic, endocrinologic and genetic diseases is performed by obtaining capillary blood samples 36-72 hours after birth in every infant. In this way, phenylketonuria, hypothyroidism, biotinidase deficiency and cystic fibrosis may be diagnosed early. On the other hand, every infant undergoes hearing screening by automated brainstem reflexes and referred to an appropriate center if needed. Although it is not compulsory, screening for congenital heart disease may be performed by a non-invasive, cheap and effective method. Infants are evaluated for developmental hip dysplasia before discharge and screening is performed by hip ultrasonography at 3-6 weeks. Red reflex test is a part of physical examination of the newborn and may give clues for cataracts, corneal opacities, retinoblastoma and retinal detachment.

Uzm. Dr. Seçil ERÇİN¹

Prof. Dr. Fahri OVALI²

¹VKV Amerikan Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

²Medeniyet Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Seçil ERÇİN

VKV Amerikan Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Teşvikiye, Güzelbahçe Sk. No:20, 34365 Şişli/İst

Tel/phone: +90 444 3 777

E-mail: fovali@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Yenidoğan tarama, metabolik hastalıklar, konjenital kalp hastalığı, işitme taraması

Keywords:

Newborn screening, metabolic diseases, congenital heart disease, hearing screening.

Geliş Tarihi - Received

15/06/2018

Kabul Tarihi - Accepted

05/07/2018

Giriş

Yenidoğan taramalarında amaç, şüpheli hastaların belirlenerek ileri tetkik ve erken tedavi uygulamalarının yapılması ve böylece gelişebilecek morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Bu nedenle, doğan tüm yenidoğanların %95'inden fazlasının taranması gerekir. Tarama yapılacak hastalıkların toplumda nispeten sık görülen hastalıklar olması, tarama testinin ucuz ve kolay olması, mümkün olduğunca non-invaziv olması ve doğru sonuçlar vermesi ayrıca sensitivite ve spesifitesinin de yüksek olması beklenir.

Yenidoğan taramaları temel olarak kapiller kuru kandan bakılan hipotiroidi, fenilketonüri (FKU), biyotidinaz eksikliği ve kistik fibrosis (KF) taraması ile işitme taraması, kritik konjenital kalp hastalığı (KKKH), gelişimsel kalça displazisi (GKD) taraması ve kırmızı refle ile göz taraması başlıkları altında toplanmaktadır. Ülkemizde KKKH hariç diğerleri rutin olarak yapılmakta, KKKH için nabız oksimetre taraması da gittikçe artan sıklıkta uygulanmaktadır.

Kapiller Kan Örneği İle Yapılan Yenidoğan Taramalar

Ulusal yenidoğan tarama programı (UYTP) kapsamında filtreli kağıda topuk kanı alınarak, bebeklerin tedavi edilebilir genetik, endokrinolojik ve metabolik hastalıklar açısından erken dönemde taranması ve gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önlenmesi hedeflenmektedir. Bu kapsamda alınan topuk kanları İl Sağlık Müdürlüğü'nde toplanarak ilgili laboratuvarlarda çalışılır. Tarama testinin pozitif olması halinde bebek geri çağrılarak tekrar tarama ve gerekiyorsa ileri tetkikler yapılırken, negatif olması durumunda herhangi bir bildirimde bulunulmaz. Ancak mediko-legal açıdan pozitif veya negatif tüm kayıtların düzenli bir şekilde tutulmasında fayda vardır.

Numune olarak kapiller kan örneği Guthrie kağıdına alınır. Tam kan veya plazma örneği ile karşılaştırıldığında topuktan alınan kapiller kanın alım ve saklanma kolaylığı nedeniyle bu yöntem tarama programlarında tercih edilmektedir. İdeal tarama zamanı 36-72.saattir. Bebeğin 48 saattir besleniyor olması tercih edilir.

Konjenital Hipotiroidi taraması:

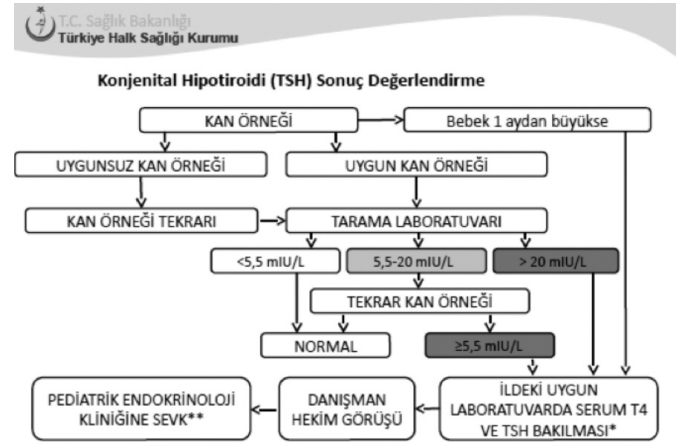
Konjenital hipotiroidi (KH) çocuklarda önlenebilir zeka geriliğinin en önemli sebeplerinden biri olup genel olarak tüm dünyadaki sıklığı 1:3000 ile 1:4000 arasında değişmektedir (1). Hipotiroidili bebeklerde erken dönemde klinik bulgu görülmemesi yenidoğan döneminde yapılan tarama testlerinin önemini arttırmaktadır. Erken dönemde tanı konmazsa, kalıcı zeka geriliği kaçınılmaz olup, tarama programı ile tanı konan bebeklerde tedavi oldukça kolay, ucuz ve etkindir. Ülkemizde ulusal yenidoğan tarama programı (UYTP) kapsamında hipotiroidi taraması için Elisa yöntemi ile TSH ölçümü Aralık 2006'dan beri yapılmaktadır. İdeal örnek alım zamanı 2-4.gün, eğer bebek ağır hasta veya

preterm ise 7.gündür. Hipotiroidi tespiti için 2 tarama yöntemi bulunmaktadır:

İlk yöntemde TSH ölçülür ve eğer yüksek bulunursa T4 bakılır; ikinci yöntemde ise T4 ölçülür ve düşükse TSH bakılır

İki yöntemde de bebeği evden geri çağırma oranı: %0.05 olup ideal olan tarama programı her ikisinin birlikte ölçümüdür. TSH için limit 20mIU/l olarak belirlenmiştir, bunun üzerindeki değerler üst merkeze yönlendirilmektedir (Şekil 1).

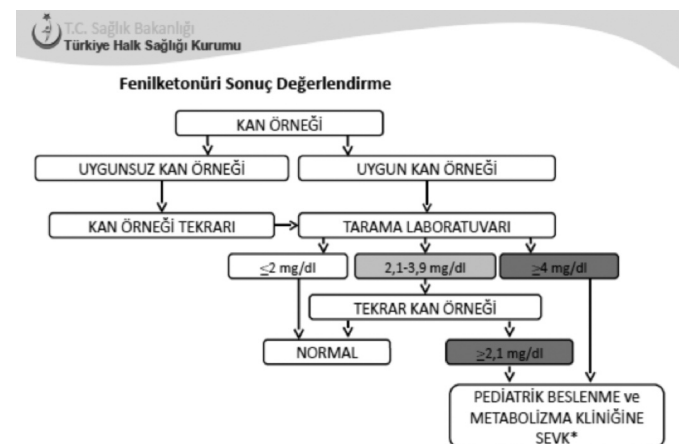
Şekil 1. Konjenital hipotiroidi akış şeması (2).



Fenilketonüri (FKU)

İlk kez 1934 yılında tanımlanan Klasik FKU'da fenilalanin hidroksilaz enzimi eksiktir. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup ülkemizde yüksek oranda görülen akraba evlilikleri nedeniyle 1:3000-4500 sıklığında görülür. İlk aylar hasta normal görünümde olup ilerleyen dönemde fenilalaninden toksik fenilpiruvata dönüşüm oldukça kusma, büyüme geriliği, ağır mental gerilik ve dismyelinizasyon gelişir. Ülkemizde UYTP kapsamında 1994 yılından beri bebekler rutin olarak taranmaktadır. Fenilketonüri taraması için bebeğin 48 saat beslenmiş olması gereklidir (2). Kan fenilalanin (FA) düzeyi florometrik yöntemle çalışılır, FA düzeyi >2 mg/dl ise bebekten tekrar kan istenir, yine yüksek çıkması durumunda ise hasta bir üst merkeze yönlendirilir (Şekil 2).

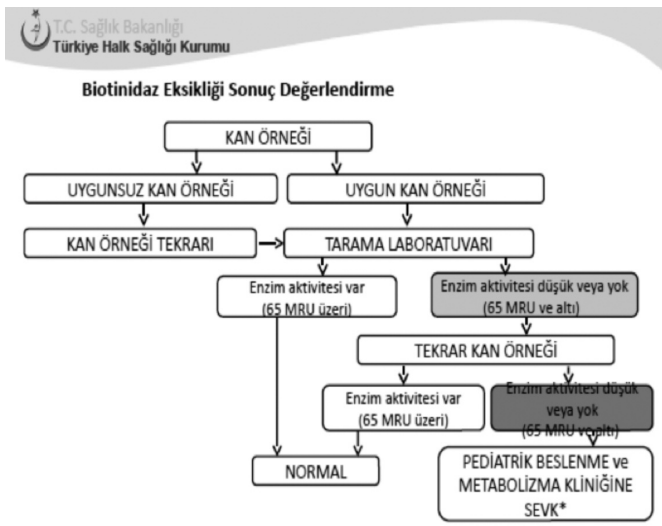
Şekil 2. FKU taraması-akış şeması (2).



Biyotinidaz Eksikliği

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup genel insidans 1: 61000 (3) iken, Türkiye’de ise 1:11331 bulunmuştur (4). Klinik bulgular ilk hafta başlayabileceği gibi, 10 yaşa kadar da gecikebilir. Geç tanı konan vakalarda psikomotor gerilik, infantil spazm, iştme kaybı, cilt lezyonları ve saç kaybı vardır. Ülkemizde Ekim 2008’den beri Guthrie kağıdına alınan kandan kolorimetrik yöntemle biyotinidaz aktivitesi ölçülerek biyotinidaz eksikliği taraması yapılmaktadır (Şekil 3). Tanı konan bebekler erken dönemde başlanan düzenli biotin tedavisi ile yaşamlarına tamamen sağlıklı bireyler olarak devam edebilmektedirler. Bulguların düzelmesi tedaviye başlama zamanı ile orantılıdır.

Şekil 3. Biotidinaz eksikliği sonuç değerlendirme şeması (2).



Kistik Fibrozis

Ülkemizde tarama programına 2015 ocak ayında dahil edilmiştir. Kuzey yarımkürede en sık görülen metabolik bozukluk olup insidans 1:2500’dir (5,6). Otozomal resesif geçişli multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. Terde sodyum ve klor konsantrasyonu anormal yüksek olup yetersiz sindirim işlevleri, ekzokrin pankreas yetmezliği, muköz bezlerin sekresyonun koyulaşma nedeniyle obstrüktif akciğer hastalığı ve enfeksiyona yatkınlık vardır.

Bir meta-analizde Avrupa ve Avustralya’da yapılan randomize çalışmalar değerlendirilmiş ve tarama programıyla yenidoğan döneminde asemptomatik olan KF’lu hastaların 10 yaşlarındaki mortalitelerinde %5 ile %10 azalma olduğu gösterilmiş (7), gözlemsel pek çok çalışmada da tarama programıyla KF saptandığında bu bebeklerde ilerleyen dönemde daha iyi akciğer fonksiyonu, daha az hastaneye yatış gereksinimi ve daha iyi büyüme çizgisi yakaladığı bildirilmiştir (8-10). Nörokognitif değerlendirme sonuçlarında da yenidoğan taraması ile erken tanı alan KF hastalarında iyileşme olduğu bildirilmektedir (11). Sonuç olarak KF tarama testi ile daha klinik semptomlar ortaya çıkmadan tanı konması ve bu şekilde morbiditelerin azaltılması hedeflenir (12).

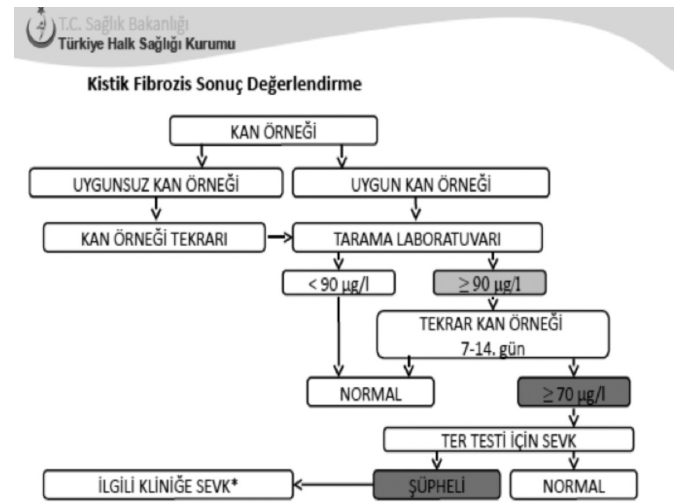
Kistik Fibrozis (KF) Taramasında 2 Yöntem Kullanılabilir

İmmünoreaktif tripsinojen (İRT): Temel tarama testidir. Radioimmunoassay veya enzim bağlantılı immunoassay yöntemi ile kuru kapiller kanda İRT ölçülür. KF’lu çoğu bebekte İRT’in kan seviyeleri yüksektir. İRT bebeklik döneminde hızla azalır, 8 haftadan sonra negatif sonuç tanıyı ekarte ettirmez ancak pozitif sonuç kuvvetli şekilde KF düşündürür (12). İRT ölçümü %80 sensitiviteye sahiptir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların birçok seride göreceli olarak yüksek olabileceği saptanmıştır (13,14) Yüksek ölçülen İRT(>60 ng/ml) bebeğin KF’dan etkilenmiş olduğunu düşündürür (15) ancak İRT ölçümünün spesifitesi düşük olduğu için DNA analizi ve/veya ter testi ile tanı kesinleştirilir.

CTFR gen mutasyonu için DNA analizi: Anormal sonuçlanan İRT ölçümlerinin doğrulanması için kullanılmaktadır. İRT ve DNA protokolü birlikte kullanıldığında sensitivite %96’ya çıkar (16).

Tarama testi ile pozitif saptanan bebeklerden ter testi istenir (Şekil 4), Ancak güvenilir olması için bebeğin en az 2 haftalık ve/veya 2 kg’ın üzerinde olması tercih edilir (17).

Şekil 4. Kistik fibrozis için tarama testi akış şeması (2).



İştme Taraması

Ülkemizde doğan her 1000 bebekten 2-3’ü ileri derecede işitme kaybı ile dünyaya gelmektedir (18). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatan bebeklerde bu oran yükselmektedir (19). Koklear implanttan fayda görece işitme kaybı ile doğan bebeklere erken tanı konması ile işitme yetmezliği tanınan bebeklerin ilerleyen dönemdeki dil ve gelişimsel sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (20). Ulusal işitme taraması ile önlenbilir işitme kaybına bağlı morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir.

Neonatal işitme yetersizliğini taramada kullanılacak testin ≥35 desibel (dB) işitme kaybına duyarlı olması ve 3 aylıktan daha küçük bebeklerde kullanılabilir olması gerekmektedir (21). Bu kriterleri karşılayan tarama testleri; Otoakus-

tik Emisyon (OAE) ve İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR) dir. Tüm bebeklere doğumdan sonra 72 saat içinde ilk işitme tarama testi (OAE veya ABR) yapılır, ideali bebek doğduktan 12 saat sonra testin uygulanmasıdır.

OAE: Standart uyarın olarak 35 dB şiddetinde klik uyarın kullanılır. Bir kulakta bu şiddetteki uyarına karşı OAE yanıtının pozitif elde edilmesi o kulak için taramadan “geçti” sonucuna varılması için yeterlidir. Bebeğin tarama testinden geçtiğinden karar verebilmek için her 2 kulağın da geçmesi gerekir. Bu yöntemin avantajları: ucuz, uygulaması kolay ve hızlı olması, çocuğun katılımını gerektirmemesi ve eğitim alan herhangi bir kişi tarafından yapılabilmesidir. Dezavantajları ise <30 dB işitme kayıplarını göstermemesi, ortam gürültüsünden etkilenmemesi, yenidoğanın orta kulak yapısındaki özelliklerden (yetersiz östaki fonksiyonu, orta kulak sıvısındaki emilimin gecikmesi...) ötürü yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasıdır (22). Bu dezavantajlar nedeniyle Sağlık Bakanlığı tarafından kasım 2017 tarihinde yayınlanan genelde ile tüm bebeklerin işitsel beyin sapı cevabı (ABR) ile test edilmesi önerilmektedir.

İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR): İşitme sinirinden kaynaklanan işitsel uyarılmış potansiyeli gösterir. Elektrotlar her 2 mastoid kemik ile alın ve başın üst kısmına yerleştirilerek kulak kanalından veya kemik yoluyla yollanan sesin neden olduğu beyin dalgaları EEG yoluyla kaydedilir Bu test koklea, işitme siniri ve işitme yolağının hasarını saptayabilir. Objektif, güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olup beyin sapı ve 8. sinir disfonksiyonunu da saptayabildiği için işitme taramasında altın standarttır. Yalancı negatiflik oranı düşüktür, dış kulak yolu sorunlarından etkilenmez ve hastanın kooperasyonunu gerektirmez, ancak pahalı bir yöntemdir ve premedikasyon gerektirebilir.

İşitme kaybı açısından riskli bebekler şekil 5’te gösterilmiştir. Risk faktörü olsun veya olmasın tüm bebeklere ABR testi uygulanır. ABR testinde 1 veya 2 kulaktan geçemeyen her bebeğe ABR testi tekrarlanır.

Şekil 5. Yenidoğanda işitme bozukluğu için risk faktörleri (23).

İşitme kaybı için risk faktörleri:

- Ailede çocukluk çağı sensorinöral işitme kaybı öyküsü
- <1500 gr ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi (>5 gün)
- Menenjit veya TORCH enfeksiyonu öyküsü
- Kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi
- Perinatal asfiksi
- YYBÜ’nde yatmış olmak
- Nörodejeneratif bozukluklar
- Dış kulak yolu ve kulak kepçesi anomalileri

Yeni risk faktörleri: İntrakranial kanama, periventriküler lökmalazi, SGA bebek, pulmoner hipertansiyon, RDS, ROP, hiponatremi, maternal diyabet.

Program kapsamında bebeklerin tarama testlerinin tümü ilk 1 ayda, tanı testleri ilk 3 ayda tamamlanmalı ve 6. aya kadar da gerekli cihaz temini ve rehabilitasyonun sağlanması hedeflenmektedir.

Konjenital Kalp Hastalığı Taraması:

Konjenital kalp hastalığı (KKH) insidansı 6-13:1000 olup en sık konjenital anomalilerdendir (24-29). Preterm veya term bebeklerde ölüme sebep olan konjenital malformasyonlar içinde en sık olanı konjenital kalp hastalıklarıdır (30).

Kritik Konjenital Kalp Hastalığı (KKKH) ise yaşamın ilk yılında açık cerrahi veya katater ile girişim gerektiren KKH olarak tanımlanır. Tüm KKH’nin yaklaşık %25’ini oluşturur (31), zamanında tanı konmaması ve üst düzey bir merkeze sevk edilmemesi durumunda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (32). Çoğu KKKH duktus bağımlıdır (Şekil 6) ve ilk birkaç günde duktus henüz kapanmamış olabileceği için taburculuk öncesi KKKH tanısı koymada güçlük yaratır (33).

Şekil 6. Duktus bağımlı KKKH.

Duktus bağımlı KKKH:

- Aort koarktasyonu,
- Kesintili aortik ark,
- Kritik aort stenozu,
- Hipoplastik sol kalp,
- Büyük arter transpozisyonu
- Pulmoner atrezi

Amerika’da yapılan bir çalışmada prenatal tanıdaki artışa rağmen KKKH %13,8’inin tanısının ancak taburculuk sonrası konabildiği bildirilmiştir (34). KKKH olan bir bebekte duktusun kapanması ani ve hızlı klinik bozulmayı beraberinde getirir. Ciddi siyanoz, metabolik asidoz, periferik dolaşım bozukluğu ve kardiyojenik şok ile hasta ani şekilde kaybedilebilir. KKKH tanısının erken dönemde konarak çeşitli palyatif veya düzeltici işlemlerin yapılması mortaliteyi azaltmaktadır. Bununla birlikte KKH tanısı koymak yenidoğan döneminde silik veya hiç olmayan klinik bulgular nedeniyle rutin muayene ile güçtür. Rutin muayene ile KKKH tanıma oranının <%50 tespit edilmiştir (35). Siyanozu, hafif desatürasyon (>%80-<%90) durumunda tespit etmek güçtür. Nabız oksimetri cihazı ile oksijenle ile doymuş hemoglobinin ölçümü ile hafif desatürasyonla seyreden duktus bağımlı KKKH tanısında giderek yaygınlaşan, noninvaziv ve kolay bir tetkik olması nedeniyle de umut vaadeden bir taramadır. Amerikan Pediatri Akademisi, yenidoğan bebeklerin nabız oksimetri ile 24.saatten sonra taranmasının KKKH tanısında etkin ve güvenilir olduğunu bildirmektedir (36). Yeni yayınlarda nabız oksimetrisi ile yapılan yenidoğan taramasının tek başına fizik muayeneye göre KKKH tanısını koymada daha etkin olduğu bildirilmektedir (37-39).

KKH için artmış risk (Şekil 7) durumlarında taramanın yapılması özellikle önem taşımaktadır.

Onüç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde toplam 229421 bebek değerlendirilmiş nabız oksimetrisinin KKKH tanımadaki sensitivitesi %76.5, spesifitesinin ise %99,9 olduğu bildirilmiştir. Analiz edilen çalışmaların tümünde satürasyon için eşik değer olarak <%95 alınmıştır. Bu kohort

Şekil 7. Yenidoğanda KKH için risk faktörleri.**KKH için artmış risk:**

- Annede diyabet veya obezite,
- Annede KKH (40)
- Annede hipertansiyon
- Annede ateş veya grip öyküsü (41)
- Annenin epilepsi hastası olması ve/veya ilaç kullanımı (42)
- İlk trimesterde sigara kullanımı (43)
- TORCH enfeksiyonu,
- Yardımcı üreme teknikleri kullanılmış olması (44)

çalışmada tek başına nabız oksimetrimin yanlış pozitiflik hızının %0.14 olduğu tespit edilmiştir (45).

Çin’de 2011-2012 yılları arasında 122738 bebekle yapılan çok merkezli, prospektif çalışmada ise KKKH tanımada en yüksek (%93) sensitiviteye sahip taramanın nabız oksimetrisi ile birlikte klinik değerlendirmenin birlikte kullanımı olduğu gösterilmiştir, bu çalışmada tek başına nabız oksimetri ile taramanın yanlış pozitiflik oranı: %0,3 bulunmuştur (46).

Taramanın zamanı: Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında yetersiz postduktal oksijenlenmenin saptanması esasına dayanan bu test en yüksek spesifiteye ilk 24 saatin sonunda ulaşır (47). İlk 24 saatten önce yapılan taramalarda yanlış pozitiflik oranı yüksektir, ancak servite hızı değişmez (45).

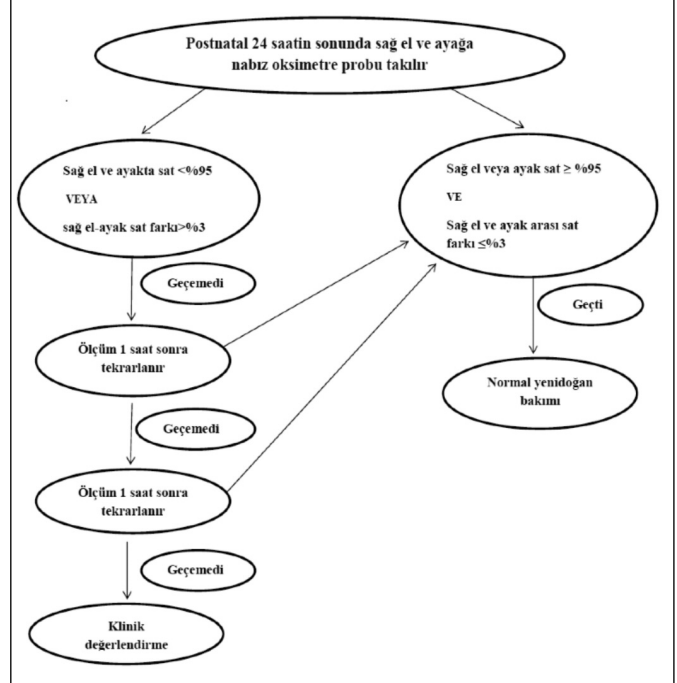
Bu nedenle tarama 24. saatten sonra, erken taburculuk planlanan bebeklerde ise taburculuktan hemen önce uygulanmalıdır(36). Tekrar kullanılabilen problar ile taramanın maliyeti azaltılabilmektedir. Maliyetin her yenidoğan için yaklaşık 5-6 dolar olduğu bildirilmiştir (48).

Tarama testinin uygulanması: Test, bebek uyanık ve sakinken yapılmalı, ağlıyorsa ve üşümüşse test ertelenmelidir. Bir prob bebeğin ayağına (postduktal) diğer prob ise sağ eline takılarak (Şekil 8), saturasyon değerleri aynı anda eğitilmiş personel (doktor veya hemşire) tarafından ölçülmelidir (Şekil 8,9).

KKKH için nabız oksimetre taraması ülkemizde gittikçe artan sıklıkta uygulanmaktadır.

Gelişimsel Kalça Displazisi Taraması

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) insidansı 1:1000 ile 20:1000 arasında değişmektedir (49-51). Türkiye’de ise her yıl 13000-20000 yeni GKD olgusu olduğu düşünülmektedir. Tüm yenidoğanlarda risk faktörleri (Şekil 10) belirlenmeli, risk faktörü olsun veya olmasın her bebeğe Ortoloni ve Barlow manevrası ile kalça ve üst bacak muayenesi taburculuktan hemen önce yapılmış olmalıdır. GKD erken tanı ve tedavi programı ile tüm bebeklerin GKD açısından muayenelerinin taburculuk öncesi yapılmış olması, ayrıca ilk 3-6 haftada kalça ultrasonografisi (USG) ile değerlendirilmesi, ortopedist tarafından muayenesinin yapılması ve tedavi gereken olgulara erken ve uygun tedavinin başlanması, böylece GKD için yapılacak cerrahi tedavi sayısı ve muhtemel komplikasyonların en aza indirilmesi hedeflenmektedir.

Şekil 8. Preduktal ve postduktal saturasyon ölçümü.**Şekil 9.** Nabız oksimetri testinin uygulanması.

Kırmızı Refle Testi

Konjenital katarakt, korneal opasiteler ve retinablastom gibi retina patolojileri görmeyi bazen de potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilmeleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Kırmızı refle testi yenidoğan muayenesinin zorunlu bir parçası olup görme aksında yer alabilecek katarakt, korneal opasite, retinablastom ve retina dekolmanı da dahil pek çok patolojinin belirlenmesinde kullanılır (53). Test pupil-larının iyi dilate olması için karanlık bir odada, oftalmasko-pun lens gücü sıfır ayarına getirilerek yapılır. Oftalmaskop bir pupillaya 30-45 cm mesafeden odaklanarak her bir göz ayrı ayrı muayene edilir, ardından 90 cm mesafeden her 2 göz birlikte simetri açısından değerlendirilir (54). Kırmızı refle her 2 gözden yansıyor, renk, şiddet ve saydımlıkta eş-değer ise test sonucu normal kabul edilir. Kırmızı refle için-de karanlık noktalar, azalmış kırmızı refle veya beyaz refle alınması, reflede asimetri olması bebeğin bir göz dok-toruna yönlendirilmesi için endikasyon oluşturur (55).

Kaynaklar

1. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*. 2000; 62:36-41.
2. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/11173,259822214447.pdf.pdf?0>
3. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Dec; 13: 80-82. Published online 2017 Sep 20. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.08.005.
4. Baykal T, Hüner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr*. 1998 Oct;87(10):1102-3.
5. Paracchini V, Seia M, Raimondi S, et al. Cystic fibrosis newborn screening: distribution 3Q265 of blood immunoreactive trypsinogen concentrations in hypertrypsinemic neonates. *JIMD Rep* 2012; 4:17-23.
6. Kosorok MR, Wei WH, Farrell PM. The incidence of cystic fibrosis. *Stat Med* 1996; 328 15(5):449-62.
7. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149:362.
8. Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011; 96:1118.
9. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:342.
10. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119:19.
11. Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005; 147:S5
12. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:500.
13. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res* 1986; 20:209.
14. Fritz A, Farrell P. Estimating the annual number of false negative cystic fibrosis newborn screening tests. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:207.
15. Bauça JM, Morell-García D, Vila M, Pérez G, Heine-Suñer D, Figuerola J. Assessing the improvements in the newborn screening strategy for cystic fibrosis in the Balearic Islands. *Clin Biochem*. 2015 Feb 11.
16. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, et al. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2012; 129:e339.
17. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4.
18. Altıaylık Ozer P, Kabatas EU, Ertugrul GT, Kurtul BE, Kaygusuz U, Karataylı Ozgursoy S. Ocular Disorders in Turkish Children with Sensorineural Hearing Loss: A Cross-Sectional Study and Literature Review. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(2):155-160. Doi:10.1080/08820538.2016.1182560. Epub 2016 Sep 14.
19. Martínez-Cruz CF, Poblano A, García-Alonso Themann P. Changes in tonal audiometry in children with progressive sensorineural hearing loss and history of Neonatal Intensive Care Unit discharge. A 20 year long-term follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Oct;101:235-240. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.022. Epub 2017 Aug 29.
20. Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *N Engl J Med* 2006; 354:21313.
21. Erenberg A, Lemons J, Sia C, et al. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. *Pediatrics* 1999; 103:527.
22. Hall JW 3rd. Development of the ear and hearing. *J Perinatol* 2000; 20:S12.
23. Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75:925.
24. Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, Tilford JM, Robbins JM. National rates of birth defects among hospitalized newborns *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(11):762.
25. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31.
26. Tanner K, Sabrine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116:e833.
27. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, et al. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008; 153:807.
28. Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, et al. Prevalence of congenital heart disease assessed by echocardiography in 2007

- consecutive newborns. *Acta Paediatr* 2011; 100:e55.
29. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart* 2012; 98:1667.
 30. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:660.
 31. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, *Pediatrics* 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics* 1998; 102:258.
 32. Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to diagnose congenital heart disease in infancy. *Pediatrics* 1999; 103:743.
 33. Hoffman JI. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology* 2011; 99:1.
 34. Liberman RF, Getz KD, Lin AE, et al. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: trends and associated factors. *Pediatrics* 2014; 134:e373.
 35. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F33.
 36. Mahle WT, Martin GR, Beekman RH 3rd, et al. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2012; 129:190.
 37. Meberg A, Brüggmann-Pieper S, Due R Jr, et al. First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. *J Pediatr* 2008; 152:761.
 38. Riede FT, Wörner C, Dähnert I, et al. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine--results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010; 169:975.
 39. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, et al. Late detection of critical congenital heart disease among US infants: estimation of the potential impact of proposed universal screening using pulse oximetry. *JAMA Pediatr* 2014; 168:361.
 40. Romano-Zelekha O, Hirsh R, Blieden L, et al. The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. *Clin Genet* 2001; 59:325.
 41. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *J Pediatr* 2011; 158:990.
 42. Duff FD, McNamara DG. History and physical examination of the cardiovascular system. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1998. p.693.
 43. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* 2011; 127:e647.
 44. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011; 32:500.
 45. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2459.
 46. Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, et al. Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. *Lancet* 2014; 384:747.
 47. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Nov; 92 (6):F465-7. Epub 2007 Jul.
 48. Peterson C, Grosse SD, Oster ME, et al. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns. *Pediatrics* 2013; 132:e595.
 49. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1):896-905.
 50. Witt C. Detecting developmental dysplasia of the hip. *Adv Neonatal Care* 2003;3: 65-75.
 51. Garvey M, Donoghue VB, Gorman WA, et al. Radiographic screening at four months of infants at risk for congenital hip dislocation. *J Bone Jt Surg [Br]* 1992;74:704-7.
 52. Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, Yawn BP. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2006; 117:e557.
 53. Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J*. 2010 May; 12 (5):259-61.
 54. American Academy of pediatrics; section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics* 2008; 122:1401-4.
 55. McLaughlin C, Levin AV. The red reflex. *Pediatr Emerg Care*. 2006 Feb; 22 (2):137-40.