

**TANDEM MS İLE
GENİŞLETİLMİŞ YENİ DOĞAN TARAMA
SONUÇLARI: DİYARBAKIR**

Dr. Hatice YÜKSEL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Giriş

'GENİŞLETİLMİŞ YENİDOĞAN TARAMASI'

Amerika ve birçok ülkede

ulusal tarama programında yer alırken

ülkemizde bazı merkezlerde yapılmaktadır.

Genişletilmiş yenidoğan taraması

- Tandem Mass Spektrometri (Tandem MS) kullanılarak
 - serbest karnitin,
 - karnitin esterleri
 - amino asitlerin

ölçümü ile yapılan yenidoğan taramasıdır.

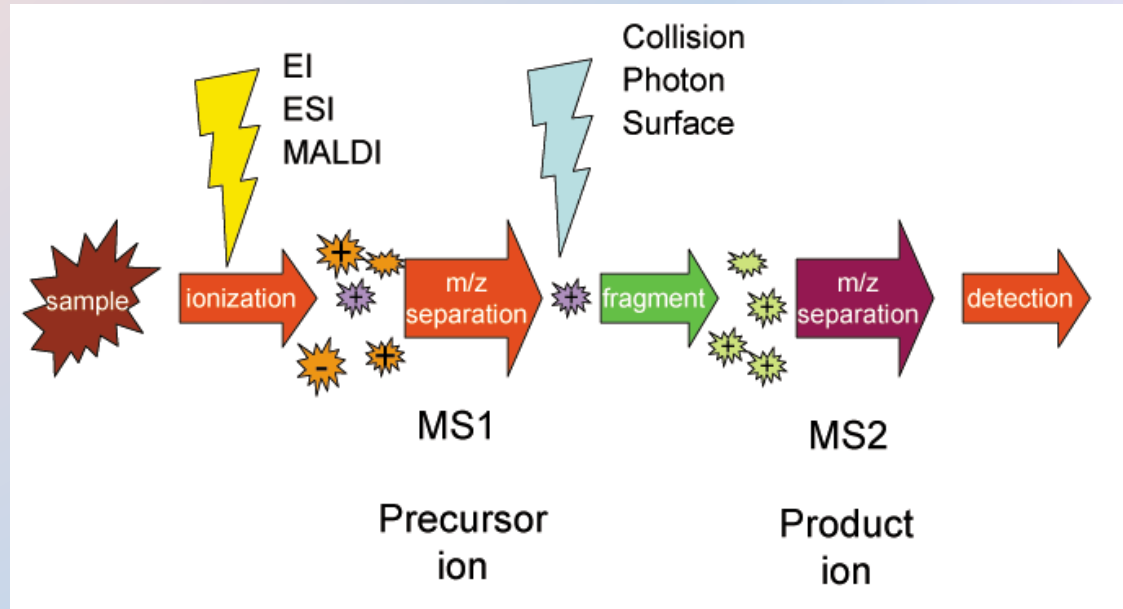
- 1-2 damla kandan >30 hastalık taranabilir.

TANDEM MS



- Kütle spektrometreleri;
 - manyetik veya elektriksel bir alanda hareket eden yüklü partiküllerin,
 - kütle/yük (m/z) oranlarına göre,
 - diğer yüklü partiküllerden ayırt edilmesi

prensibine dayanan cihazlardır.



Tandem MS ile neonatal taramada taranan parametreler

Açilkarnitinler

C0 Serbest Karnitin
C2 asetil Karnitin
C3 propiyonil Karnitin
C4 bütiril Karnitin
C4DC Metil Malonil Karnitin
C5 İsovaleril Karnitin
C5 3OH İsovaleril Karnitin
C5 DC Glutaril Karnitin
C6 Hekzanoil Karnitin
C8 Oktanoil Karnitin
C10 Dekanoil Karnitin
C12 Dodecanoil Karnitin
C14 Miyristoil Karnitin
C16 Palmitoil Karnitin

Amino asitler

Valin
Lösin+izolösin
Metiyonin
Fenilalanin
Tirozin
Glutamik Asit
Alanin
Arginin
Sitrulin
Glisin
Ornitin

Tandem MS ile saptanabilen AMİNO ASİT METABOLİZMASI bozuklukları

Amino asit	Grup	Hastalık
Arginin	Üre döngüsü bozuklukları	Arginaz eksikliği
Sitrülin		Sitrülinemi
Ornitin		Hiperornitinemi
Lösin, izolösin, valin	Akça ağaç şurubu idrarı hastalığı	
Tirozin	Tirozinemiler	
Metyonin	Kobalamin bozuklukları, metilentetrahidrofolat eksikliği	
Fenilalanin	Fenilketonüri, tetrahydrobiopterin eksiklikleri	

Tandem MS ile saptanabilen

KARNİTİN DÖNGÜSÜ VE YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

Açilkarnitin	Hastalık
Total karnitin	Karnitin transporter eksikliği GA I ve MCAD, VLCAD, LCHAD eksiklikleri
Asetilkarnitin (C2)	Karnitin eksikliği
Propiyonilkarnitin (C3)	Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, holokarboksilaz eksikliği, biyotinidaz eksikliği
Butiril veya izobutirilkarnitin (C4)	SCAD, izobutiril CoA dehidrogenaz eksikliği, MAD
Tigilil/3-metil krotonilkarnitin (C5:1)	3-okzotiyolaz eksikliği, 3-MCC
İzovaleril- veya 2-metil butirilkarnitin (C5)	İzovalerik asidemi, 2-metilbutiril CoA dehidrogenaz eksikliği, MAD
3-hidroksi-izovaleril karnitin (C5OH)	3-MCC, HMG CoA liyaz eksikliği, Holokarboksilaz eksikliği, biyotinidaz eksikliği
3-hidroksi-2 metilbutirilkarnitin (C5OH)	3-okzotiyolaz eksikliği
Metilmalonilkarnitin (C4DC)	Metilmalonik asidemi
Glutarilkarnitin (C5DC)	Glutarik asidemiler
Hekzanoyilkarnitin (C6)	MCAD, MAD
Oktanoyilkarnitin (C8)	
Desenoyilkarnitin (C10:1)	

Tandem MS ile saptanabilen

KARNİTİN DÖNGÜSÜ VE YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

Açilkarnitin	Hastalık
Metilglutarilkarnitin (C6DC)	HMG CoA liyaz eksikliği
Dekanoyilkarnitin (C10)	MAD
Dodekanoyilkarnitin	
Tetradekadienoyilkarnitin (C14:2)	VLCAD
Tetradesenoyilkarnitin (C14:1)	
Tetradekanoyilkarnitin (C14)	VLCAD, MAD
Palmitoyilkarnitin (C16)	VLCAD, CPT II, CAT, LCHAD, MAD
	CPT I
Linoleoyilkarnitin (C18:1)	VLCAD, CPT II, CAT, LCHAD
3-hidroksipalmitoyilkarnitin (C16-OH)	LCHAD, TFP
3-hidroksilinoleoyilkarnitin (C18:1-OH)	

GA I: Glutarik asidemi tip I, MCAD: Orta zincirli açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, VLCAD: Uzun zincirli açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, LCHAD: uzun zincirli 3-hidroksi açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, SCAD: Kısa zincirli açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, MAD: Multipl açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, 3-MCC: 3-metilkrotonil CoA karboksilaz eksikliği, CPT II: Karnitin palmitoyil transferaz II eksikliği, CPT I: Karnitin palmitoyil transferaz I eksikliği, CAT: Karnitin açilkarnitin transferaz eksikliği, TFP: Triisoflavonol protein eksikliği

Ulusal yenidoğan tarama programı

Hastalık	Yıl	Dünyadaki prevalans	Ülkemizdeki prevalans
Fenilketonüri (Florometrik)	1986---1994	1/10.000- 30.000	1/4500
İşitme taraması	2004	1-6/1000	1/1000 *
K. Hipotiroidi (Elisa)	2006	1/3500-4000	1/3344 1/2659 **
Biotinidaz eksikliği (Kolorimetrik)	2008	1/60000	1/11763 1:1100 ***

*Övet G, Balcı YI, Canural R, Çövüt İE, Bekçi Ş, Erbil N, İmren G.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Yenidoğan işitme taraması sonuçlarımız. 2010, Cilt 11, Sayı 1, sayfa: 27-29

**Yordam N, Ozon A, Alikashiçoğlu A, Gonc N, Kandemir. N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience. Horm Res. 2003; 60: 100.

***Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. Acta Paediatr, 1998;87(10):1102-3.)

Dünyada neonatal tarama yapılan hastalıklar

- Fenilketonüri (FKU)
- Hipotiroidi
- Biotinidaz eksikliği
- MSUD (Maple Syrup Urine Disease)
- Homosistinüri
- Galaktozemi
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Kistik fibrozis...

Kalıtsal metabolik hastalık sıklığı nedir?

- Kollektif KMH sıklığı → 1/4000 yenidoğan (YD)

*** FKU li bebek 1 yıl tedavisiz kalırsa %50 IQ kaybı gerçekleşir.

Kalıtsal metabolik hastalık düşündüren semptomlar

- Kusma
- Gelişme ve büyüme geriliği
- Sık enfeksiyon
- Düşük ısı
- KMH'ı olan kardeş öyküsü
- Anormal koku
- Sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları
- Hepatomegali
- Minor dismorfoloji
- Açıklanamayan kardeş ölümü hikayesi

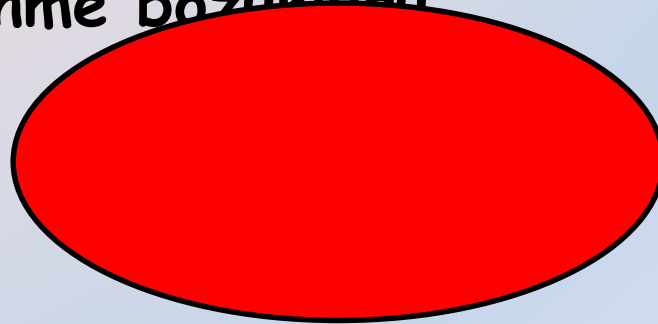
Kalitsal meta

linik bulguları

KLİNİK

- Açıkla
- Koma
- Letarj
- Hipoto
- Myopa
- Beslenme bozukluğu

ŞÜPHE



Kalıtsal metabolik hastalıkların tanı ve takibinde;

- **Tarama testleri;**

- * Tandem MS ile açil karnitin ve amino asitlerin taraması

- **Tanı testleri;**

- Kantitatif amino asit analizi

- Plazma, idrar, BOS

- İdrarda organik asit analizi

- Plazmada yağ asidi analizi

- Plazmada ya da kuru kan örneğinde açilkarnitin analizi

- Fibroblast veya lenfositlerde enzim aktivitesi ölçümü

- Moleküler tanı (DNA da mutasyon analizleri).....

Laboratuvarımızda 16 ay içerisinde Tandem MS ile çalışılan genişletilmiş yenidoğan tarama sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.



Gereç ve Yöntem

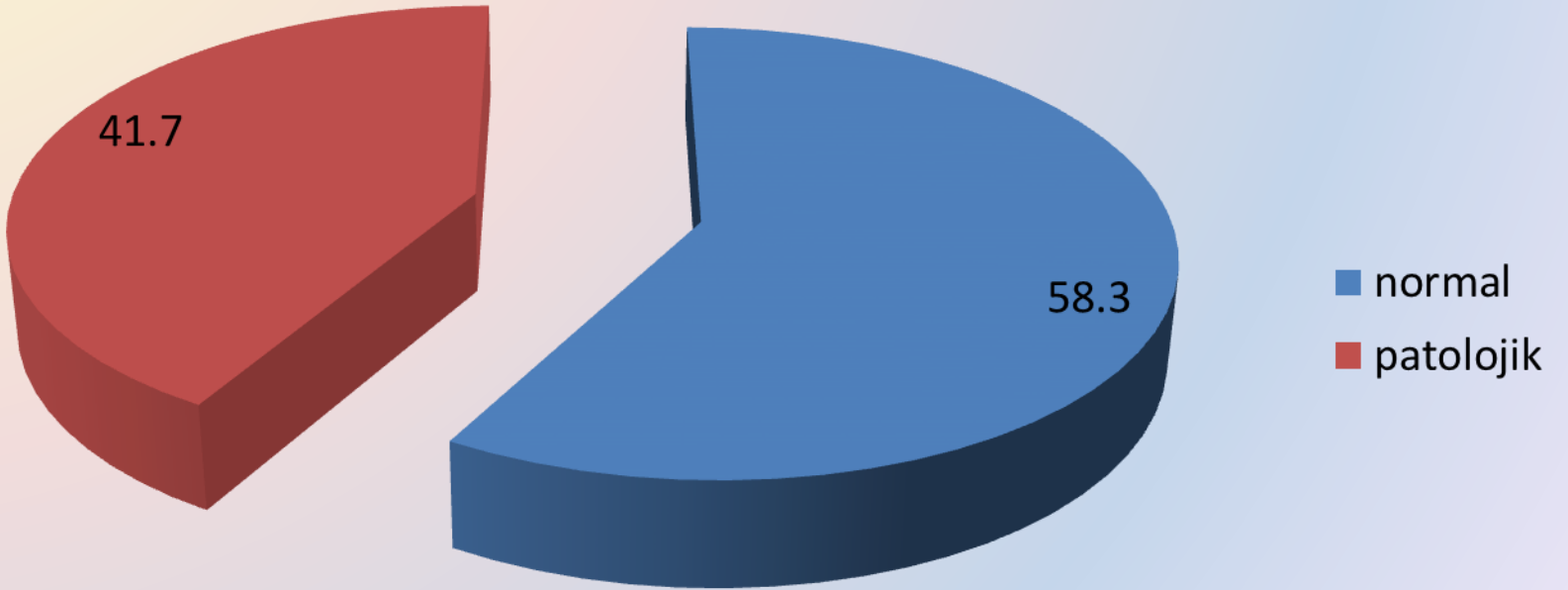
16 ayda çalışılan **381** genişletilmiş yenidoğan tarama sonucu retrospektif olarak değerlendirildi.



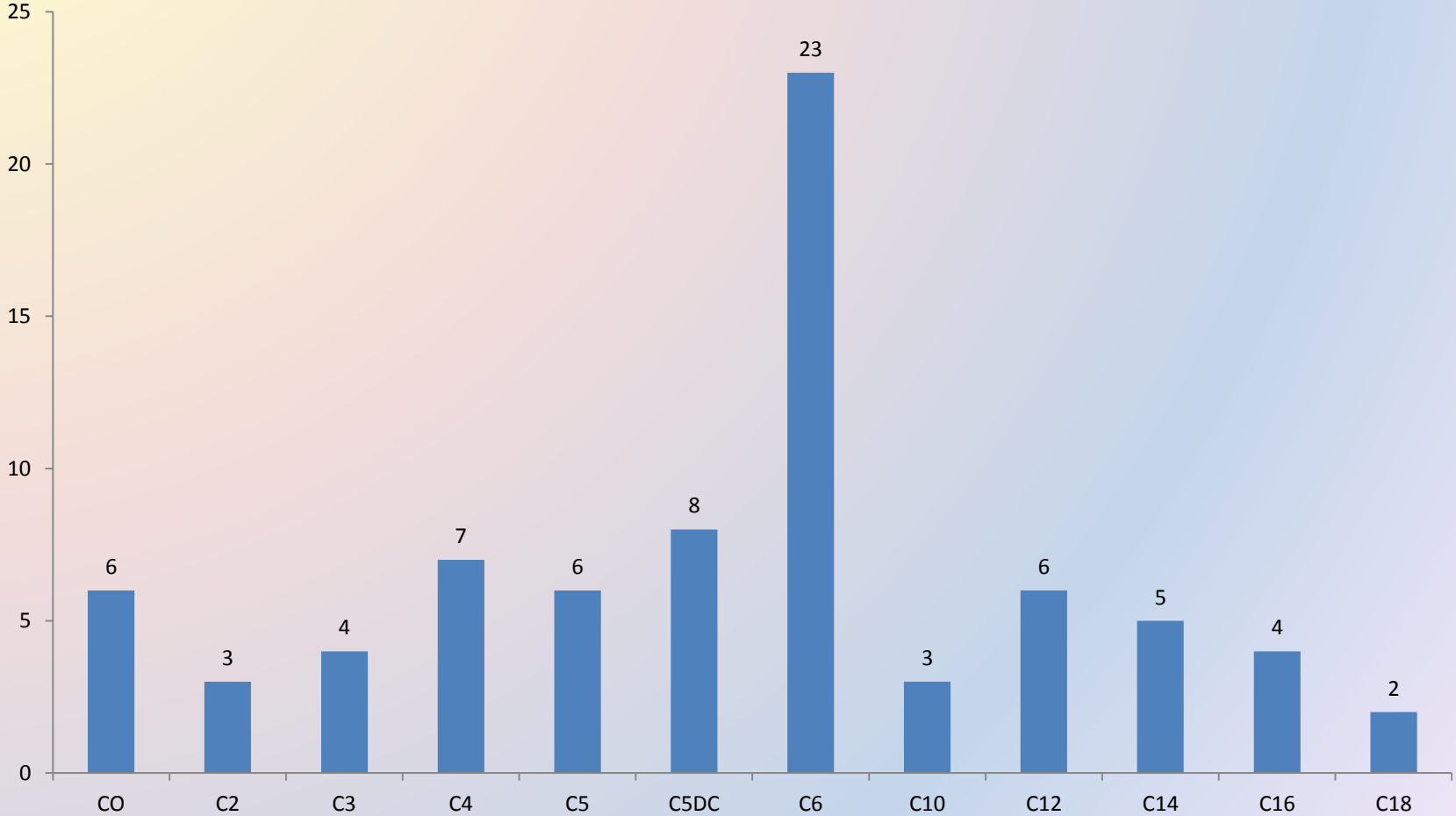
- Topuktan alınan kuru kan örnekleri
- LC-MS/MS metodu ile Tandem MS cihazı (Shimadzu LCMS-8030, Japan)



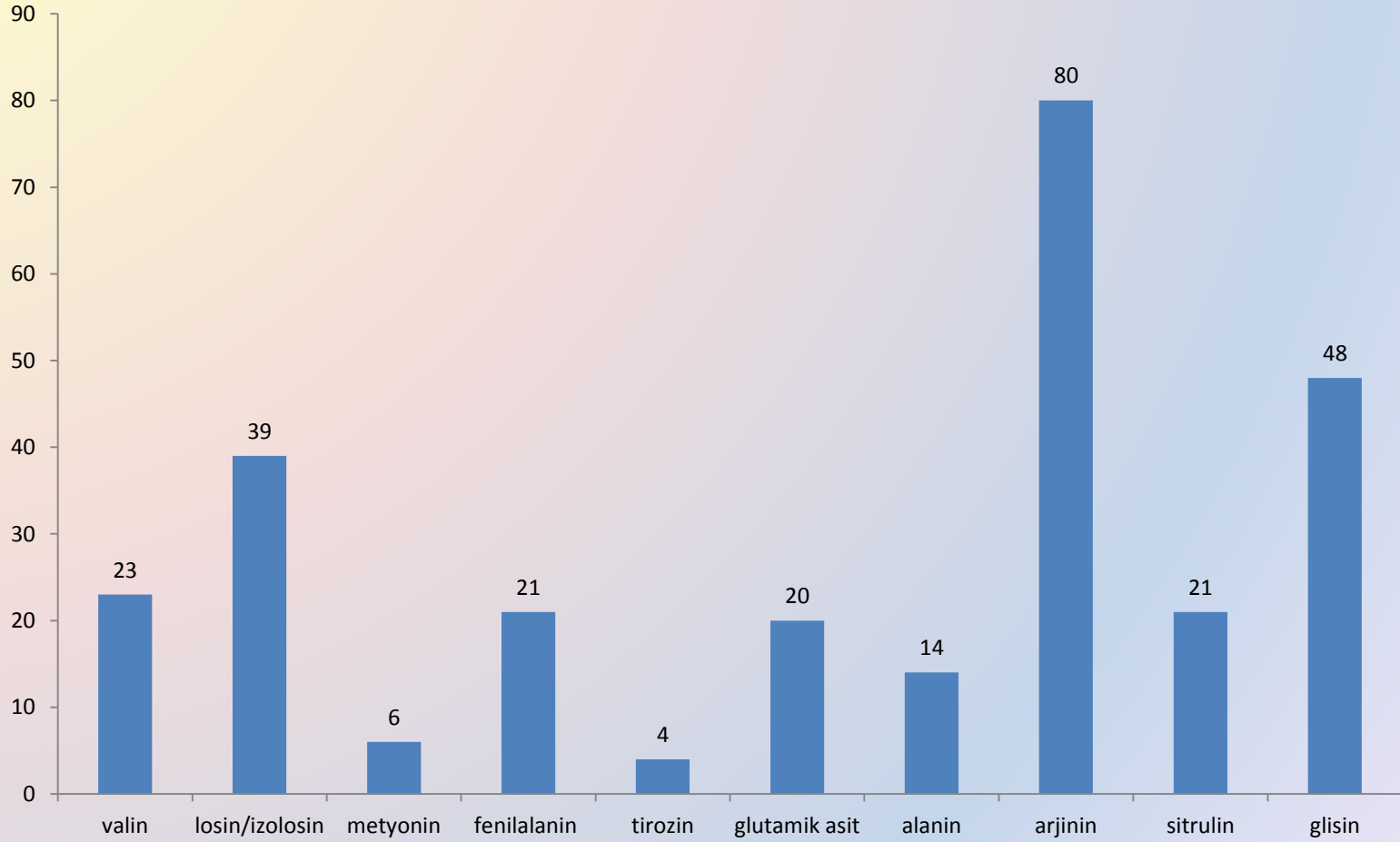
Sonuçlar (%)



Referans değerleri dışında açilkarnitin değeri olan sonuç sayısı



Referans değerleri dışında aminoasit değeri olan sonuç sayısı

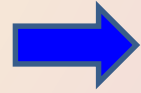


Tanı testleri ile birlikte değerlendirildiğinde;

Tanı	n	%
hiperfenilalaninemi	9	2.4
tirozinemi	2	0.5
izovalerik asidemi	1	0.3
beta ketotiyolaz eksikliği	2	0.5
akçaağaç şurubu hastalığı	1	0.3
glutarik asidüri	2	0.5
non ketotik hiperglisinemi	1	0.3
metil malonik asidemi	1	0.3
Toplam	19	5.0

Türkiye'de kalıtsal metabolik hastalıklar

6050 örnek
(amino asit analizi)



225 KMH



Total prevalans → % 3.7

Akraba evliliği → %72

SONUÇ

Tandem MS ile genişletilmiş yenidoğan taraması az miktarda kandan birçok analitin taranmasını sağlamaktadır.

Fakat klinisyenler ile işbirliği çok önemlidir.

TEŞEKKÜRLER

