

COVID-19 pandemisinin hiperfenilalaninemi taraması başvurularına etkileri

Ayça Burcu Kahraman^{1,*}, Kısmet Çıkı¹, Yılmaz Yıldız², Ali Dursun³, Hatice Serap Sivri³, Ayşegül Tokatlı³, Turgay Coşkun⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doktora Öğretim Üyesi, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Emekli Pediyatri Profesörü

*İletişim: aycaburcuoksuz@gmail.com

SUMMARY: Kahraman AB, Çıkı K, Yıldız Y, Dursun A, Sivri HS, Coşkun T, Tokatlı A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The effect of the COVID-19 pandemic on newborn hyperphenylalaninemia screening program. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2022; 65: 8-13.

Phenylketonuria is an inherited metabolic disease that can be treated if detected early and can easily be screened with phenylalanine as a biomarker. Phenylketonuria is included in the National Neonatal Screening Program. We aimed to investigate the possible effects of the pandemic on phenylketonuria screening in our country during coronavirus disease 2019 (COVID-19) era. We retrospectively evaluated patients who were referred to our center due to elevated blood phenylalanine levels detected by national screening program retrospective- and prospectively within one-year as of 11 March 2020, the date when first COVID-19 case was detected in our country. Multivariate analysis showed birth region and phenylalanine levels to be independently associated with the time period until the first admission to hospital, but none of the parameters were significantly associated with the pandemic. There was no evidence that the COVID-19 pandemic affected the screening of newborn phenylketonuria, however since the data was limited to our center and to draw generalized conclusions larger scaled multicentric studies are needed.

Key words: national newborn screening, pandemic, hyperphenylalaninemia.

ÖZET: Fenilketonüri, ülkemizde sık görülen, erken yakalandığında tedavi edilebilen ve fenilalanin biyobelirteci sayesinde kolaylıkla taranabilen bir kalıtsal metabolik hastalık olduğundan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (UYTP) kapsamında yer alır. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin sağlık hizmetlerinde birçok aksaklığa yol açması nedeniyle bu çalışma, pandeminin ülkemizdeki fenilketonüri taramasına olası etkilerini araştırmak üzere planlandı. Ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11 Mart 2020'nin bir sene öncesi ve sonrasında, bölümümüze UYTP'den fenilalanin yüksekliği ile yönlendirilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çoklu değişkenli analizde, hastaneye ilk başvuru gününü etkileyen bağımsız değişkenlerin hastanın doğduğu bölge ve fenilalanin düzeyi olduğu, ancak bu ve diğer parametrelerin pandemiden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkilenmediği görüldü. Sağlık sistemindeki aksaklıklara rağmen COVID-19 pandemisinin yenidoğan fenilketonüri taramasını etkilediğine yönelik bulgu saptanamamıştır, ancak veriler merkezimizle sınırlı olup ülkedeki etkileri çok merkezli çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: ulusal yenidoğan taraması, pandemi, hiperfenilalaninemi.

Esansiyel bir amino asit olan fenilalanin, katabolik yolağının ilk basamağında karaciğerde fenilalanin hidroksilaz enzimi (PAH) tarafından tetrahidrobiopterin

kofaktörü yardımı ile tirozine dönüştürülür. PAH enziminin aktivitesinin azalması ya da yokluğu, kan fenilalanin düzeylerinin artmasına ve fenilalaninin beyinde toksik etki

göstermesine neden olur. Fenilketonüri (FKÜ) adı verilen bu hastalık, en sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardan biri olup önlenebilir zihinsel yetersizliğin en sık kalıtsal nedenidir. Fenilketonüri bebekler doğduklarında ve yaşamın ilk birkaç ayında sağlıklı görünür. Tedavi edilmeyen ya da geç tedavi edilen fenilketonüride ilerleyici zihinsel işlev bozukluğu ile birlikte motor gerilik, nöbetler, otizm benzeri davranış sorunları ve egzema gibi çeşitli bulgular ortaya çıkar. Gelişimsel sorunlar, davranış bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler çocuk büyüdükçe belirginleşir.^{1,2}

1954 yılında Dr. Horst Bickel fenilalanininden kısıtlı diyetle beslenme ve fenilalanin içermeyen amino asit karışımlarının kullanılması ile fenilketonürinin tedavisinin mümkün olabildiğini ve hastalığın olumsuz etkilerinin böylece önlenebileceğini göstermiş ve hastaların nörolojik zedelenme gelişmeden erken tanı alma gereksinimlerine dikkat çekmiştir. Ancak hastaların ilk aylarda semptom vermemeleri ve semptom vermeye başladıktan sonra nörolojik sekelin engellenememesi nedeniyle tüm yenidoğanların taranması gündeme gelmiştir. Dr. Robert Guthrie 1963 yılında çok sayıda yenidoğanın taranması için elverişli olan Guthrie testini geliştirmiştir.³ Guthrie bakteriyel inhibisyon testi çok sayıda çocuğa kısa sürede uygulanabilen, özel bir alet gerektirmeyen çok ekonomik bir test olup 1960'lı yıllardan itibaren taramada yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Günümüzde yenidoğan taraması programlarında mikrobiyolojik değil, florometrik ya da spektrometrik daha hassas yöntemler kullanılmaktadır.^{4,5} İdeal olan, fenilketonüri bebeklerin ilk on beş gün içerisinde tanı alarak bu süre içerisinde tedaviye başlanmasıdır. Güncel rehberler, üç aylıktan sonra tedaviye başlanan hastaları "geç tanı" olarak nitelendirmektedir. Normal kan fenilalanin düzeyi 2 mg/dl'nin altındadır. Altı mg/dl üzerinde kan fenilalanini olan hastalara derhal tedavi başlanması önerilirken fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında giden bebekler (tedavi gerektirmeyen hafif hiperfenilalaninemi - HFA) yalnızca izlenmektedir.⁶

Yenidoğan tarama programlarının ilkesi, hızlı tanı koymak ve tedavi sürecini başlatarak morbiditeleri önleyebilmektir. Fenilketonüri, Guthrie testinin kullanıma girmesi ile birlikte yenidoğanlarda taranan ilk metabolik hastalık

olmuştur. Türkiye'de ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı ile Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumunun (TÜBİTAK) işbirliği ile 1983 yılında fenilketonüri insidansını saptamak için bir pilot çalışma başlatılmıştır. Fenilketonüri insidansının yüksek olduğu saptanarak Sağlık Bakanlığının organizasyonu ile 36 il merkezinde tarama programı yürütülmeye başlanmış ve bu program 1993 yılında 81 ili içine alacak şekilde genişletilmiştir.^{7,8} Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (UYTP), Aralık 2006'den beri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'ncayürütülmektedir. Bakanlık önerileri uyarınca, doğumdan 24-48 saat sonra, bebeğin topuğundan kan örneği alınır ve takip eden ilk iş günü içerisinde tarama laboratuvarına gönderilir. İlk numunede fenilalanin düzeyinin >4 mg/dl olması durumunda bebek hemen bir çocuk metabolizma merkezine gönderilir. 2-4 mg/dl arasındaki değerlerde tekrar örnek alınır, İkinci ve gerekirse üçüncü örneklerde kan fenilalanin düzeyi 2 mg/dl üzerinde devam ediyorsa merkeze gönderilmesi gerekir.⁹ Bu şekilde sadece fenilketonüri değil, hafif hiperfenilalaninemili bebekler de UYTP ile saptanabilmektedir.

Koronavirus hastalığı 2019'un (COVID-19) 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmesiyle hayatın birçok alanında tüm dünyada önemli değişiklikler gerçekleşmiştir.¹⁰ Hastaların annelerinin virüsle karşılaşma riski nedeniyle sağlık kontrollerini ertelemiş, bulunduğu il dışında sağlık kontrolü olan ailelerin hastaneye ulaşımı özellikle salgının ilk zamanlarında güçleşmiştir. Bu çalışma pandemi ile birlikte fenilketonüri taraması hizmetinde etkilenme olup olmadığını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 21 Eylül 2021 tarihinde 2021/15-44 sayılı yazı ile onay alındı. COVID-19 pandemisinin ilan edildiği ve Türkiye'de ilk vakanın görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020 temel alınarak önceki ve sonraki bir sene boyunca hastanemize fenilalanin yüksekliği ile UYTP'den yönlendirilmiş olan hastaların retrospektif olarak kayıtları incelendi. Başvuran

hasta sayısı hastaların başvurdukları coğrafi bölgeler, başvuru anındaki yaş, cinsiyet, anne baba arasındaki akrabalık ilişkisi, anne ve baba yaşı, doğum haftası ve doğum ağırlığı, ailede fenilketonüri ya da hiperfenilalaninemi tanısı olan birey varlığı, birinci, ikinci varsa üçüncü topuk kanı alındığındaki yaş ve fenilalanin değerleri, hastanemizde ilk bakılan fenilalanin değerleri, yenidoğan döneminde hastaneye yatış öyküsü, sarılık öyküsü ve nihai tanılar kaydedildi. Araştırma verileri “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Mac 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” programı ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en düşük-en yüksek), frekans dağılımı olarak sunuldu. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile, daha fazla sayıda bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre ki-kare testi ya da test koşulları karşılanamadığı durumda Fisher’in kesin olasılık testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizde, başvuru gününü öngören bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmişleri, yenidoğan taraması kapsamında ve hastanemizde yapılan fenilalanin ölçümlerinin yapıldığı yaşlar (postnatal gün) ve sonuçları Tablo I’de gösterildi. Fenilketonüri hasta grubu kendi içinde tanısal dağılım açısından incelendiğinde; on hasta klasik fenilketonüri, dört hasta hafif fenilketonüri olarak gruplandırıldı. Ayrıca hastalar pandemi öncesi ve sonrası olacak şekilde iki gruba ayrılarak; hasta sayısı, başvuru yaşı, birinci kan örneği günü, ikinci kan örneği günü, üçüncü kan örneği günü, hastanemizdeki fenilalanin değeri, doğduğu bölgeler karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo II).

Fenilalanin değeri 4 mg/dl’nin altında olan hastalarda başvuru günü ortancası 26 (7-224) gün iken, fenilalanin değeri 4 mg/dl üstünde olan hastalarda başvuru günü ortancası 11 (6-138) gün olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Ailede FKÜ öyküsünün

bulunması ile başvuru günü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Ailede FKÜ öyküsü olan ve olmayan hastalarda ortanca başvuru günü sırasıyla 18 (6-35) ve 23 (6-224) idi, $p=0.003$). Başvuru bölgesi ile başvuru günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.012$). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bölgelerin kendi aralarındaki karşılaştırması Tablo III’te gösterilmiştir. Anne yaşı ile başvuru günü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.69$).

Hastanemize başvuru günü ile anne yaşı, fenilalanin değeri, ailede HFA/FKÜ öyküsü, doğduğu bölge değişkenlerinin değerlendirildiği çoklu değişken analizinde; fenilalanin değerinin ve doğduğu bölgenin başvuru gününü etkileyen bağımsız değişkenler olduğu saptandı ($p < 0.001$, $p=0.046$).

Tartışma

COVID-19 pandemisi süresince hizmetin sürdürülebilirliğinin çok önemli olduğu alanlardan biri de UYTP idi. Yenidoğan tarama süreci sistematik bir şekilde yürütülmesi gereken birçok basamağı içerir; aile onamı, örneklerin alınması, halk sağlığı müdürlüklerine ve sonrasında merkez tarama laboratuvarlarına iletilmesi, laboratuvar incelemelerinin yapılarak sonuçların elde edilmesi ve ailelere bildirilmesi, ailelerin ilgili sağlık merkezlerine (fenilketonüri için çocuk metabolizma bölümü) ulaşması, tarama testi sonuçlarının doğrulanması, gerekliyse tedavinin başlatılması ve izlemi süreçlerinden oluşur. Bu çalışma, COVID-19 pandemisi döneminde ulusal yenidoğan tarama hizmetlerinde fenilketonüri taramasının devamlılık durumunu değerlendirmek amacıyla yapıldı. Sağlık hizmetlerinin COVID-19 yönetimine yönlendirilmek zorunda kaldığı, diğer nedenlerle sağlık kurumlarına başvurularda belirgin azalmanın olduğu¹¹, şehir içi ve şehirler arası ulaşımda birçok kısıtlamanın ortaya çıktığı bu dönemde, sadece merkezimizdeki başvurulardan elde edilen verilere dayanarak ulusal yenidoğan tarama hizmetlerinde FKÜ/HFA hastalığı açısından pandemi öncesine kıyasla bir aksaklık olmadığı saptandı.

Amerika Birleşik Devletleri Güney Teksas’ta yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, pandemi öncesi ($n=84$) ve sonrası ($n=42$) olacak şekilde iki farklı grup tarama

Tablo I. Genel özellikler.

n=284		%
Cinsiyet		
Erkek	146	51.4
Kız	138	48.6
Doğduğu Bölge		
İç Anadolu	187	65.8
Karadeniz	56	19.7
Doğu Anadolu	28	9.9
Ege	8	2.8
Marmara	2	0.7
Güneydoğu Anadolu	2	0.7
Akdeniz	1	0.4
Akrabalık öyküsü (n=223)		
Var	37	16.6
Yok	186	83.4
Ailede FKÜ/HFA tanısı olan başka hasta (n=225)		
Var	24	10.7
Yok	201	89.3
Yenidoğan döneminde sarılık öyküsü (n=226)		
Var	63	27.9
Yok	163	72.1
Yenidoğan döneminde yatış (n=225)		
Var	72	32
Yok	153	68
SonTanı		
Normal	109	38.4
HFA	84	29.6
Geçici tirozinemi	31	10.9
BH4 yanıtı FKÜ	15	5.3
FKÜ	14	4.9
HFA ve geçici tirozinemi	12	4.2
Geçici HFA	10	3.5
Geçici HFA ve geçici tirozinemi	5	1.8
Geçici tirozinemi ve BH4 yanıtı FKÜ	2	0.7
Maternal FKÜ	1	0.4
PTPS(6-piruvoil-tetrahidrobiyopterin sentaz)	1	0.4
	Ortanca (en düşük ve en yüksek değer)	
Başvuru yaşı (gün)	24.5 (6.0-228.0)	
Anne yaşı (yıl)	28 (17-43)	
Doğum haftası	38 (28-42)	
Doğum ağırlığı (gr)	3200 (1080-4435)	
Birinci kan örneği günü	1(0-19)	
İkinci kan örneği günü	6 (3-150)	
Üçüncü kan örneği günü	15 (9-178)	
Birinci fenilalanin düzeyi (mg/dl)	2.4 (0.4-15.1)	
İkinci fenilalanin düzeyi (mg/dl)	2.4 (0.9-16.4)	
Üçüncü fenilalanin düzeyi (mg/dl)	2.4 (1.0-6.6)	
Hastanemizde ilk çıkan fenilalanin düzeyi	1.9 (0.7-43.1)	

BH4: tetrahidrobiyopterin, FKÜ: fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, PTPS: 6-piruvoiltetrahidrobiyopterin sentaz

Tablo II. Pandemi öncesi ve sonrası dönemin karşılaştırılması.

	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	p
Hasta sayısı	173	111	
	25 (6-138)	23 (7-228)	0.46
Birinci kan örneği günü	1 (0-19)	1 (0-14)	0.32
İkinci kan örneği günü	6 (3-39)	6 (3-150)	0.64
Başvuru yaşı (gün)	14 (8-49)	15 (8-178)	0.93
Hastanemizdeki FAD (mg/dl)	1.9 (0.7-43.1)	1.9 (0.7-36.1)	1.00
	n (%)	n(%)	
Doğduğu bölge			
İç Anadolu	109 (63)	78 (70.3)	0.20
Karadeniz	38 (22)	18(16.2)	0.23
Doğu Anadolu	17 (9.8)	11(9.9)	0.98
Ege	6 (3.5)	2 (1.8)	0.48
Akdeniz	1 (0.6)	0	1.00
Marmara	1 (0.6)	1 (0.9)	1.00
Güneydoğu Anadolu	1 (0.6)	1(0.9)	1.00

ortanca (en düşük ve en yüksek)

zamanları açısından araştırılmış ve aralarında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir.¹² İspanya'nın Madrid kentinde yapılan diğer bir çalışmada da yenidoğan tarama sistemlerinin hızlı adaptasyon göstererek tanı doğrulama ve tedavinin sağlanma oranında salgın öncesi döneme göre fark olmadığı gösterilmiştir.¹³ İngiltere'nin Londra kentinde bulunan Great Ormond Street Hastanesi de yenidoğan tarama sisteminin kesintisiz hizmete devam edebildiğini bildirmiştir.¹⁴

Çalışmamızda kan fenilalanin değerinin yükseklik derecesinin başvuru süresini kısaltarak aileleri tarama merkezlerine daha

hızlı yönlendirebildiği görüldü. Merkezimize başvuruların geldiği coğrafi bölgeler arasında oransal açıdan ise pandemi öncesi ve sonrasında bir fark bulunmamaktaydı. Pandemi sonrası bir yıllık dönemde daha az hasta başvurusu olduğu gözlemlendi. Bu durum hastaların COVID-19 endişesi nedeniyle bulunduğu illerdeki metabolizma merkezlerine başvurmasına ya da zaman içerisinde metabolizma merkezlerinin sayısının ve yaygınlığının artışına işaret edebilir. Merkezimize yönlendirilmiş olmasına rağmen hiç başvurmamış olan hastalar ile ilgili bir verimiz bulunmamaktadır. Bu durumun tespiti için çok merkezli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo III. Başvuru günü ve bölgesel dağılım arasında farklılıklar.

Bölgeler	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Karadeniz
Ortanca (Minimum-Maksimum)	24 (6-228)	28.5 (13-224)	68.5 (42-95)	23 (6-74)

Çalışmamızda akraba evliliği oranı%16,4 olarak saptanmıştır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre bu oran %24 olarak belirtilmektedir. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%65.8) İç Anadolu bölgesinden başvurduğu ve TNSA verilerine göre bu bölgenin akraba evliliği oranının %18 olduğu göz önüne alınırsa, çalışmamızda saptanan akraba evliliği oranının TNSA verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.¹⁵ Bununla birlikte saptanan düşük akraba evliliği oranının başvuru yapan hastaların %38,4'ünün hastanemizde bakılan fenilalanin değerinin normal olması ile de açıklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma COVID-19 pandemisinin getirdiği zorluklara rağmen yenidoğanlarda fenilketonüri taraması hizmetinin sürdürülebilirliğindeki başarıyı göstermiştir. Ancak sonuç tüm Türkiye'ye genellenmeden verilerin tek merkez kaynaklı olduğu akılda tutulmalıdır. Yenidoğan taraması ile ilgili verileri Sağlık Bakanlığı'nın erişime açık bir şekilde yayınlamaması programın kalite kontrolünün ve özelleştirilmesinin yapılması ve akademik çevrelerce geliştirme önerilerinde bulunulmasının önünde önemli bir engeldir. COVID-19 pandemisinin doğuştan metabolik hastalıkların yönetimi üzerindeki etkisinin incelenmesi için daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (2021/15-44).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: ABK, YY, AT; veri toplama: ABK, KÇ, YY, AD, HSS, TC, AT; veri analizi/yorumlama: ABK, KÇ, YY; yazı taslağı: ABK, KÇ, YY; kaynak taraması: ABK, KÇ; içeriğim eleştirel incelemesi: YY, AD, HSS, AT, TC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Blau N, Van Spronsen FJ, HL Levy. Phenylketonuria. Lancet 2010; 376: 1417-1427.
- Feillet F, Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. Pediatrics 2010; 126: 333-341.
- Guthrie R, A Susi. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338-343.
- Gerasimova NS, Steklova IV, Tuuminen T. Fluorometric method for phenylalanine microplate assay adapted for phenylketonuria screening. Clin Chem 1989; 35: 2112-2115.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1993; 39: 66-71.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 162.
- Arısoy AE, Arısoy ES, Ayvaz A, Coşkun T, Özalp İ. Van İli'nde 3117 yenidoğanda fenilketonüri taraması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1992; 35: 265-269.
- Gökmen-Özel H, Coşkun T. PKU in Turkey: Screening, diagnosis and management. In: Surendran S (ed). Neurochemistry of Metabolic Diseases. Lysosomal Storage Diseases, Phenylketonuria and Canavan Disease. Texas, USA: Nova, College Station, 2013: 203-218.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı NTP. (Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan_tarama_programi.html. (Erişim tarihi: 10.08.2021).
- World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (Erişim tarihi: 10.08.2021).
- Sosyal Güvenlik Kurumu. SGK Veri Uygulaması. Erişim adresi: http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_veri_uygulamasi (Erişim tarihi: 10.08.2021).
- Ward S, Mackay LP, Sutton VR, Divin K. Impact of COVID-19 on newborn screening in South Texas. Mol Genet Metab 2021; 132: S16.
- Reguero Rodriguez Del Liébana L, Santos Sanz S, Morey Montalvo M, et al. Evaluation of COVID-19 emergency and state of alarm impact on Neonatal Screening Programs in Madrid: endocrine and metabolic disorders program and hearing program review. Rev Esp Salud Publica 2020; 94: e202012182.
- Ramgoolam T. The impact of COVID-19 on the GOSH newborn screening service. Arch Dis Child 2020; 105(Suppl 2): A35.
- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 <http://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalar%20-%20raporlar/2018%20TNSA/TNSA2018anaRaporcompressed.pdf>. Erişim: 9 ağustos 2022