

Yeni Doğan Taramaları: Bir Başarı Öyküsü ve Gelecek Vaadi

Edwin W. Naylor, PhD. MPH*

1960'ların ortalarında fenilketonüri (PKU) taraması için Guthrie bakteriyel inhibisyon testinin kullanıma girmesi ile, kalıtsal metabolik hastalıklar için yapılan yeni doğan taramaları temel bir halk sağlığı tarama programı şekline dönüştü. Bu geliştirilen basit ve ucuz test, filtre kağıdına toplanan kurutulmuş kan örnekleri ile kombine edildiğinde PKU için yapılacak kitle taramaları son derece maliyet etkin (cost-effective) ve feasible hale geldi. 1970'lerin başında, başlatılan PKU tarama programına, maple-syrup idrar hastalığı (MSUD), homosistinüri ve galaktozemi için basit tarama testleri de eklendi ve bu testler aynı filtre kağıdındaki kan örneği kullanılarak gerçekleştirildi. 1973'te büyük bir gelişme daha oldu ve yeni doğan tarama testlerine konjenital hipotiroidi - tiroksin (T4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) radioimmünoassay testleri için basit tarama testleri de eklendi. Konjenital hipotiroidinin sıklığının yüksek (4500'de 1) ve tedavisinin kolay oluşu nedeniyle, T4 ve TSH testleri popülasyona dayalı yeni doğan tarama programlarının dünya genelinde yaygınlaştırılması için majör bir stimulus oldu.

Bugün, rutin olarak tedavi edilebilir ve kontrol edilebilir kalıtsal metabolik hastalıklar için popülasyona dayalı yeni doğan tarama testlerinin kullanımı, koruyucu pediatrik hizmetlerin en heyecanlı alanlarından biri haline gelmiştir. Bu makale ABD'deki yeni doğan tarama testlerinin şu anki durumunu, rutin kullanımdaki

teknolojiler de dahil olmak üzere özetlemekte ve yeni bir yüzyıla girerken gelecekteki yeni doğan taramalarına ilişkin -yeni heyecan verici teknolojik gelişmeler ve tarama testlerinin sunumundaki yeni seçenekler- bilgileri sunmaktadır.

PKU taraması yolu açıyor

Günümüzde PKU için en yaygın kullanılan tarama testi Guthrie bakteriyel inhibisyon testidir. Bu özgün bioassay, minimal kültür ortamında fenilalanin analogu β -2-tienilalaninin Bacillus subtilis büyümesini inhibe etmesine dayanır. Filtre kağıdındaki kurutulmuş kan örneğinden elde edilen 3.2mm.lik diskin içinde bulunan fenilalanin, kompetitif ve semi-kantitatif olarak büyüme inhibisyonunun tersine dönmesini sağlar. Bu test sadece ucuz değil aynı zamanda popülasyon taraması için çok da uygundur. 1960'ların başından bu yana 200 milyonu aşkın yeni doğanda bu yöntemi kullanarak tarama yapılmıştır.

MSUD, homosistinüri ve tirozinemi taramaları için de benzeri bakteriyel inhibisyon assayleri mevcuttur. Son yıllarda yenidoğan tarama laboratuvarlarında çeşitli floresan assayler geliştirilmekte ve Guthrie bakteriyel inhibisyon testi yerine kullanılmaktadır. Yeni testlerin avantajı otomatize ıslak kimya sistemlerine adapte edilebilir olmalarıdır.

* Edwin W. Naylor Pittsburgh, Pa. daki NeoGen Tarama Merkezinin Başkanı ve Laboratuvar Direktörüdür.



Yeni doğan taramalarında yeni bir basamak:

Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi için ilk yeni doğan tarama programı Dussault ve Laberge tarafından 1973'te Kanada'da geliştirilmiştir. Birkaç yıl içinde bu test dünya genelinde rutin yeni doğan taramalarının kapsamına alınmıştır. Yeni doğanlarda rutin olarak taraması yapılan diğer hastalıklardan farklı olarak konjenital hipotiroidi primer genetik bir bozukluk değildir. Bununla birlikte kullanımdaki test, kabul edilebilir bir yeni doğan tarama testinin tüm kriterlerine uygunluk göstermekte ve bu tür tarama testlerinin sadece kalıtsal metabolik hastalıklarla sınırlı olmadığını göstermektedir.

Kuzey Amerika'da erken konjenital hipotiroidi taramaları TSH destekli primer T4 taraması şeklindedir. Avrupa ve Japonya'daki taramalarda ise primer olarak TSH kullanılmaktadır. Primer T4 taramasının ana dezavantajı spesifikliğinin olmayışdır: prematurite, düşük doğum ağırlığı ve diğer neonatal hastalıklarda da T4 düzeyleri düşebilmektedir. Kalıtsal fakat klinik olarak benign seyreden tiroksin bağlayıcı globülin eksikliklerinde de T4 düzeyleri düşüktür. Diğer yandan, primer TSH taramaları daha spesifik olmakla birlikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi vakaları atlanabilmektedir. Fakat bu vakalar, yeni doğan döneminde tanı alan vakaların %5'ten azını oluşturmaktadır, ve bu vakaların erken tanısı primerlerde elde edilen terapötik yararları sağlamamaktadır. Son yıllarda ABD'deki eğilim, yeni doğan taramalarında T4 radioimmünoassayler yerine primer TSH non-isotopik enzim immünassayler kullanılmak şeklindedir. Bu değişiklik sadece tarama maliyetlerini düşürmemiş, beraberinde radioisotoplarla çalışmanın getirdiği maliyet ve önlemleri de azaltmıştır.

Hemoglobinopati taramaları bebek mortalitesini azaltmaktadır

1973'te Garrick ve arkadaşları sickle cell hemoglobinopatiler için ilk yeni doğan tarama assayini geliştirdikten sonra, 48 eyalette tüm yeni doğanlarda rutin taramalar başlatılmıştır. Metodoloji açısından erken tarama programlarında genellikle kurutulmuş

filtre kağıdı kan örneğinden elde edilen hemolizatta sellüloz asetat elektroforezi, bunu izleyerek sitrat agar elektroforezi kullanılmaktadır. Son yıllarda bu elektroforetik yöntemler yerine izoelektrik fokuslama ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin tümü yeni doğanlardaki sickle cell hastalıklarını: homozigot HbS hastalığı, homozigot HbC hastalığı, HbSC hastalığı ve sickle cell/ β -thalassemia belirleme yeteneğindedir. Sickle cell hastalıklı yeni doğanların belirlenmesi ile, bu vakalardaki erken bebek ölümlerinin en önemli nedeni olan pnömokokkal sepsis sıklığı profilaktik penisillin tedavisi ile azaltılabilmektedir.

Kalıtsal metabolik hastalıklar için uzayan bir liste

Son yıllarda, değişik kalıtsal metabolik hastalıklar için ek tarama testleri geliştirilmiştir. Bu tarama testleri arasında, konjenital adrenal hiperplazi, biotinidaz eksikliği, ve kistik fibrozis bulunmaktadır. Yeni bir yüzyıla girerken sensitivite ve spesifisiteyi anlamlı derecede etkileyecek iki yeni metodoloji, yeni doğan taramaları alanına yeni heyecanlar getirmektedir: elektrospray tandem mass spektrofotometri (MS/MS) ve moleküler genetik. Bu teknolojilerin potansiyellerini yeni izlemeye başladık, fakat gelecekteki etkileri inanılmaz olacaktır.

Tek örnekli metabolik profil

1990'ların başında MS/MS kullanılarak geliştirilen yeni doğan tarama programları, tek örnekten geniş spektrumlu metabolik profil elde etme kavramını da gündeme getirmiştir. Başlangıçta amino asit, organik asit ve yağ asidi metabolizmalarının kalıtsal bozukluklarının tanısında, manuel hızlı iyon bombardıman iyonizasyon - manual fast ion bombardment ionization- MS/MS kullanılmıştır. Bu tekniğin filtre kağıdına toplanan kurutulmuş kan örneklerine adapte edilmesi ile yeni doğan taramalarında kullanılması mümkün olmuştur. Daha yakın bir dönemde, elektrospray ionization MS/MS'in daha duyarlı bir teknik olduğu gösterilmiştir ve tekniğin yüksek hacimli analizler için otomatize edilebilme avantajından da bahsedilmiştir.

MS/MS analizinin temeli yumuşak iyonizasyon tekniği kullanarak kompleks bir karışımdan intakt moleküler türler elde etmektir. İyonizasyonu takiben, inert karbon veya azot ile kollizyon sonucunda ortaya çıkan spesifik komponentlerin moleküler fragmanları belirlenebilir. Tandem bağlantılı ve sekonder fragmentasyonun gerçekleştiği kollizyon hücresine sahip iki adet kuadropol mass spektrofotometre kullanarak çeşitli açıl karnitinler ve aminoasitler son derece selektif ve spesifik olarak incelenebilirler. Zaman gerektiren kromatografik ayırıştırmalara gereksinim duyulmaz, çünkü bileşikler kitleleri ve yapısal kompozisyonlarına bakılarak belirlenirler. Bu süreç tamamen aygıtın içerisinde ve ortalama 2 dk. içerisinde gerçekleşir. Bu teknolojinin bir diğer avantajı filtre kağıdı örneklerinin kullanılabilmesi ve tam kandaki konsantrasyonları ml.de 1 nanomol olan analitlerin bile belirlenebilmesidir.

MS/MS tekniği geliştirilmeden önce, yağ asidi oksidasyonunun ve dallı zincirli amino asitleri ilgilendiren organik asit metabolizmasının doğuştan bozukluklarının filtre kağıdı kan örnekleri aracılığı ile tanınması mümkün değildi. Bu tekniğin intramitokondrial açıl-CoA'dan türeyen tüm açıl karnitin spektrumunu hızla belirleyebilme yeteneği, multibozukluk taramalarında ideal bir teknik konumuna getirmektedir. Kullanım kolaylığı sayesinde, farklı bileşikler ve amino asit grupları sadece scanning parametrelerini değiştirerek suretiyle incelenebilmektedirler.

Genetik patlama

Yeni doğan taramaları alanını etkilemeye başlayan ikinci önemli gelişme, bu alandaki pek çok hastalığın moleküler temellerini anlama yönelik çalışmaların adeta patlama yapmış olmasıdır. Genetik anomalilerin hızlı tanısını sağlamak amacıyla geliştirilen yeni teknikler sayesinde genetik testler alanında gelişmeler yaşanmaktadır. Yeni doğan taramasında önemli olan nokta filtre kağıdına toplanmış olan kan örneklerinden başarılı DNA saflaştırması ve amplifikasyonu yapabilmektir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sayesinde, filtre kağıdı kan örneğinden elde edilen çok küçük miktardaki

DNA'dan spesifik genlerin milyonlarca kopyasını analiz amacıyla çoğaltmak mümkün olabilmektedir.

Günümüzde moleküler genetik tarama teknikleri kullanılarak yeni doğanların primer taranması rutin haline dönüşmemiştir. Ama çoğu laboratuardaki rutin uygulama, geleneksel biyokimyasal tarama yaklaşımlarına ek olarak sık rastlanan mutasyon analizlerinin de tanıya destek amacıyla yapılmasıdır. Moleküler destek taramalarının önemli etkiye sahip olduğu üç alan, sickle cell hastalığı, kistik fibrosis ve MCAD eksikliği taramalarıdır.

Sickle cell hastalığı için yeni doğanların moleküler taramalarında ilk yaklaşım, PCR amplifikasyonunu ile allel spesifik oligonükleotid (ASO) problemlerine kombine edilmesidir. 1991'de Skogerboe ve arkadaşları A,S ve C allellerini belirlemek amacıyla PCR/ASO dot-blot protokolu geliştirdiler. Fakat bu yöntem sadece insan β -globin geninin altıncı kodonunda A, S ve C allellerinin varlığını belirleyebilirken, elektroforez, isoelektrik fokuslama ve HPLC diğer ek varyantları da tanıyabilmektedirler. Diğer yandan, PCR/ASO yöntemi, β -thalassemia ve S veya C taşıyıcılığı olan bebekleri belirlemede kullanılabilir. Elektroforez veya isoelektrik fokuslama analizi ile bu bebekler hemoglobin A proteini yokluğu nedeniyle HbS veya HbC hastalığına sahip gibi görünmektedirler. Oysa, belirlenen DNA sekansı hala intakt olduğu için PCR/ASO dot-blot, A, C veya S allelleri için pozitif sonuç verecektir.

Başka bir yöntemde matched veya mismatched primerlerle amplifikasyondan sonra allel spesifik cleavage (ASC) uygulanmaktadır. Bu assay, yeni doğan sickle-cell tarama programında DNA konfirmasyon testinin ilk prospektif uygulamasıdır ve bu sayede hasta bebeklerde konfirmasyon anındaki ortalama yaş %50 azaltılmıştır. Araştırmacılar, 96-well microtiter plate teknolojisine dayanan otomatize bir yöntem de geliştirmişlerdir, bu yöntem iş yükü ve maliyeti azaltırken işlem hacmini yükseltmektedir. Bu otomasyon ayrıca moleküler taramaların maliyetini de azaltabilir ve primer biyokimyasal tarama testlerinin maliyet düzeyine indirebilir. Ayrıca bu yaklaşım için uygun olan sickle



cell hastalığı gibi hastalıklarda primer moleküler tarama olasılığını da gündeme getirebilir.

Moleküler tarama yaklaşımının önerildiği ikinci hastalık kistik fibrozistir (CF). 1979'dan beri CF'de yeni doğan taramaları immünoreaktif tripsinojen (IRT) ölçümüne dayanmaktadır. Fakat, IRT taraması tek başına kullanıldığında orta derecede yüksek yalancı pozitiflik oranları vardır. CF geninin klonlanması sonucunda, ABD populasyonundaki kistik fibrozis mutasyonlarının %75'inden sık rastlanan bir üç baz çifti delesyonunun ($\Delta F 508$) sorumlu olduğu belirlenmiştir. Hardy-Weinberg denge prensibine göre, CF hastalarının %56'sı bu mutasyon için homozigot, %38'i heterozigot olacaklar, geri kalan %6'da ise diğer iki mutasyon bulunacaktır.

" $\Delta F 508$ mutasyonunun belirlenmesi ile birlikte başlangıç tarama protokollerine bu mutasyon da eklenerek yalancı pozitiflik oranlarında düşme sağlanmıştır. Primer yeni doğan tarama testi olarak, CF'in moleküler taraması ile ilgili pek çok majör problemler vardır. Rapor edilen 330 farklı mutasyon bulunması ve " $\Delta F 508$ allel frekansının farklı etnik ve coğrafi populasyonlarda değişkenlik göstermesi nedeniyle herhangi bir primer moleküler tarama yaklaşımında multiplex PCR tarama assaylerinin farklı kombinasyonlarına gereksinim duyulmaktadır. Bu gelecekte başarılabilir olsa da yakın dönem için olası görünmemektedir. İkinci sorun primer DNA tarama programı ile belirlenen normal taşıyıcılara ne yapılması gerektiğidir. Günümüz koşullarında taşıyıcılarda (tüm bebeklerde ortalama 25'te 1) ter testi yapılmasının maliyetini ve negatif psikososyal etkisini kabul etmek etik açıdan mümkün değildir.

DNA taramasının önerildiği üçüncü hastalık MCAD eksikliğidir. MCAD eksikliğinde bebekler Reye's benzeri sendromla gelirler. Açlık intoleransı, kusma, hipoglisemi, karaciğer yetmezliği ve hızla progressif kötüleşme gösteren klinik tablo vakaların %25'inde ölümle sonlanır. Tedavisi basittir ve kalori alımını sürekli dengeleyerek açlığın engellenmesine dayanır. CF'de olduğu gibi, sık rastlanan bir mutasyon mevcuttur. A985G tek baz çifti değişikliği İngiliz ve Alman populasyonlarında siktir. Bu po-

pulasyonlarda rapor edilen MCAD eksikliği olgularının %90'ından bu mutasyon sorumludur, bu oran benzer populasyondaki CF " $\Delta F 508$ mutasyonunun %75'lik frekansından daha anlamlıdır. Bu durum efektif primer DNA taramasının potansiyelini yükseltmektedir, ama burada da CF primer DNA taraması için söz konusu olan problemler geçerlidir.

Gelecek neler getirebilir: Olasılıklar ve gereksinimler:

MS/MS ve moleküler genetik metodolojilerdeki son gelişmeler yeni doğan taraması alanındaki etkilerini göstermeye başlamıştır ve önümüzdeki on yılda daha belirgin etkiler beklenmektedir. MS/MS ile multi-metabolit belirlenmesi kavramı, afra asitleri, steroidler, serbest yağ asitleri ve hatta hemoglobinler ve bazı enzimler gibi değişik yüksek molekül ağırlıklı bileşikler için profil belirleme yönünden etkinliğini sürdürecektir. Hızla gelişen MS teknikleri erken dönemde belirlenip başarıyla tedavi edilebilecek hastalıkların sayısında artış sağlayabilir.

Moleküler genetik alanında son derece başarıyla yürütülen İnsan Genom Projesi sayesinde her gün farklı yenilikler gündeme gelmektedir. Farklı hedef sekansları multiplex reaksiyonlar aracılığıyla rahatlıkla çoğaltılabilmektedir. Amplifikasyon ürünlerinin oligonükleotid mikroarrayler ile analizleri çeşitli özgün ürünlerin belirlenebilmesini sağlamaktadır. Oligonükleotid mikroarray analizlerin multiplex PCR ile kombine edilmesi çeşitli genetik hastalıkların tanısında yararlı olabilecek amplifikasyon ürünlerinin belirlenmesine fırsat tanımaktadır. Bu hastalıkların bir kısmı kullarımdaki biyokimyasal tarama testleri ile belirlenebilse de faktör V Leiden ve hemakromatozis gibi bazı hastalıklara henüz bu yolla tanı koyulamamaktadır. Bu güçlü teknikler sayesinde potansiyel tanımlanabilir hastalıkların sayısı giderek yükselecektir.

Tarama hizmetlerinin sunumunda kullanılan yeni modeller önümüzdeki on yılda yeni doğan taramalarında değişikliklere yol açacaktır. Manuel tarama yöntemlerinden- Guthrie bakteriyel inhibisyon



testinden florometrik veya MS/MS yöntemlere geçişte olduğu gibi- otomatize tarama prosedürlerine geçilecektir. Bu yeni teknolojiler personel giderlerini azaltacak, doğruluğu ve iş akış hızını yükseltecek, rutinde belirlenmeyen pek çok ek hastalığın da taranmasına olanak tanıyacaktır. Metabolik ve diğer hastalıkların tanısı için artan sayıda testleri yapabilecek biyokimyasal , moleküler ve analitik kimyasal parametreleri entegre edebilen sistemlerle donatılmış modern yeni doğan tarama laboratuvarlarının oluşturulması gerekecektir. Bu merkezler sonuçları doğru ve hızlı olarak ana veri tabanına iletebilmeli ve gerektiğinde rapor halinde de sunabilmelidir. Günlük laboratuvar analizleri ve bunların kalite kontrollerinin bilgisayar destekli yürütülmesi nasıl rutin haline geldiyse, sonuçların değerlendirilmesi, bu sonuçların hastaların elektronik tıbbi kayıtlarına yine elektronik yolla transferi de rutin haline dönüşecektir. Ayrıca etkinlik ve maliyet kaygıları nedeniyle düşük hacimli ve düşük teknolojili tarama laboratuvarlarından yüksek teknolojili ve yüksek hacimli bölgesel laboratuvarlara doğru bir değişim yaşanacaktır. Özetle yeni doğan tarama programları gelecek dönemde tedavi edilebilir veya kontrol edilebilir doğuştan metabolik hastalıklarla dünyaya gelen yeni doğanlara sağlık açısından büyük yararlar getirecektir.

Uzmanların Görüşleri

CLN bu yıl Lab 2000 makalelerinde tartışılan konularda görüşlerini bildirmek üzere uzmanları davet etmektedir.

MICHAEL J. BENNETT, PhD, FRCPath
DABCC

Texas Southwestern Üniversitesi Tıp Merkezi Patoloji ve Pediatri Profesörü, Klinik Kimya Direktörü, Dallas Çocuk Tıp Merkezi, Dallas, Texas

Biyokimyasal genetik hastalıklar için yeni doğan taramaları, pediatrik klinik biyokimyanın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Batı dünyasında doğan bebekler sınırlı sayıda hastalık için doğum anında taramaya tabi tutulmaktadırlar. Bu süreci kabullenmemizde bir takım kavramlar rol oynamıştır ve bunlar başlangıç programlarının geliştirilmesinde

de önemli olmuşlardır. Bu kavramlar şunlardır: 1- Taraması yapılan hastalıklar tedavi edilebilir olmalı, 2- Bu hastalıkların toplumdaki sıklığı tedavi edilememeleri durumunda önemli bir sağlık problemine yol açacak kadar yüksek olmalı, 3- Etkilenen yeni doğanlarda tanıya varabilmek için maliyet açısından etkin bir laboratuvar yöntemi geliştirilmeli. Tüm bu gereksinimler sonucunda, şu an kullanılmakta olan ve iyi tanımlanmış tek hastalık testi protokollerine dayanan yeni doğan tarama sistemi geliştirilmiştir ve yıllardır başarıyla uygulanmaktadır. Bu konuda önde gelen örnek fenilketonüri (PKU) tanısı için kullanılan fenilalanin tayinidir.

Teknoloji yeni doğan taramalarının da çehresini değiştirmektedir. Tandem mass spektrometrisinin (MS) bulunması ve microchip teknolojiyle çalışan allel spesifik moleküler problemlerin potansiyel kullanımını ile multipl hastalık test protokolleri yönünde bir gelişme yaşanmaktadır. Günümüzde tek bir protokol kullanarak sadece PKU için değil, fakat ek olarak 24 tane daha biyokimyasal genetik hastalık için tanı bilgisi elde etmek mümkündür. Tandem MS, geleneksel test metodolojilerinin yerini almaya ve yeni bin yılda yeni doğan taramalarını yönlendirmeye aday bir yöntemdir. Bu geçiş yaşanmadan önce, yeni doğan taramalarını dayandırdığımız temel prensipleri tekrar değerlendirmemiz gerekmektedir. Bu kavramsal değişiklikler bizi geleneksel olmayan ve çok nadir oldukları için hemen hissedilebilen bir halk sağlığı sorununu oluşturmayan hastalıkların erken tanısını da düşünmeye sevk etmelidir. Eski kriterler dahilinde bu hastalıkların taramalar için aday olmaları hiçbir zaman söz konusu olmazdı.

Daha da tartışmalı bir konu ise, yeni teknolojilerin tedavisi olmayan hastalıkların erken tanısını olası kılmalarıdır. Başlangıçtaki yeni doğan taraması kavramında hastalığın tedavi edilebilirliği önemli olsa da, PKU gibi primer bir hastalık için eş zamanlı tandem MS taraması yeni doğanda az rastlanan hastalıkların tanısı için maliyet-etkin bir seçenek oluşturmaktadır. Tedavi edilemeyen hastalıkların erken tanısı, erken genetik danışmanlık ve



önlemlere fırsat tanınması açısından da yararlı olabilir. Gen transfer teknolojisindeki gelişmelerle birlikte, şu an için tedavisi olmayan bu hastalıklar için de bazı olasılıklar gündeme gelecektir. Tandem MS'te spesifikite ve sensitivite gibi bazı analitik konular daha ileri çalışmalar gerektirmektedir. Fakat önümüzdeki on yılda bu teknolojinin daha yaygın olarak kullanıma girdiği görülecektir.

Gen mutasyon analizi için oligonükleotid spesifik

probların kullanımı da dikkat gerektiren konulardan biridir, yeni doğan taramalarında rutin kullanımından önce bazı majör kavramsal değişikliklere gereksinim vardır. Başlangıç aşamasında sadece bilinen spesifik mutasyonlar belirlenebileceği için , yöntemin sensitivitesi düşük olacaktır. Fakat aynı gende çok sayıda mutasyonu belirleyebilen microchipler geliştirildiğinde, sensitivite düzeyi yükselecek ve yeni doğan taramaları alanında bu tip teknolojilere yönelmeler gözlenecektir.

Geniş kapsamlı bir yenidoğan tarama programında tayin edilebilen hastalıklar

Biotidinaz Eksikliği

Konjenital Adrenal Hiperplazi :

- Tuz Kaybettiren 21 Hidroksilaz Eksikliği
- Basit Virilizan 21 Hidroksilaz Eksikliği

Konjenital Hipotiroidizm

Kistik Fibrozis

Galaktozemi :

- Galaktokinaz Eksikliği
- Galaktoz - 1 - Fosfat Uridil Transferaz Eksikliği
- Galaktoz - 4 - Epimeraz Eksikliği

Glukoz - 6 - Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Orak Hücre Hastalığı

Amino Asit Bozuklukları

- MSUP (Maple Syrup Urine Disease)
- Fenilketonüri
- Sitrülinemi
- Argininosüksinik Asitüri
- Hiperornitinemi, Hiperamonemi, Homositrülinüri (HHH) Sendromu

Açıkarnitin Bozuklukları :

Organik Asit :

- Metilmalonik Asidemiler
- Metilmalonil-KoA Mutaz Eksikliği (mut - ve mut +)
- Adenozilkobalamin Sentez Eksikliği (CbIA ve CbIB)
- Propiyonik Asidemi
- İzovalerik Asidemi
- Glutarik Asidemi - Tip I
- 3 Metilkrotonil - KoA Karboksilaz Eksikliği
- 3 Hidroksi - 3 - Metilglutaril - KoA Liyaz Eksikliği
- * Multipl KoA Karboksilaz Eksikliği
- * 3 - Ketotiolaz Eksikliği
- * 3 - Metilglutakoni - KoA Hidrataz Eksikliği
- * 3 Hidroksiizobütül - KoA Hidrolaz Eksikliği
- * 2,4 - Dienoil - KoA Redüktaz Eksikliği

Yağ Asit Oksidasyonu :

- Orta Zincirli Açıl - KoA Dehidrogenaz Eksikliği (MCAD)
- Kısa zincirli Açıl - KoA Dehidrogenaz Eksikliği (SCAD)
- Çok uzun zincirli Açıl - KoA Dehidrogenaz Eksikliği (VLCAD)
- 3 Hidroksi uzun zincirli Açıl - KoA Dehidrogenaz Eksikliği
- Karnitin Palmitil Transferaz Eksikliği - Tip II
- Multipl Açıl - KoA Dehidrogenaz Eksikliği (Glutarik Asidemi - Tip II)

* Teorik olarak yenidoğan periyodunda tayin edilebilir, fakat henüz identifiye edilmemiştir.

Bu yazı Clinical Laboratory News dergisinin 1999 yılı Şubat sayısından çevrilmiştir.