



## KİSTİK FİBROZİS TARAMA TESTİ SONUCU YANLIŞ POZİTİF OLAN VAKALARIMIZIN LİTERATÜR EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

### A REVIEW OF PATIENTS WITH FALSE POSITIVE CYSTIC FIBROSIS SCREENING TESTS IN THE LIGHT OF CURRENT LITERATURE

Özge Yendur<sup>1</sup>, Zuhal Gündoğdu<sup>2\*</sup>, Metin Gürkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID iD: Özge Yendur: 0000-0001-9528-2511; Zuhal Gündoğdu: 0000-0002-9308-1940; Metin Gürkan: 0000-0002-9366-3158

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zuhal Gündoğdu e-posta / e-mail: [z.gundo@gmail.com](mailto:z.gundo@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 16.09.2022

Yayın Tarihi / Published: 30.09.2022

## Öz

**Amaç:** Kistik fibrozis (KF); tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, mekonyum ileusu, pankreatik yetmezlik gibi bulgularla seyreden ve birden fazla sistemi tutabilen, yenidoğan döneminden başlayabilen kronik bir hastalıktır. Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalık olup ülkemizde sıklığının 1/2500-1/3000 olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. Hastalığın erken tanısını koyup erken tedaviye başlayabilmek için Türkiye’de 2015 yılında yenidoğan tarama programlarına KF tarama programı eklendi ve İmmünoReaktif Tripsinojen (IRT) enzimini ölçmeye dayanan bir testtir<sup>2</sup>. Araştırmamızda, iki KF tarama testinde pozitif olup Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği’ne gönderilen bebekleri klinik ve ter testi sonucuyla beraber değerlendirerek KF tarama testi yanlış pozitifliklerin nedenlerini irdelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Retrospektif yaptığımız bu çalışmada KF yenidoğan tarama testleri pozitif olduğu için 2018 yılında gönderilen bebeklerimizin ter testleri sonuçlarını ve klinik bilgilerini dosya kayıtlarından elde ettik. Çalışmaya başlamadan önce Etik Kurulu onayı alındı. Klinik ve ter testi sonuçlarına göre KF riski yüksek olan hastalarımız kesin tanı için KF referans hastanesine yönlendirilmişti. KF tanısı almayan ve tarama testleri yanlış pozitif olan vakaların sosyodemografik bilgileri, öykü, fizik muayene, prognozları ve test bilgileri ile tarama testleri sonuçları birlikte değerlendirilerek yanlış pozitifliğe neden olan faktörler istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız 16 vakanın demografik bilgileri ve prognozları çizelgelerde belirtilmektedir. Polikliniğe başvurdukları ilk gün yaşları ortalama 133,75±82,15 günlüktü (%57’si erkek bebektir). Doğum haftası ve tartısı, YDYBÜ’ sine yatış ve antibiyotik alma süresi, uzamış sarılık, kardeş ölümü ve ilk mekonyumun gecikme öyküsü tarama testleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunurken diğer bulgularla aralarında anlamlı ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada KF tarama testinde yanlış pozitifliğin olabileceği ve bunu açıklayan faktörler olduğu tekrar vurgulanmış oldu. KF tarama testinin yanlış pozitifliğinin fazla olduğu bilinmesine rağmen tarama testi pozitif olan her hastaya ter testi kesinlikle yapılmalıdır. Kliniğinde şüpheli bir bulgusu olan ve/veya ter testi arada bir değerde olan ve/veya KF risk faktörü taşıyan her bebek tekrar değerlendirmeli ve kliniğinin ilerleyen aylarda da çıkabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik fibrozis, yenidoğan tarama testi, yanlış pozitiflik.

## Abstract

**Objective:** Cystic Fibrosis (CF) is a chronic condition, may affect multiple systems and can show itself with repeated lung infections, meconium ileus, and pancreatic failure. It can even be seen in newborns. It is a genetic disorder that is passed down in autosomal recessive, which is thought to affect 1/2500-1/3000 people in Turkey. To start the treatment early, CF was added into newborns’ screening program using ImmunoReactive Trypsinogen (IRT) test. This retrospective study explores false positive results in children, who were referred to Social Pediatrics Clinic whose both CF tests are positive through evaluation with clinical examination and sweat tests.

**Methods:** The Ethics Committee approved this retrospective study. These children were referred to a CF reference hospital for a definitive diagnosis. We studied patient files for all the relevant clinical data, socio-demographic factors, patient history, test results, and prognosis of those children who did not receive CF diagnosis although their both screening tests were positive. We statistically explored what factors might have caused these false positives.

**Results:** Sixteen cases were included. Their mean age was 133.75 (±82.15) days. 57% of them were male. While there was a statistically significant relationship between gestational age, birth weight, and stay days in the Neonatal Intensive Care Unit, duration of antibiotics treatment, prolonged jaundice, death of siblings, and delayed meconium output, there was no statistically significant difference between the other groups.

**Conclusion:** This study once again shows that there might be false positives in CF screening tests and identified factors that might have contributed to this. However, be mindful of false positives of these tests, we stress that the sweat test should definitely be applied to every patient whose tests were positive. Any patient with suspected clinical manifestations or test whose sweat test is not definitive or any patient with CF risk should certainly be re-evaluated as one should not forget that clinical symptoms may show up at a later age.

**Keywords:** Cystic fibrosis, neonatal screening test, false positives.



## Giriş

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan gen hastalığa neden olur. “Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Proteini” (KFTR) denilen epitel hücrelerinde klor kanalında görev yapan bir proteini üretir. KF hastalarında klor kanalı görevini yapamadığından hücreden dışarı tuz atılımı bozularak pasif olarak su atılımı olamaz ve salgıların içeriği tuzdan ve sudan az olduğu için kıvamı koyu ve yapışkan olur.<sup>1,2</sup> Bu kısaca özetlediğimiz patofizyolojinin sonucunda Kistik Fibrozis (KF), hastalarında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, mekonyum ileusu, pankreatik yetmezlik ve hipokloremik alkaloz gibi birden fazla sistemi tutabilen bulgular yenidoğan döneminden başlayarak görülebilir ve devam eder.

Bu kronik hastalığın ülkemizdeki sıklığı, net olmamakla birlikte, yapılan araştırmalarda yaklaşık 1/3000 bulunmuştur.<sup>3</sup> Ülkemiz de KF sıklığının ve akraba evliliklerinin fazla olması, 2015 yılında KF hastalığının yenidoğan tarama testlerinin içine alınmasının gerekliliğini getirdi. Ayrıca KF hastalığının, bebeklik döneminde henüz klinik olarak bulgu vermeden yenidoğan tarama testiyle erken tanı konulması ve tedavisine erken başlanabilmesi amaçlandı.<sup>2,4</sup>

Ülkemizde KF taraması, bir pankreas enzimi olan Immüno Reaktif Tripsinojenin (IRT) nin serumda artışının topuk kanıyla tespitine dayanmaktadır. Kistik Fibrozis tarama yöntemleri; tek başına IRT, IRT ve ardından DNA sekans analizi (IRT-DNA), IRT ve ardından pankreatik protein (PAP) (IRT-PAP) ve ülkemizde olduğu gibi IRT ve ardından kontrol IRT (IRT-IRT) olmak üzere ülkelere göre 4 farklı şekilde uygulanmaktadır.<sup>5</sup>

Yenidoğan KF tarama testi olarak kullanıma giren IRT, pankreas orijinli bir enzim prekürsörü olup ilk olarak 1981’de kullanılmaya başlanılmıştır.<sup>6</sup> Kistik Fibroziste bozulan pankreas asiner hücrelerinden açığa çıkması nedeniyle yenidoğan kanında IRT saptanmaktadır. Ancak, her tarama testinde olduğu gibi KF tarama testinde de yalancı negatif pozitif ve ara değer sonuçlar çıkabilmektedir.

KF tanısı, öykü ve veya klinik olarak KF düşündürülüyorsa, yenidoğan tarama testi ve veya ter testi pozitifliği veya genetik olarak her iki allelinde KF ile ilgili mutasyonun gösterilmesi veya da nazal potansiyel farkı ölçüm testlerinin KF ile uyumlu çıkmasıyla konulur.<sup>1</sup>

Biz bu araştırmada, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği’ne 2018 yılında gönderilen KF tarama testi pozitif olan bebeklerin retrospektif olarak öykü, klinik ve ter testiyle birlikte değerlendirip tarama testinde yanlış pozitiflik nedenlerini irdelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif nitelikteki çalışmamıza 2018 yılında KF tarama testi 2 kez yapılan ve pozitif olarak çıkan İzmit İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine gönderilen ve hastanemizde yapılan ter testi pozitif çıkmayan 16 bebek alındı. Dosya taramasına ve çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (KÜ GOKAEK-2021/23.25) alındı.

KF yenidoğan tarama testleri pozitif olan bu bebeklerimizin 2018 yılında yapılan ayrıntılı öykü ve fizik muayene notları, dosyalarımızdan elde edildi. Bu bebeklerin hastanemizde terde konduktivite ölçümüne göre yapılan ter testleri sonuçlarına da hasta kayıtlarımızdan ulaşıldı. 2018 yılında klinik ve test sonuçlarına göre KF tanısı alma olasılığı yüksek düzeyde çıkan hastalarımız (ter testi arada değer çıkan ve

klinik, öykü olarak riskli bebekler) kesin tanı için KF referans hastanesine yönlendirilmişti. KF tanısı alan hastamız çıkmamıştı. Bu hastalarımızın prognoz bilgileri kayıtlardan elde edildi.

Bebeklerin dosyada kayıtlı olan sosyodemografik bilgileri, öykü, fizik muayene ve test bilgileri ile tarama testleri sonuçları birlikte değerlendirilerek analiz edildi. Tarama testlerindeki yanlış pozitiflik düzeyi ve nedenleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Polikliniğimize daha sonra da başvuran bu bebeklerin prognozları dosya kayıtlarından alınıp istatistiksel olarak gözden geçirildi.

Ülkemizde uygulanan KF tarama testinde kullanılan IRT sonuçlarına göre doğumda ilk yapılan tarama testinde  $\geq 90$   $\mu\text{g/l}$  ve 7-14 gün sonra yapılan tarama testinde  $\geq 70$   $\mu\text{g/l}$  olduğunda tarama testi pozitif olarak kabul edilir, bizde çalışmamızı bu değerlere göre analiz ettik.<sup>2</sup>

KF ter testi için hastanemizde terde konduktivite ölçümüne göre ter testi yapıldığı için değerlendirirken bu testin değerlerine göre analiz ettik. Ter konduktivite test sonucu 90 mmol/l ve üstü olan bebekler test sonucu pozitif olarak kabul edildiği için ileri merkeze gönderilecekti; ama böyle vakamız olmamıştı. Sonucu  $<50$  mmol/l çıkanlar ter testi negatif olarak, 50-89 mmol/l çıkanlar da ter testi arada olarak kabul edildi. Kesin tanı için mümkünse 2 ter testi pozitifliği gereklidir.<sup>7</sup>

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama ( $\pm$ standart sapma), normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25 75. persantil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans analizi ve Dunn’s çoklu karşılaştırma testi ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. İki yönlü hipotezlerin testi için  $p<0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza 2018 yılında KF tarama testi pozitif olduğu için gönderilen 16 vaka alındı. Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine başvurduklarında en küçüğü yaşı 19 günlük en büyüğü yaşı 360 günlük ortalama yaşları 133,75( $\pm$ 82,15) günlüktü. Vakaların 9’u (%57) erkek ve 7’si (%43) kızdı (Çizelge 1.). Kız çocuklarımızın 1. tarama testi sonuçları pozitif olup ( $\geq 90$   $\mu\text{g/l}$ ) ortalama 117,52  $\mu\text{g/l}$  iken erkek bebeklerimizin 105,21  $\mu\text{g/l}$  idi. Kız ve erkek vakalarımızın 1. ve 2. tarama testleri arasında anlamlı bir fark çıkmamakla beraber ter testi sonuçları arasında anlamlıya yakın bir farklılık çıkmıştı ( $p=0,057$ ). Bebeklerimizin doğum haftasına ve tartısına göre test sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda 2. tarama testleri ile doğum haftası arasında ve doğum tartısı ile 1. tarama testi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Doğum şekli, testler üzerinde etkili bulunmadı. (Çizelge 1.). Bebeklerin polikliniğe getirme yaşları 120 günlüğün altı ve 120 gün ve üstü olarak ayrılarak, ter testi ve tarama testleriyle karşılaştırıldığında ter testi ile aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). YDYB ünitesinde yatanların, antibiyotik alan bebeklerimizin 2. tarama testleriyle ve uzamış sarılık öyküsü olanların 1. tarama testi ve ter testinde istatistiksel fark bulundu ( $p<0,05$ ). İlk mekonyum çıkış zamanı

**Çizelge 1.** KF tarama ve ter testleri değerleriyle vakaların demografik bilgilerinin karşılaştırılması

Vakaların Özellikleri n (%)	1.Tarama Testi Değerleri (Ortalama±SS)	p	2. Tarama Testi Değerleri (Ortalama ±SS)	p	Ter Testi Değerleri (Ortalama±SS)	p
<b>Cinsiyeti</b>						
Kız n=7(%43)	117,52±37,87	0,080	76,65±4,92	0,268	41,42 ±24,99	0,057
Erkek n=9(%57)	105,21±15,19		80,14±12,70		34,48±8,86	
<b>Yaşı(gün)(133,75 ±82,15)</b>						
<120gün n=7	116,35±36,65	0,304	81,27±13,83	0,262	45,40±22,14	<b>0,034</b>
≥ 120gün n=9	106,12±17,95		76,55±5,59		31,38±10,31	
<b>Doğum haftası</b>						
≥ 37hf n=11(%68,75)	114,60±32,14	0,093	76,80±5,02	<b>0,032</b>	39,31±19,89	0,418
<37hf n=5(%31,25)	101,80±6,32		82,62±16,70		33,56±11,15	
<b>Doğum tartısı (3054±510,55)</b>						
≥ 2500 n=13(%81,25)	104,73±15,16	<b>0,001</b>	79,07±11,05	0,237	30,88±8,87	0,135
<2500 n=3(%18,75)	136,03±54,33		76,63±1,48		66,28±16,83	
<b>Doğum şekli</b>						
NSVY n=4(%25)	110,25±21	0,844	76,27±6,06	0,646	34,50±7,14	0,235
Sezeryan n=12(%75)	110,71±29,73		79,40±11,06		38,52±19,92	
<b>YDYB yatış öyküsü</b>						
Yatan n=4(%25)	105,17±4,17	0,106	85±18,01	<b>0,005</b>	36,59±11,01	0,563
Yatmayan n=12(%75)	112,40±31,39		76,49±5,17		37,82±19,53	
<b>Antibiyotik alma öyküsü</b>						
Alan n=5(%31,25)	103,34±5,46	0,072	83,60±15,91	<b>0,040</b>	33,96±11,20	0,563
Almayan n=11(%68,75)	113,90±32,48		76,35±5,40		39,13±19,93	
<b>İlk mekonyum çıkış öyküsü</b>						
Normal zamanda n=11(%68,75)	104,72±16,47	0,057	76,36± 5,40	<b>0,040</b>	31,22± 9,67	<b>0,035</b>
Geçikmiş mekonyum n=5(%31,25)	123,52±42,20		83,58±15,92		51,37± 23,64	
<b>Uzamış sarılık</b>						
Yok n=13(%81,25)	104,43±15,13	<b>0,001</b>	79,15±11,03	0,241	34,63±13,32	<b>0,033</b>
Var n=3(%18,75)	137,33±53,22		76,30±1,47		50±30,51	
<b>Anne baba arasında akrabalık</b>						
Yok n=10(%62,5)	107,76±15,73	0,113	76,68±5,39	0,119	34,95±13,32	0,130
Var n=6(%37,5)	115,33±41,49		81,85±14,98		41,80±23,64	
<b>Kardeş ölümü</b>						
Yok n=13(%81,25)	105,46±14,97	<b>0,001</b>	79,60±10,75	0,439	34,25±13,41	<b>0,043</b>
Var n=3(%18,75)	132,86±57,14		74,33±3,94		51,66±28,88	
<b>Kardeşlerinde KF öyküsü</b>						
Yok n=15(%93)	105,16±15,13		76,38±4,94		34,63±13,32	
Var n=1(%7)	198,70		77,90		85	

**Çizelge 2.** KF tarama ve ter testleri değerleriyle vakaların klinik prognozlarının karşılaştırılması

Vakaların Prognozları n (%)	1.Tarama Testi Değerleri (Ortalama±SS)	2. Tarama Testi Değerleri (Ortalama±SS)	Ter Testi Değerleri (Ortalama±SS)
<b>Şikayet yok, gelişim iyi</b> n=7 (%43,75)	96,92±6,42	74,71±4,53	33,42±6,34
<b>Büyüme gelişme geriliği</b> n=2 (%12,15)	137,50±53,00	75,30±3,75	58,45±24,08
<b>Üst solunum yolu, alt solunum yolu enfeksiyonları tekrarları</b> n=3 (%18,75)	122,36±23,49	82,00±3,6	23,81±15,00
<b>Gastrointestinal bulgular</b> n=3 (%18,75)	103,83±5,00	87,66±21,07	39,83±18,76
<b>Exitus vaka</b> n=1 (%6,25)	198,70	77,90	85
<b>p</b>	0,175	0,155	0,384

normal ve geciken bebeklerimiz testlerle karşılaştırıldığında KF tarama testinin 1. istatistiksel olarak anlamlıya yakınken ( $p=0,057$ ), 2. tarama testi ve ter testi sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla  $p=0,040$  ve  $p=0,035$ ) çıktı.

Mekonyumu geciken bebeklerin her 3 test değerlerinin ortalamaları mekonyumu normal zamanında yapan bebeklerden daha yüksek bulundu.

Anne ve baba arasında akrabalık öyküsü testlerin sonucunda farklılığa neden olmazken kardeş ölüm öyküsü 1. tarama testi ve ter testinde anlamlı farka neden oldu ( $p<0,05$ ) (Çizelge 1.). Araştırmamızda polikliniğe başvurmaya devam eden bu bebeklerimizin son dönemlerdeki kayıt bilgilerine bakarak prognozları hakkında bilgi edinildi (Çizelge 2.). Bu prognozları ile test sonuçları birlikte istatistiksel olarak değerlendirildi ve anlamlı bir ilişki bulunmadı; fakat exitus olan bir vakamızın bütün testleri, özellikle ter testi değeri, diğer grupların ortalama değerlerinden belirgin olarak yüksekti, bu vakamızın kardeşinde KF öyküsü vardı ve KF hastalığı tanısı almamıştı (Çizelge 2.).

Araştırmamıza katılan bebeklerin 7'sinin (%43) şu anki mevcut son başvurularında 2021 yılında herhangi bir şikayetleri yok ve gelişimleri normal olarak izlendi. Vakalarımızın 3'ünde (%18) tekrarlayan solunumsal şikayetlerin devam ettiği, 2'sinde (%12) tartı alım ve büyüme gelişiminin normal persantil değerlerinin altında seyrettiği, 3'ünde (%18) ise gastrointestinal sistemle ilgili kronik şikayetlerinin olduğu görüldü.

KF tarama testi pozitif olan 16 hastanın hiçbiri, bulunduğu yaşa kadar KF tanısı almamıştı ve bu vakaların tarama testleri yanlış pozitif kabul edildi. Ölen vakamız, KF ter testi 85 mmol/L olduğu için KF referans hastanesine gönderilmişti ama KF tanısı almamıştı metabolik hastalık tanısı için araştırılıyordu.

## Tartışma

Çalışmamız, Türkiye'de diğer ülkelerden tarama testleri konusunda farklılıklar yaşansa da, KF gibi çok önemli ve erken tanı ve tedavilerle nihai ömrün belirgin şekilde uzatılabileceği bir kronik hastalığın tarama yöntemlerinin çeşitliliğine ve karmaşıklığına işaret etmektedir.

Araştırmamızda bir örneklem ile kısıtlılığa sahip olmamıza rağmen sonuçlarımız, KF tarama testi değerlerinde yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermektedir; bu Türkiye dahil pek çok ülkenin tanı için diğer testler ve kliniğe başvurması gerekliliğini doğurmaktadır.

Literatürde 2017 Kanada'da yapılan geriye dönük bir çalışmada, 3 ay ile 15 ay arasındaki bebeklerin hastane başvuruları kaydedildiğinde 4 yıllık süre içinde ikili tarama testleri (IRT ve doğrulama için DNA sekans analizi) sonucunda 1564 yalancı pozitif ve 6256 negatif sonuç çıkması ikili tarama testi sonuçlarında bile anlamlı derecede yanlış pozitiflik olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup>

Başlangıçta KF taramasını ülkemizde olduğu gibi IRT-IRT şeklinde uygulayan Avusturalya; taramayı IRT-kontrol DNA sekans analizine değiştirdikten sonra, tarama testinin hem duyarlılığı hem de özgüllüğü artarak sırasıyla %86'dan %95,8'e ve %9,4'den %99,9'a yükseldiği gözlenmiştir.<sup>9</sup>

IRT yüksekliğinin araştırıldığı çalışmalarda, IRT'de yanlış negatiflikten daha yüksek oranda yanlış pozitifliğin görüldüğü belirtilmektedir.<sup>10</sup> KF tarama testlerinde yanlış pozitifliğe neden olabilecek testi etkileyen diğer tarama testlerinde olduğu gibi pek çok faktör vardır. Bunlardan biri çocuğun doğum haftası ve testin yapıldığı gün ve aydır.<sup>7</sup>

Çalışmamızda bebeğin prematüre olup olmamasının 2. tarama testini anlamlı derecede etkilediğini gördük; ama bebeğin doğduktan sonraki ayının ve gününün sadece ter testini anlamlı derecede etkilediğini bulduk. 2007 yılında 26 Avrupa ülkesinden gelen KF tarama programlarının verileri değerlendirildiğinde, bireylerin IRT sonuçlarının farklı yaşlarda farklı değerler alabildiği sonucuna varılmıştır.<sup>11</sup> IRT yüksekliği oranlarının yaşla birlikte azalmakla beraber kanda belirgin yüksek değerleri ile tarama testi pozitifliği devam

ettiği bilinmektedir.<sup>10</sup> Araştırmamızda 2. tarama testi değerleri pozitifliği devam etmesiyle birlikte bebeklerimizin yaşları büyüdüğü için değerlerin 1. tarama testine göre azalarak devam etmesi, bu bilgileri desteklemektedir.

Doğum haftası 36 hafta ve altında, yaşı 6 haftalıktan küçük ve kilosu 2000 gr altında bebeklerde ter testinde etkilenip yanlış pozitifliklere yol açabileceği bilinmektedir.<sup>12</sup> Sonuçlarımızda ter testi ile bebeğin yaşı arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki, bu bilgiyi desteklemiştir. Bulgularımızda doğum kilosunun ter testini etkilememesi, ter testi yapılırken bebeklerin büyümesi ve 2 kg'ın altında bebeğin olmamasıyla açıklanabilir. Diğer taraftan, IRT 1. tarama testi yanlış pozitifliği bebeğin doğum kilosuyla istatistiksel olarak anlamlı çıktı, IRT 2. tarama testi yapılırken kilo alan bebeklerin doğum kiloları 2 kg üstündeydi ve ilişki bulunamadı (Çizelge 1.).

IRT taramalarında yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının araştırıldığı diğer çalışmalarda, mekonyum ileusu olan yenidoğanların IRT sonuçları yanlış negatif olabildiği için, bu bebeklere ayrıca ter testi önerilmektedir.<sup>13</sup>

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların aksine, mekonyum gecikmesi olan bebeklerin tarama testleri ve ter testleri diğer bebeklerimizden anlamlı derecede yüksek çıkmıştı. Bunun nedeni bizim bebeklerimizin mekonyum gecikmesi olması ama ileus olmamasına bağlanabilir. Diğer taraftan pankreas hastalığı başta olmak üzere gastrointestinal bozukluklar da kanda yüksek IRT değerlerine neden olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>6</sup> Yanlış pozitif sonucu olan bebeklerimizin prognozlarına baktığımızda vakalarımızın (%18,75) gastrointestinal bulgular veren bebekler olması bu bilgiyi desteklemektedir (Çizelge 2.).

IRT yanlış pozitifliğinin araştırıldığı çalışmalarda, doğum sırasındaki düşük Apgar skorları ve perinatal stres ile istatistiksel olarak yeterli olmayan ancak klinik olarak gösterilmiş korelasyon bulunduğu belirtilmektedir.<sup>10,12,14,15</sup>

Prematüre ve doğumda asfiksi geçirmiş bebeklerde daha yüksek düzeyde izlenen IRT değerlerinin aslında sistemik doku hasarının pankreas hücrelerine vermiş olduğu zarardan dolayı hücre içi enzimin açığa çıkmasına sebebiyet vermesi nedeniyle gözlemlendiği de öne sürülmüştür.<sup>15-16</sup>

Bizim vakalarımızda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan hastalarımızın enfeksiyonu olup antibiotik almak için yattıkları ve asfiksi öyküleri olmadığından asfiksizin test üzerine etkisini değerlendiremedik. Enfeksiyonu olan ve olmayan ve antibiotik alan ve almayan bebeklerimizin 2. tarama testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Uzamış Sarılık öyküsü, KF hastalığının bir bulgusu olabileceği bilindiği safra yolu ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığında bulgusu olabilmektedir. Uzamış sarılığı olan bebeklerimiz ile olmayan bebeklerin 1. tarama testi ve ter testi sonuçları arasında anlamlı derecede farklılık ve yüksek değerler bulduk. Bu vakalarımızdan birinin daha ileriki yaşlarda neonatal kolestaz tanısının alması ve diğer vakamızda metabolik hastalık tanısı üzerinde yoğunlaşılması uzamış sarılıkta tarama testi sonuçlarının yanlış pozitif sonuçlarının çıkabileceğini bize göstermiş oldu.

Çalışmamızda tarama testlerinin yanlış pozitiflik nedenlerini göstermeye çalışırken aynı zamanda ter testinin sonuçlarının da bazı faktörlerden etkilenebileceğini göstermiş olduk.

Araştırmamızın yetersiz yönü, az sayıda vakamız olması ve vakalarımızın hepsi yanlış pozitif vakalar olduğu için gerçek pozitif vakaların sonucunu değerlendirememiş olmamızdır. Ama çalışmamızın üstünlüğü, vakalarımızın yaklaşık 3 yıl kadar prognozlarını izleyebilmemizin mümkün olmasıydı. 3 yıl içinde KF merkezine sevk ettiğimiz fakat KF tanısı almayan 15 aylıkken exitus olan vakamız dışında, bütün

vakalarımız hayatta, yaklaşık yarısı'nın (%43,75) hiçbir şikayeti yoktu ve sağlıklıydı. Gastrointestinal bulguları olan 2 vakamızda bu bulgulara sahip vakaların tarama testinde yanlış pozitiflik verebileceğini göstermiş oldu. Bütün vakalarımızın ter testinin negatif olmasına rağmen kardeşinde ölüm veya KF öyküsü olan veya da GIS bulguları olan, ya da büyüme ve gelişme geriliği olan vakalarımız ileri merkeze sevk edilmişti ve KF tanısı almamışlardı.

Her ne kadar KF tarama sonuçları şüpheli veya yalancı pozitif olan yenidoğanların annelerinin ilk yıllarda bebekleriyle ilgili endişelerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcut ise de, ebeveyn kaygılarının infant döneminden sonra diğer çocuklarla benzer düzeye geldikleri görülmüştür. Ayrıca literatürde kesin KF tanısı almamış bebeklerin 3 yaşa kadar izlenmesi, 2 ve 3 yaşlarında ter testlerinin tekrarlanması önerilmektedir.<sup>17</sup> Tüm bunları göz ardı etmeksizin, bizimde bu çalışmada yaptığımız gibi yenidoğan taramasında şüpheli veya yalancı pozitif olan bebeklerin özellikle ilk iki yılda kilo alımı, büyüme ve gelişim geriliği, gaita çıkışı ile ilgili sorunlar, şişkinlik, karın ağrısı, öksürük ve hışıltı gibi KF düşündürülen belirtileri varsa ter testi negatif bile olsa KF merkezine yönlendirilmesi ve düzenli takiplerine devam edilmesi önerisini benimsemekteyiz.

Çalışmamız, KF tarama testi yanlış pozitifliğine neden olabilecek pek çok faktörü gösterip tartışmamıza ve aynı klinikte takiplerine devam edilmesi avantajı olan bebeklerin bu farkındalık sayesinde ilerleyen dönemlerde tüm bulgularını izleyerek aslında erken müdahale şansı da yaratabileceğimizi gözler önüne sermesi yönünden değerlidir.

### Sonuç

Sonuç olarak, tarama testindeki IRT yüksekliği önemsenerek bebeklere ter testi yapılması gereklidir ve ter testi yorumlanmasında iki yöntemden hangisi yapıldıysa o test yöntemine göre sonuçlar doğru yorumlanmalıdır. KF tarama testinde yanlış pozitifliğin yüksek olduğu, pek çok faktörden etkilendiği ve bu faktörlerin neler olduğu hekim tarafından bilinmelidir. KF tarama testi pozitifliğinde ailelerin kaygı düzeyleri gereğinden fazla artırılmamalı, yanlış pozitif olup olmamasına klinik, öykü ve ter testi gibi testlerle karar verilmelidir. Eğer ter testi arada bir sonuç verdiyse ve özellikle risk faktörü yüksek olan bir vakaysa gerekli test ve izlemlere en az 3 yaşına kadar devam edilmelidir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

### Araştırmanın Etik Yönü

Mevcut çalışma için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (KÜ GOKAEK-2021/23.25) alındı.

### Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

### Maddi Destek

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği, Hekimler için Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi,

2020;1-75. <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/01/Hekim-KF-kitapcik-son-basilan.pdf>. Erişim tarihi: 08.01.2022.

- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste.html?view=category&id=880>, erişim tarihi 02.01.2022.
- Uslu HS, Zübarioğlu AU, Bülbül A. Neonatoloji perspektifinden selektif metabolik tarama testleri. *JAREM* 2015;5:39-46. doi:10.5152/jarem.2015.755
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):619-31. doi:10.1586/17476348.2015.1085804.
- Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, et al. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol*. 2002;156(5):397-401. doi:10.1093/aje/kwf064.
- Ersu R, Çakır E. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015:6. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1001-kistik-fibrozisyenido%C4%9Fan-tarama-testi-ile-tan%C4%B1-alan-hastalar%C4%B1-izleme-rehberi.html>, Erişim tarihi: 01.01.2022.
- Hayeems RZ, Miller FA, Vermeulen M, et al. False-positive newborn screening for cystic fibrosis and health care use. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20170604. doi:10.1542/peds.2017-0604.
- Massie RJ, Curnow L, Glazner J, et al. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust*. 2012;196(1):67-70. doi:10.5694/mja11.10686.
- Kuzemko JA. Screening, early neonatal and prenatal diagnosis. *J R SOC Med*. 1986;79:2-5.
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):57-65. doi:10.1016/j.jcf.2006.05.008.
- Özçelik U., Karakoç F., Yüksel H. Ve ark. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı, Kistik fibrozis Taraması, Ter Testi Rehberi, 2015. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015. <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2019/12/Ter-testi-rehberi.pdf>. Erişim tarihi: 05.01.2022.
- Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):653-661. doi:10.1016/S2213-2600(16)00053-9.
- Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1573-1581. doi:10.1542/peds.113.6.1573.
- Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, et al. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol*. 1989;6(1):42-48. doi:10.1002/ppul.1950060111.
- Hallinan, F.M., Tempany, E. Immunoreactive trypsin levels in young Cystic Fibrosis patients and in other sick children. *IJMS*. 1983;152(11):409-412. doi:10.1007/BF02958808.
- Ooi CY, Castellani C, Keenan K, et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1377-1385. doi:10.1542/peds.2014-2081.