

B-VasSeu1 prover på nyfödda

En litteraturöversikt

Ann-Sofie Hästbacka

Examensarbete för (YH)-examen inom social- och hälsovård

Utbildning: Bioanalytiker (YH)

Vasa 2024

EXAMENSARBETE

Författare: Ann-Sofie Hästbacka

Utbildning och ort: Bioanalytiker, Vasa

Handledare: Mikaela Engvall

Titel: B-VasSeu1 prover på nyfödda

Datum: 15.5.2024 Sidantal: 31

Abstrakt

I Finland har man sedan 2015 börjat använda sig av B-VasSeu1 för att sälla nyfödda för medfödda ämnesomsättnings störningar som skulle negativt påverka deras utveckling och i värsta fall ha dödliga konsekvenser barnet. Med screenings provet är det möjligt att upptäcka en viss del metaboliska sjukdomar i tid, för att påbörja behandlingar som hindrar sjukdomen från att orsaka skada till barnet.

Examensarbetet utreder vilka sjukdomar som man screenas med B-VasSeu1, vilka ämnen som undersöks vid de specifika sjukdomarna och hur provtagnings processen ser ut. Examensarbetet skall kunna fungera som stöd till bioanalytiker och även barnmorskor som berörs av ämnet. Examensarbetet utförs som en litteraturöversikt.

Språk: svenska

Nyckelord: screenings prov, provtagning, metaboliska sjukdomar, nyfödda

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Ann-Sofie Hästbacka

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalyytikko, Vaasa

Ohjaaja: Mikaela Engvall

Nimike: B-VasSeu1 näytteet vastasyntyneistä

Päivämäärä: 15.5.2024 Sivumäärä: 31

Tiivistelmä

Vuodesta 2015 on Suomessa aloitettu vastasyntyneiden seulontakokeet B-VasSeu1 käyttö. Kokeella selvitetään synnynnäisiä aineenvaihduntasairauksia, joka vaikuttaisi vastasyntyneen kehitykseen ja pahimmassa tapauksessa johtaisi lapsen kuolemaan. Seulontakokeiden avulla voidaan tunnistaa mahdollinen aineenvaihduntasairaus ajoissa ja aloittaa hoidot ennen kuin se ehtii aiheuttaa lapsella vahinkoa.

Opinnäytetyö selvittää mitä sairauksia B-VasSeu1 seulontatutkimuksella tunnistetaan, mitä tutkitut aineet ovat ja miltä näytteenottoprosessi näyttää. Opinnäytetyön tarkoituksena on toimia tukena bioanalyytikoille ja kättilöille, joita aihe koskettaa. Opinnäytetyö tehdään kirjallisuustutkimuksena.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: seulontakokeet, aineenvaihduntasairaudet, näytteenotto, vastasyntyneet

BACHELOR'S THESIS

Author: Ann-Sofie Hästbacka

Degree Program: Biomedical Laboratory Scientist

Supervisor: Mikaela Engvall

Title: B-VasSeu1 samples on newborns

Date: 15.5.24 Number of pages: 31

Abstract

Newborns have been screened through a B-VasSeu1 sample starting from 2015. The sample allows us to screen newborns for metabolic diseases that could negatively affect their development and even lead to their death. Through screenings samples the disease is caught and possible treatments can be started in time to negate any negative effects might have on the child.

This bachelor's thesis will explain what illnesses are screened through the B-VasSeu1 sample, what substances are measured and how the sample collection happens. The thesis should work as support for biomedical laboratory scientist and midwives, who benefit from the information. The bachelor's thesis is done through a literature review.

Language: Swedish

Key words: Screening, Metabolic disease, Newborn, Sample collection

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	4
1 Inledning	1
2 Syftet och frågeställningarna	2
3 Medfödda sjukdomar	3
3.1 SCID	4
3.2 Rubbningar i hormonproduktionen	5
3.2.1 Hypotyreos	5
3.2.2 Binjurebarkshyperplasi	6
3.3 Störningar i kroppen metaboliska funktioner	8
3.3.1 Problem i aminosyrametabolismen	8
3.3.2 Störningar i ureacykeln	10
3.3.3 Sjukdomar som påverkar fettsyror	11
3.3.4 Organisk aciduri	13
4 Provtagningen	15
4.1 Preanalytik	15
4.2 Utföringen av provtagningen	16
5 Metoden	20
6 Etiska övervägande	21
7 Kritisk granskning och diskussion	22
8 Litteraturförteckning	25

1 Inledning

År 1980 började man sålla/screena nyfödda barn för hypotyreos i förebyggande syfte. Nyfödda med låga halter tillväxthormoner kan inte utveckla sig normalt och kan därför lida av tillväxtstörningar eller utveckla utvecklingsvårigheter. Hypotyreos behandlas alltid med liknande hormonbehandlingar oberoende på bakgrundsfaktorerna till den minskade produktionen av sköldkörtelhormoner. De lätta behandlingsmetoderna och tillgången till provtagnings materialet gjorde det lätt att undersöka nyfödda för hypotyreos, och på så vis minska utvecklingsskadorna. (Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), u,å).

Hypotyreos screeningen ur navelsträngsblodet var länge den enda screeningsproven som togs av nyfödda. Först vid 2000-talet började man utreda behovet av att utbreda screeningsproverna som togs av barn för att motsvara undersökningarna i andra länder. Metaboliska sjukdomar orsakar skador till barnet och kan leda till döden om dessa lämnar obehandlade, och genom en NeoPilot undersökning kunde man utreda behovet och möjligheterna för att ordna bredare screeningsprover. Frivilliga familjer som varit med i undersökningen var positivt inställda till screeningen och man kunde fastställa att man kunde ordna screeningsproverna praktiskt. (Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), u,å).

Social- och hälsoministeriet utgav år 2014 en rekommendation för screening av fem metaboliska sjukdomar, som senare modifierades till över 20 olika metaboliska sjukdomar. Sedan år 2015 har man i Finland börjat screena 2–5 dagar gamla nyfödda för tiotals olika metaboliska sjukdomar genom ett hälsticksprov som samlas på filterpapper. Hela analyseringsprocessen av B-VasSeu1 koncentrerades till en separat avdelning vid Åbos universitetssjukhus. (Lapatto, Niinikoski, Näntö-Salonen & Mononen, 2018).

I detta examensarbete kommer jag att fokusera på B-VasSeu1 proven som tas av nyfödda och genom en litteraturöversikt samla ihop relevant information om ämnet. Examensarbete fokuserar sig på vilka metaboliska sjukdomar som screenas, vilka ämnen som undersöks från de specifika sjukdomarna och vilka preanalytiska faktorer som påverkar provet. Kontrollprover eller andra screeningsprover som tas av nyfödda kommer inte att nämnas djupare i detta arbete.

2 Syftet och frågeställningarna

Syftet med examensarbetet är att få en bättre inblick till vad B-VasSeu1 är för en undersökning. Examensarbete kommer därför att fokusera på sjukdomarna som analyseras, ämnen eller markörerna som används, preanalytiska faktorer och provtagningen.

Frågeställningarna examensarbetet bygger på:

- Vad B-VasSeu1 är och vad undersöker man med den?
- Vilka värden ser man på i analysen?
- Vilka är de preanalytiska faktorerna som behöver beaktas vid provtagningen och hur går provtagningen till?

Frågeställningarna skall besvaras genom en litteraturöversikt.

3 Medfödda sjukdomar

Screenings prover utförs för att upptäcka medfödda sjukdomar före dessa orsakar permanenta skador eller svårigheter för barnets utveckling. Metaboliska sjukdomar lämnar ofta omärkta utan screeningsprover då barnen ofta verkar friska vid utskrivning från sjukhusen (Nordlabs laboratoriehdbok, 14.10.2022).

Sjukdomen beror oftast på genmutationer som kan uppstå ärftligt eller spontant och orsakar endera brister eller överproduktion av ämnen i kroppen. Oftast ligger felet i olika delar av produktionen av ämnen i kroppen, så som vid enzymerna. Felen leder till att produktionen av ämnen inte framskrider så som det skall och olika toxiska produkter kan bildas eller det uppstår en brist av produktions ämnen. (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 8.3.2022). Obehandlade orsakar dessa utvecklings svårigheter och skador till barnet. Sjukdomarna kan även leda till livshotande tillstånd utan behandling och därför är det viktigt att man till exempel genom screenings prover skulle upptäcka sjukdomarna i tid. Genom att påbörja behandlingen i tid kan man minska permanenta skadorna som barnet skulle kunna utsättas för. (Hälsobyn.fi, 13.2.2023).

Med B-VasSeu1 undersöker man en stor del av ämnesomsättnings störningar, svårt kombinerat immunbrist (SCID) och hormonstörningar, genom ett hudsticks prov från hälen. Bloddropparna överförs på ett filterpapper och torkas. Metoden som används utvecklades först av Robert Guthrie på 1960-talet för att kunna screena barn för fenylketonuri enligt Lapatto.R et. al. (2018). Samma metod kunde anpassas tack vare utvecklingen av analysmetoderna för att undersöka en bredare mängd metaboliska sjukdomar.

3.1 SCID

Svårt kombinerat immunbrist (SCID) orsakar en allvarlig immunbristsjukdom i nyfödda på grund av en minskad eller försvagad produktion av immunförsvarsceller, specifikt T-celler. Barnen kan till en början verka vara friska men den minskade antalet immunförsvarsceller leder till en ökad risk för infektioner som kan leda obehandlad till döden inom barnets första levnadsår. Oftast kan barn med SCID få olika opportunistiska infektioner som sker då immunförsvaret inte klarar av att skydda kroppen ordentligt och även harmlösa mikrober orsakar infektioner. (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, u.å.).

SCID kan nedärvas från föräldrarna men även uppkomma spontant genom genmutation som påverkar produktionen av vita blodkroppar. Nedärvningen sker oftast recessivt som vid många andra metaboliska sjukdomar. Båda föräldrarna bär på en muterad gen som orsakar problem med endera T-cellernas funktioner eller utveckling, men som inte orsakar problem för föräldrarna som bara bär på genen. Den vanligaste av dessa mutationer orsakar en adenosine deaminase (ADA) enzyms brist. (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, u.å.). Bristen på (ADA) enzymen leder till att celldelningen inte framskrider som den skall och det bildas toxiska ämnen i cellen som orsakar dess död (Secord & Hartog, 2022).

Via screenings prover på nyfödda kan man upptäcka bland annat SCID via en minskad andel T-celler och specifikt lägre TREC värden. TREC är en produkt som befinner sig närvarande i produktionen av T-cellerna och vilket lämnar kvar i T-cellerna. Via PCR kan man påvisa förekomsten av TREC och utvärdera mängden mogna T-celler som produceras. (Currier & Puck, 2021).

Prematura barn med låg födelsevikt bildar lägre värden av lymfocyter på grund av att deras kropp inte kan producera samma mängd som fullgångna barn. Dessa barn kommer att ha falskt låga värden av TREC i B-VasSeu1, vilka i Finland kontrolleras med en B-VasTREC undersökning (Fimlab, u.å.). I dessa fall lönar det sig även att genom flödes cytometri kontrollera lymfocyternas mängd för att undvika felaktiga diagnoser. (Currier & Puck, 2021).

Barn med SCID behandlas enligt National Institute of Allergy and Infectious Diseases (u.å.) genom enzymterapi, stamcellstransplantation eller genterapi, och desto snabbare behandlingen påbörjats desto bättre är barnets prognos.

3.2 Rubbningar i hormonproduktionen

Hormonerna styr en hel del funktioner i kroppen genom ett samarbete med kroppens nervsystem. Endokrina körtlar bildar och avger hormoner direkt till blodomloppet då nervsignalerna signalerar om en brist eller behov av hormoner. Hormonerna styr bland annat kroppens utveckling, ämnesomsättningen i kroppen, utvecklingen av fostret och amningen efter födseln. Varje hormon påverkar specifika celler som är mottagliga för hormonsignalerna. (Brydolf, 2020). Utan en fungerande hormonproduktion kan vissa av kroppens funktioner avta eller försvagas. Beroende på de hormonerna och vilka kroppsfunktioner de styr kan de orsaka skada till personen.

Med B-VasSeu1 utreder man två olika hormonrubbnings sjukdomar, hypotyreos och binjurebarkshyperplasi (TYKS laboratoriehandbok, u.å.). Vid hypotyreos finns det ett underskott av tillväxthormoner vilket orsakar störningar i barnets utveckling. Detta behöver utredas för att hindra barnet från att bilda utvecklingsskador (Yan, Wang, Chen & Wang, 2023).

Binjurebarkshyperplasi är ett ärftligt tillstånd som orsakar en minskad produktion av kortisol vilket påverkar många livsviktiga funktioner i kroppen, bland annat saltbalansen. (Friedmann (red.), 2020).

3.2.1 Hypotyreos

Vid hypotyreos har barnet inte en tillräcklig produktion av tillväxthormonen T4 och T3, vilket behövs för barnets normala utveckling. TSH värden kan stiga vid minskade mängder av T4 och T3, för att försöka stimulera produktionen av hormonerna. Hypertyreosen kan bero på både en ofullständig utveckling av sköldkörteln, vilket betyder att körteln inte fungerar som de skall eller på en bristfällig produktion av båda tyreoida hormonerna. (LaFranchi, 2021).

Bland annat kan sköldkörtelsjukdomar i mamman orsaka problem för fostrets sköldkörtelfunktioner. Vid Hashimoto sjukdomen bildar mamman antikroppar mot TSH receptorer, som kan via placentan orsaka skada till fostrets sköldkörtel receptorer för TSH. Graviditets hypertyroidism som behandlas med läkemedel, kan hämma TSH föringen till fostret via placentan och orsaka en obalans av TSH produktionen i fostret. Nyfödda med hypotyreos har inga tydliga symptom för sjukdomen, så för att upptäcka bristen av tillväxthormonen måste man göra screenings prover som kan ge tydliga värden på mängden hormoner i blodomloppet. (Yan, et al., 2023).

Hypotyreos kan screenas genom att utreda förekomsten av TSH i navelsträngsblodet, och vid höga värden utreder man T4 och T3 från serumblod, eventuella antikroppar mot hormonerna eller sköldkörteln utreds även i detta fall. Vid B-VasSeu1 utreder man i första hand mängden TSH i blodet, vidare kan man utreda mängden T4 i blodet genom normala blodprov. (Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), u,å). Men det finns även diskussioner om att även mäta totala mängden tyroid hormoner för att fastställa diagnos (LaFranchi, 2021).

Det är även viktigt att beakta prematura barn vid jämförelsen av laboratorievärden. Prematura barn bildar lägre värden av TSH än fullgångna barn på grund av att de inte får stöd av mammans produktion av T4. Detta kan leda till kritiskt låga värden av T3 vilket behövs för barnets normala hjärnutveckling. (LaFranchi, 2021).

3.2.2 Binjurebarkshyperplasi

Binjurebarkshyperplasi, adrenogenital syndrom eller kongenital binjurebarksförstoring förkortad CAH orsakar en brist på enzymer som behövs vid produktionen av till exempel kortison. Sjukdomen orsakar även deformation i yttre könsorganen och virilism i flickor på grund av en ökad produktion av testosteron i stället för kortison. Sjukdomen är därför lättare att upptäcka i flickor medan pojkar kan lämna odiagnostiserade i många år med mildare varianter av sjukdomen. (Friedmann (red.), 2020).

Sjukdomen nedärvs recessivt oftast genom en mutation i CYP21A2 genen. Mutationen orsakar en brist på enzymet adrenal 21-hydroxylas, vilket behövs vid omvandlingen av ämnen i mineral och kortisol processen. Produceringen av ämnen minskar vilket leder till förhöjda värden av både progesteron och 17-hydroxyprogesterone värden. Minskade produktionen av dessa ämnen påverkar steroiderna aldosteron och kortison värden, där minskade mängden aldosteron leder till saltbrist på grund av dess roll i elektrolytbalansen. Obehandlad kan detta leda till saltbrist då kroppen inte klarar av att upprätthålla elektrolytbalansen. (Castro, Wiest, Spritzer, & Kopacek, 2023).

Vid blodet kommer det att förekomma förhöjda värden av 17-hydroxyprogesterone som kan mätas för att utreda om det finns risk för CAH. Med B-VasSeu1 och andra screenings prover undersöker man främst de mest akuta fallen av binjurebarkshyperplasi för att kunna påbörja behandlingar i nyfödda som är i större risk för att lida av salt brist. Mildare former av sjukdomen kanske inte ens upptäcks via undersökningen av 17-hydroxyprogesterone. 17-hydroxyprogesteronevärden kan variera mycket beroende på barnets hälsotillstånd och det förekommer falska positiva fall i prematura barn. I senare tillfällen kan man även upptäcka sjukdomen i barn som lider av mildare former av CAH, vilket gör 17-hydroxyprogesterone screeningen mindre exakt i mildare former av binjurebarkshyperplasi. Screenings proven kan bara användas för att utesluta livshotande former av CAH men inte för att utesluta sjukdomen helt. (Heather & Nordenstrom, 2021).

I Finland använder man sig av 17-hydroxyprogesterone värden för att utesluta allvarliga former av CAH som behöver behandlas på grund av saltbrist i nyfödda (TYKS laboratoriehandbok, 2023). Vid stark misstanke eller vid positiva fynd tas det ännu en B-VasOHPK för att försäkra diagnosen. Proven tas inom 8–14 dagar efter födseln och på samma gång utreder man patientens elektrolytbalans och socker värden. Beroende på om barnen visar symptom eller inte kan man behöva påbörja kortison och NaCl-lösningars behandlingar. (Tyks Lasten ja nuorten klinikka / Saske / HN, 1.2021).

3.3 Störningar i kroppen metaboliska funktioner

Störningarna i kroppens metaboliska funktioner orsakas oftast av en ressesivt ärvt gen fel som orsakar problem i kroppens processer av näringsämnen. Problemen beror oftast på fel i de olika organ som deltar i ämnesomsättningen, till exempel magsäcken, njurarna och levern. Sjukdomarna kan leda till brister av näringsämnen i kroppen eller även ansamlingar av andra ämnen i kroppen som kan ha toxiska effekter. Sjukdomen kan orsaka funktionsstörningar och leda i värsta fall till barnets död.

Främst kan sjukdomarna behandlas med strikta kostterapi eller med medicinering som minskar intaget av ämnen som är skadliga men också förebygger symptomen. Medan i andra fall kan det behövas större åtgärder som organtransplantation för att behandla sjukdomen och dess symptom. (Jalanko, 2021).

Med B-VasSeu1 proven utreder man dessa genom analysmetoden tandemmassspektrometri. Positiva eller oklara fall kan kontrolleras med B-VasSeu2 proven där man inte analyserar för hormonrubbnings eller SCID (TYKS laboratoriehandbok, u.å.). Vid viktiga värden av aminosyror eller acylkarnitin utreder man fallen även med en B-VasSeuK prov. Man utnyttjar även genetiska undersökningar för att fastställa diagnos vid avvikande värden i screenings proverna (TYKS laboratoriehandbok, u.å.).

3.3.1 Problem i aminosyrametabolismen

Aminosyror behövs i kroppen för att bilda proteinstrukturer och fungera som energikällor vid behov. En del av aminosyrorna bildar vi oss själva medan en del behöver vi från föda. Aminosyrorna är livsviktiga för kroppens funktioner och vid störningar av dessa kan de ha allvarliga konsekvenser för organismen. (Solunetti, u.å.). Med B-VasSeu1 undersöker man sex olika sjukdomar orsakad av fel i aminosyra metabolismen.

PUK (Fenylketonuri) är en recessivt ärvd sjukdom vilket kan orsaka utvecklingsstörningar utan behandling. Tillståndet orsakas av en brist på enzymen fenylalaninhydroxylas (PAH), som behövs vid metabolisering av fenylalanin till tyrosin. I högre mängder orsakar fenylalanin hjärnskador. (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 2024). Sjukdomen behandlas via kostterapi som är baserat på lågt proteinintag, oftast ges medicinskt näringspreparat till nyfödda. (Chen, Rose, Waisbren, Ahmad, & Prosser, 2021).

H-PHE (hyperfenylalanin) är en mildare form av PUK som orsakas av samma störningar i fenylalaninhydroxylas och förhöjda värden av fenylalanin och minskade värden av tyrosin. I screenings för PUK och H-PHE, mäter man mängden fenylalanin och tyrosin i blodet genom tandemmasspektrometri och vidare utredningar kan ske via genetiska undersökningar med specifika genetiska markörer. (Chen, Pan, & Chen, 2023).

HCY (homocystinuri) orsakar en mängd fysisk och psykiska utvecklingsstörningar, bland annat skolios, myopi och osteoporos. HCY orsakas av en mutation i CBS genen vilket kodar för bildningen av enzymet cystationin-beta-syntas som behövs vid omvandlingen av homocystein till cystin. (Duodecim Terveyskirjasto, u.å.). Sjukdomen screenas genom att mäta värden av homocystein men man kan även mäta värden av B12 vitamin och folsyra som förblir låga vid HCY fall. Behandlingen av sjukdomen sker via kostterapi där man äter proteinfattigt mat och medicinskt kosttillskott som innehåller de näringsämnen man inte får via den proteinfattiga näringen, till exempel aminosyror och mineraler. (Levy, 2021).

Till det finländska sjukdomsarvet tillhör HOGA (hyperornitin) vilket orsakar degeneration av blodkärlen och näthinnan i ögat. Sjukdomen orsakar blindhet och muskelstörningar, på grund av en brist av ornitinaminotransferas. (Sipilä, Valle & Brody, 1994). Bristen beror på en mutation i OAT genen vilket kodar för funktionen av ett enzym som behövs för att ornitin skall omvandlas till GSA och Glu i ureacyklen. Utan den fungerande processen bildas det förhöjda värden av ornitin vilket kan ses i screenings proven. Sjukdomen behandlas i förebyggande syfte för att bromsa upp effekterna av sjukdomen, men ingen kurativ behandling finns. (Balfourt, 2021).

TRY1 (tyrosinemia) orsakas av en bristfällig enzymfunktion vid tyrosin metabolismen, vilket leder i det akuta sjukdomstillståndet till leversvikt, njursvikt och leder oftast till döden inom de närmast levnadsåren. Problemen i tyrosin metabolismen orsakas av en bristfällig aktivitet av fumarylacetoacetate hydrolase. Bristen ökar mängden av bland annat succinylaceton som används för att utreda för TRY1. Ökade mängden av succinylaceton är toxiska för bland annat levern och njurarna men orsakar även neurologiska problem. (Priestley, et. al., 2020). Vid screenings prover syns detta som förhöjda värden av succinylaceton vilket är en specifik marker för TRY1 (Stinton, et. al., 2017).

Vid MSUD (Maple sytup urine disease) finns det en fel i produktionen av nerbrytande enzymet dehydrogenas vilket orsakar en ansamling av aminosyrorna valin, leucin, isoleusin och deras ketosyror i kroppen. I större mängder är dessa aminosyror toxiska mot kroppens nervsystem och orsakar problem för barnets utveckling. Sjukdomen kan även orsaka symptom i vuxen ålder och det förekommer fem olika undertyper av sjukdomen. (Heinonen et. al., 1997). Minskade nerbrytningen av aminosyror beror på en minskad aktivitet av BCKAD enzymerna i levern. BCKAD består av fyra olika undertyper och i hjärnan deltar enzymet i metaboliseringen av BCAA för att främja ämnesomsättningen i hjärnan. Funktionsstörning i en av dessa undertyper i BCKAD kedjan orsakar en ansamling av aminosyrorna som kan mätas ur blodet via screeningar. (Hassan & Gupta, 2022).

3.3.2 Störningar i ureacykeln

Ammoniak förvandlas i ureacykeln till urea för att transporteras ut ur kroppen via urin. Vid störningar av ureacykeln kan höga mängder av ammoniak orsaka skada till det centrala nervsystemet. Detta kan vara speciellt farligt för nyfödda som kan få symptom först vid 36–48 timmar från födseln, och är oftast redan utskrivna från sjukhuset vid detta läge. Störningarna i ureacykeln kännetecknas med höga värden ammoniak i blodet och behandlas oftast via kostterapi som minskar intaget av protein, och läkemedel för att minska på mängden ammoniak i blodet. (Stone, Basit, & Jaishankar, 2023).

Citrullinemia (CIT1) orsakas av en defekt i tredje skeden av ureacykeln där citrim transporterar asparaginsyra från mitokondrien till cytoplasman av cellen för att utföra fjärde fasen av ureacykeln. Då fasen inte framskrider så som den skall på grund av gen fel i

cirim eller i syntesdelen, stiger värden av ammoniak och citrullin. I screenings proven kan dessa ses som förhöjda värden av citrullin i både blod och urin. (Öztürk, et. al., 2018).

Argininbärnstensaciduri (ASA) orsakar en störning i fjärde fasen av ureacykeln där arginibiosuccinate lyase alltså OTC-enzymet behövs som katalysator vid klyvningen av syror till arginin och fumarsyra. Vid screeningprover syns detta som förhöjda värden av citrullin i blodet och skiljs från CIT1 genom genetiska undersökningar. (Nagamani, Erez & Lee, u.å.).

Arginase brist (ARG) kännetecknas av höga värden ammoniak och arginin ansamlingar i kroppen. Tillståndet orsakas av enzymdefekter i ureacykeln slutskede ARG1 (arginase). Enzymets uppgift är att hydrolysera arginin till slutprodukten urea och ornithine. Minskade värden av ARG1 leder till förhöjda värden av arginin vilket får ammoniak värden att stiga och orsaka nervskada och toxicitet. Vid screenings prover utreder man värden av arginin från blodet. (Morales & Sticco, 2023).

3.3.3 Sjukdomar som påverkar fettsyrorerna

Fettsyrorna används i kroppen som energikällor och lagras i olika delar i kroppen, förutom detta behövs de för olika funktioner i kroppen. Fettsyrorna förbränns i cellernas mitokondrier, och vid större energibehov förbränns det mera av dem. Screenade sjukdomarna kan delas till störningar i karnitin metabolismen eller till oxidationstörningar i fettsyrorerna. Karnitinins uppgift är att transportera fettsyror till cellernas mitokondrier genom 4 olika steg, vid bristfällig transport blir kroppens energiproduktion minskad vilket orsakar ansamlingar av fettsyror som kan skada organ. (TYKS, u.å.).

Karnitin transportstörning (CUD) orsakas av en genmutation av SLC22A5 genen, där karnitin inte slipper å transporteras in i cellen på grund av en fel i cellmembranens transportör. I barn syns detta som låga blodsockerhalter, rytmstörningar och svaghet, speciellt fasta kan orsaka värre symptom. B-VasSeu1 visar låga värden av karnitin i blodet och sjukdomen diagnostiseras även genom genetiska undersökningar och genom att mäta mängden fri och hel karnitin från blodet. (Lee, et. al., 2009).

Karnitin-palmitoyl-transferase 1 (CPT1) oxiderar fettsyror till acylkarnitin för vidare transport in till cellens mitokondrie. Vid genetiska variationer i CPT1A genens funktion kan inte fettsyror transporteras vidare in till cellens mitokondrier för nerbrytning vilket minskar energierbrytningen. Karnitin-palmitoyl-transferase 2 (CPT2) behövs av mitokondrien matrixen för att bryta ner långa kedjor av fettsyror, bristen på CPT 2 orsakas av CPT 2 genen. (Zhou, et.al. 2022). CPT1 och CPT2 diagnostiseras genom avvikande värden acylkarnitin i screeningsprover och genom genetiska undersökningar där man utreder för genen CPT1A eller genetisk fel i CPT2 genen. Sjukdomen behandlas genom kostterapi som består av en större intag av kolhydrater. (TYKS, u.å.).

Karnitin- acylkarnitin-translocase (CACT) är ett transportprotein vars uppgift är att transportera acylkarnitin till mitokondrie matrixen (Zhou, et.al. 2022). Minskade transporten av fettsyror syns som arytmier, dålig aptit och försämrad leverfunktion. Försämrad funktion av CACT syns i B-VasSeu1 som förhöjda värden av acylkarnitin i blodet och kan vidare diagnostiseras genom att utreda för genens SLC25A20 variant. (Morales Corado, Lee & Enns, 2022).

Mitokondrierna skall spjälka ner fettsyror, vid störningar av fettsyrans oxidation kan kroppen inte spjälka ner fettsyror ordentligt. Det kan då bildas låga blodsockervärden och ansamlingar av fettsyror i kroppen. (TYKS, u.å.).

MCAD brist orsakas av en gen fel i ACADM genen, vilket kodar för enzymet acyl-CoA dehydrogenas funktion. Enzymet behövs vid nerbrytningen av fettsyror vid fasta. Utan ett fungerande enzym bryts det inte ner tillräckligt med energiprodukter i kroppen för att upprätthålla funktionerna. Minskade enzymfunktionen kan därför leda till ett livshotande tillstånd vid fasta då energiförbrukningen inte framskrider. I B-VasSeu1 orsakar MCAD höga värdena av acylkarnitin. Diagnosen fastställs även via gendiagnostik där man vidare utreda ACADM genotypen, och blodprov där man mäter acylkarnitin värden ur venblod. (Ibrahim & Temtem, 2023).

Lång-kedjat 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) brist och mitokondrie trifunktionellt protein (TFP) brist uppstår då det finns en fel i mitokondries TFP funktioner. TFP brist uppstår då alla tre enzymatiska aktiviteter i mitokondrien är påverkade. Medan LCHAD bristen uppstår då dess funktion är hämmad i TFP. LCHAD utreds i B-VasSeu1 genom att mäta för förhöjda värden av hydroksylacylkarnitin i blodet. Vidare utredningar görs genetiskt. LCHAD bristen förekommer oftare i Finland än i andra europeiska länder. (Prasun, LoPiccolo & Ginevic, 2022).

Vid brist av lång-kedjat acyl-CoA dehydrogenase (VLACD) kan inte beta-oxidationen av fettsyror i mitokondrien ske. Bristen orsakas av tre olika genetiska fenotyper vilka kännetecknas av symptom som organsvikt. I B-VasSeu1 proven utreder man förekomsten av acylkarnitin, man utför även genetiska utredningar för att undersöka ACADVL varianterna. (Leslie & Saenz-Ayala, 2023).

Acylkoenzym A-hydrogenasbrist (MAD) brist eller också kallad glutaric acidemia (GA2) orsakar en bristfällig metabolism av fettsyror och aminosyror. Bristen orsakas av tre olika genetiska mutationer som kan endera orsaka fel i elektrontransfer flavoproteinet (ETF) eller i elektrotransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH), vilka behövs vid fettsyra och aminosyrametabolismen. Isovaleri och mjölksyra bildas på grund av enzymbristen och kan mätas med B-VasSeu1 proven. (Li, et.al., 2021).

3.3.4 Organisk aciduri

Organiska syror bildas vid nerbrytningen av proteinernas aminosyror. Då dessa inte nerbryts ordentligt på grund av en enzymbrist kommer organiska syror att ansamlas i kroppen och orsaka skada. Ansamlingarna leder obehandlat till barnets död. Halten acylkarnitin undersöks genom B-VasSeu1 proven för att utreda om de finns behov för att misstänka problem i metabolismen av proteinaminosyrorna. Vanligen utreder man även ansamlingen av organiska syror via urinprover. Vidare undersökningar görs för att fastställa vilken organisk aciduri sjukdom det är frågan om. Behandlingen sker via kostterapi och vissa läkemedelsbehandlingar, vid akuta fall kan dialysbehandlingar

behövas. Ansamlade syran beror på i vilken skede av nerbrytningen enzymet saknas. (Vaidyanathan, Narayanan & Vasudevan, 2011).

Glutarsyreuri typ 1 (GA1) utvecklas då kroppen inte klarar av att bryta ner lysin, tyrtrophan eller hydroxylysin på grund av en brist av enzymet glutaryl-CoA-dehydrogenase. Bristen av enzymet orsakas av en autosomalt recessiv genmutation i GCDH genen. Ansamlingarna orsakar skada till hjärnan men också problem med rörelseorganen. (Healy, et. al., 2022).

Brist på enzymet isovaleryl-CoA dehydrogenase vilket bryter ner leucin, orsakar isovaleriansyrauri (IVA). Enzymbristen orsakar en ansamling av olika delar av leucin syror som isovaleriansyra som får blodet att stiga i surhet vilket kan ses i blodprover. IVA kan förekomma i en akut eller kronisk form, där symptomen oftast förvärras av övre luftvägsinfektioner och vid höga intag av proteiner. Sjukdomen kännetecknas av en konstig lukt som liknar ost. (Khan, Zahid, Khan & Ahmad, 2020).

Metylmalonsyrauri (MMA) orsakas av brist på enzymen metylmalonyl-CoA-mutas som tillsammans med B12-vitamin söndrar aminosyror. MMA kan orsakas av en brist av B12-vitamin eller av en mutation i generna som kodar för enzymen metylmalonyl-CoA-mutas funktion. Prognosen på MMA beror på vilken mutation orsakar bristfälliga enzymfunktionen. Utan en fungerande enzymfunktion stiger bland annat ammoniak värden i blodet. Olika syror utsöndras till urinen och låga värden av socker och neutrofiler förekommer. Behandlingen skall påbörjas så snabbt som möjligt för att undvika vidare skada till barnet. (Zhou, Cui, & Han, 2018).

Propionsyrauri (PA) är en sällsynt sjukdom som orsakas av brist på enzymet propionyl-CoA-karboxylas (PCC). Enzymet behövs för att katalysera bland annat isoleuci och valin, utan PCC bildas det i stället biprodukter och propionsyra som orsakar skada till kroppen. PA kan utredas med genetiska prover där man utreder förekomsten av PCCA eller PCCB mutationer i lymfocyterna. I andra provsvar kan man även se låga pH värden, anemi och höga ammoniak värden. (Shchelochkov, Carrillo & Venditti, 2012).

4 Provtagningen

B-VasSeu1 tas som hudsticksprov från hälen, bloddropparna samlas sedan på ett filterpapper där de får torka före transport till laboratoriet för analys. Tekniken för detta utvecklades av Robert Guthrie. Guthrie var intresserad av att utveckla en metod för att utreda för fenylketonuri (PUK) i barn vilket orsakade dem att utveckla intellektuella funktionsnedsättningar. PUK kunde behandlas genom kostbehandling så länge man upptäckte sjukdomen i tid. (Levy, 2021).

Guthrie använde sig av bakterie analys för att utreda förekomsten av fenylalanin och till en början använde sig av urin som provmaterial. Han flyttade sig sedan till blod vilket innehöll större mängder av fenylalanin efter födseln och skulle ge tillförlitligare resultat och förbättra behandlingsmöjligheterna. Hudsticks prover från hälen var lätt att ta och flytta över till filterpapper. Bakterie analysen kunde bevisa förekomsten av fenylalanin verifierbart. Screenings proven för fenylketonuri (PUK) var uppfunnen. Även om man idag använder sig av andra analys metoder för att utreda förekomsten av ämnen, har Robert Guthrie och Dr. Robert MacCready spelat en stor roll för att utveckla provtagningsmetoden och attityderna kring screenings proverna. (Levy, 7.3.2021).

4.1 Preanalytik

Vid ett provtagningsstillfälle är det alltid viktigt att beakta de olika preanalytiska faktorerna som kan påverka kvaliteten av provet. Det viktigaste före en provtagning är att försäkra sig om patientens identitet, genom att reda ut deras namn och personsignum. Vid hudsticksprov är det viktigt att värma provtagnings området för att förbättra blodomloppet. Detta minskar behovet till att klämma för hårt vilket förbättrar provets kvalitet genom att minska på hemolys och vävnadsvätska i provtagnings materialet. (Fimlab, u.å.).

B-VasSeu1 proven tas i förstahand som hudsticks prov från hälen inom 48h-120h efter födseln. Vid undantagsfall kan proven tas efter 36h om barnet blir utskriven från sjukhuset före 48h gått. Olika behandlingar barnet får kan också flytta på provtagnings tiden. IV-näringspreparat skall vid mån av möjlighet pausas för några timmar och vid fall där barnet

fått blodprodukter måste man vänta 24h före provtagning. Vid blodbyten eller vid ECMO-behandlingar skall man vänta 75h före provtagning. (TYKS laboratoriehandbok, u.å.).

För varje prov måste man även fylla i den korrekta förhandsinformationen, endera på remissen eller på själva provpappret. Viktigt är att veta korrekta födelsetiden, längden på graviditeten, vilken sorts näring barnet fått och eventuella behandlingar eller kliniska misstanken. Proverna skall tas korrekt och hanteras rätt efter provtagningen för att försäkra sig om deras kvalitet. Bloddropparna som samlats skall vara tillräckliga och komma genom provtagningskortet för att kunna analyseras. Provtagnings kort skall torka liggande och skyddas från direkt solljus, torkningsprocessen skall inte påskyndas mekaniskt. Samlingsområdet på kortet skall inte beröras vid något skede av hanteringen av kortet och eventuella kapillärer som används vid provtagningen skall vara utan tilläggsämnen. (TYKS laboratoriehandbok, u.å.).

Största felen sker vid de preanalytiska skeden enligt Guiñón, L. et.al (5.8.2022), därför är det viktigt att alltid kontrollera de olika variabler som kan påverka provresultaten för att försäkra sig om att patienten får de vård hen behöver.

4.2 Utföringen av provtagningen

Inför en provtagning skall man bekanta sig med laboratoriehandboken som laboratoriet använder sig av för att redogöra hur provtagnings processen ser ut. Genom att följa laboratoriets handböcker försäkras man sig om provets kvalitet. Före en provtagning ska man samla ihop redskap som behövs till provtagningen. På så sätt sparar man tid som kan i stället ägnas åt patienten och i detta fall patientens föräldrar som kan vara nervösa för provtagningen.

Till provtagningen behövs det utgående från Sasks instruktioner (Bild1):

- Provtagningskort, vilket skall fyllas med barnets information.
- Lansett, som skall väljas enligt barnets vikt (Bild 2&3). Nyfödda som är under 1 kg skall stickas med en lansett som går 0,65 mm djupt och har en sticknings bredd på 1,40 mm. Barn över 1 kg kan stickas med samma lansett eller med större lansetter baserat på deras vikt (Fimlab, u.å.).

- Rengörings lapp eller 80% alkohol.
- Tuffer lappar.
- Kapillärer utan tillsatsämnen.
- Plåster.

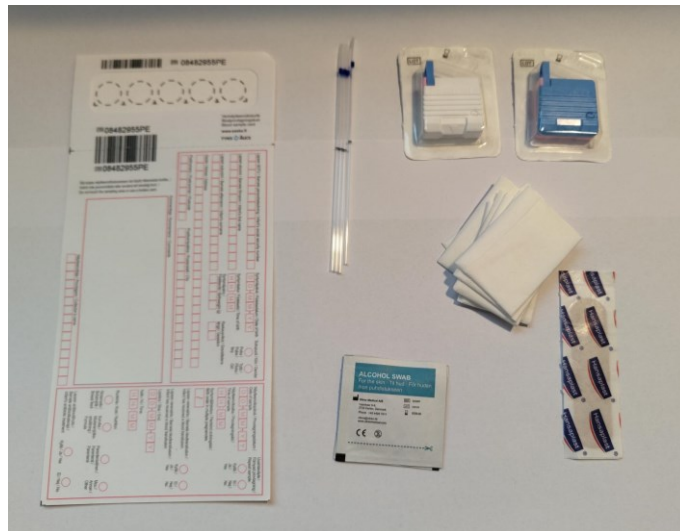


Bild 1: Exempel på redskap som behövs till provtagningen.



Bild 2 & 3: Exempel på två lansetter. Lansetten till vänster används för nyfödda med en födelse vikt på under 1 kg, medan lansetten till höger kan används för barn över 1 kg.

Provtagningens gång enligt instruktionerna från Saske:

- Patientens identitet bekräftas.
- Hälen värms med endera en värme påse eller med en hanske med varmt vatten i, för att förbättra blodcirkulationen.
- Efter att hälet värmts tillräckligt kan man fortsätta med provtagningen.

- En sida av hälen putsas med 80% alkohol och sticks sedan med en lansett som skall vara anpassad till barnets vikt.
- Man putsar hälen och sticker på sidan av hälen (Bild 4) medan man på samma gång trycker blod till utan av huden (Bild 5, 6 & 7), för att göra sticket tillräckligt bred och djup.

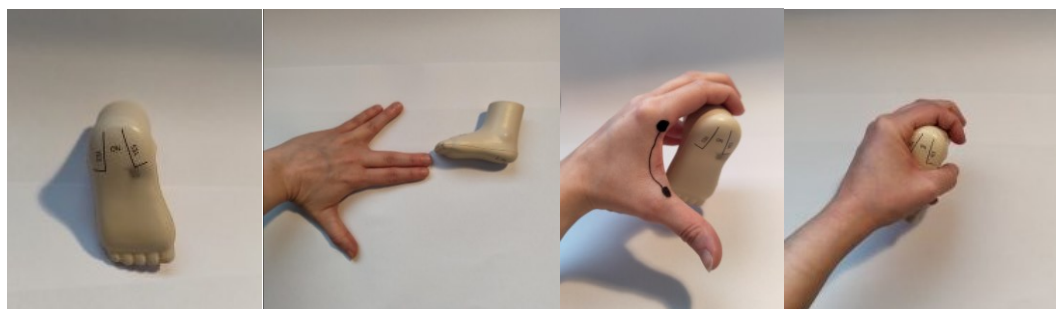


Bild 4 till 7: Beskriver stickområdet och greppet. Lillfingret och ringfingret ligger ovan på foten, långfingret och pekfingret ligger bakom hälen, tummen kommer att ligga under och på sidan av foten. Med de svarta punkterna i bild 6 representerar jag vilka delar av handen som kommer att klämma om foten för att trycka ut blod.

- Första droppen man får putsas bort och sedan kan man fortsätta på två olika sätt för att fylla provtagnings kortet:
 1. Kortet kan fyllas med bloddroppar som placeras från hälen direkt till samlingsområden på kortet, men då skall man undvika att röra kortet och man behöver få tillräckligt stora droppar för att fylla kortens cirklar. Detta sätt rekommenderas inte dock av Saske.
 2. Blodet kan även samlas upp i ett kapillär och överföras med den till provtagnings kortet (Bild 8 & 9). I detta fall är det viktigt att samla tillräckligt blod i kapillärt för att kunna överföra en bra mängd till provtagnings kortet (Bild 8). Det lönar sig att fylla kapillärerna ordentligt för att kunna överföra tillräckligt med blod till analysen. En liten mängd av blodet lämnar alltid fast

i kapillären när man överför blodet till pappret (Bild 10) och man får inte fylla på med blod efter blodet sugits fast i filterpappret.

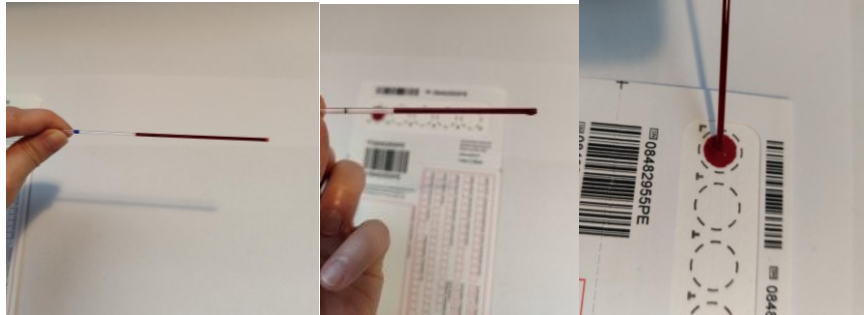


Bild 8-10: Exempel på kapillären. Kapilläret har en svart sträck vid 100 μl som är mängden i mittersta bilden, och sträcket ser vi vid bilden i mitten. Bild 11 visar hur man överför blod med kapillären till kortet.

- På provtagningskortet samlas det fem droppar blod (Bild 13). Sammanlagt räcker det med att man får tre hela bloddroppar som fyller nästa upp hela alla ringarna på provtagnings kortet. Droppar som är för små kommer inte att räcka för analys (Bild 13). Dropparna skall också komma genom filterpappret så de lönar att kolla detta efter provtagningen.
- Då provtagningen är färdig skall kortet markeras med patientens uppgifter och patienten kan plåstras om. Provtagnings korten skall låtas torkas helt före man skickar dem vidare till laboratoriet. Under hela processen är det viktigt att undvika röra filterpappret.



Bild 13: Kortet på vänster sida är fyllt ordentligt medan kortet på höger har inte tillräckligt stora bloddroppar i hela kortet.

5 Metoden

Examensarbetet är gjort som en kvalitativ litteraturöversikt på B-VasSeu1 proverna. Med detta syftar man till att materialet har sökts på ett systematiskt sätt och sammanfattats för att svara på syftet av arbetet, (Willman & Stoltz, 2017, 399). Litteratursökning innebär att man systematiskt utför sökningen av information för att göra sökningen upprepbar vilket höjer tillförlitligheten på sitt studie. (Tritonia, u.å.)

Jag började med att söka upp information i de olika laboratoriehandböckerna som fanns tillgängliga och verkade relevant. Jag använde mig av Google för att hitta de olika laboratorier handböckerna och för att söka fram specifika organisationer som tangerade ämnet. Sedan började jag begränsa mina sökningar till olika databaser som pubmed, duodecim och NCBI för att kunna använda mig av specifikare termer som tangerade de ämnen jag hanterade. I vissa fall använde jag mig av olika organisationers webbsidor för att få bredare information om sjukdomen.

Främst begränsade jag mig till artiklar skrivna inom de närmsta fem åren. Jag använde mig inte heller av artiklar som inte var skrivna på endera finska, svenska eller engelska. Söktermer som jag använde mig av till en början var neonatal screening, newborn screening/vastasyntyneiden seulonta/screening på nyfödda, sample/prover/näyteet, Robert Guthrie.

Information om sjukdomarna söktes fram främst via pubmed eller NCBI databaser, för att kunna använd mig av deras avancerade sökfunktion. Grund information om olika metaboliska sjukdomar söktes även från olika organisationers websidor för att få en basal uppfattning om sjukdomen och för att hitta snävare sökord. Jag begränsade sökningen till 5 år och använde mig av sökord som förkortningar till sjukdomen till exempel CHA och 17-hydroxyprogesterone, neonatal screening och newborn screening. Artiklarna valdes då på basen av hur mycket grund information som fanns om sjukdomen och om det förekom något om analyserade ämnen i sjukdomen. Jag använde mig även av texter och artiklar jag fick full återkomst till så jag kunde läsa genom hela artikeln. Information om analysmetoderna söktes upp på samma sätt främst från pubmed och NCBI. Jag försökte hitta artiklar från två olika databaser för varje ämne för att kunna jämföra informationen som fanns med varandra.

I vissa fall sökte jag upp organisationernas webbsidor för att hitta information om till exempel provtagningen. Information om proven och provtagningen togs från TYKS handbok på grund av proverna analyseras av Saske som är en del av TYKS. Därför tänkte jag mig att informationen som var samlad på Saskes sidor skulle vara det mest pålitliga eftersom de kommer direkt från laboratoriet själv. Utgående från information hittad på Saskes egna sidor följde jag även länkar till andra källor som berörde ämnet. Jag jämförde även mellan olika laboratoriehandböcker som Fimlab och Nordlab, för att se om det fann tilläggsinformation i dem om B-VasSeu1 och för att jämföra informationen som fanns om provtagningarna.

6 Etiska övervägande

Vetenskaplig forskning skall drivas med god vetenskaplig praxis för att upprätthålla en god kvalitet och trovärdighet på forskningen. Med god vetenskaplig praxis menar man att

forskningen har skett på ett sätt där man kan övertyga sig om att forskaren har följt riktlinjer och lagstiftningen som finns för forskning. Man ansvarar om att information samlings sker enligt etiska riktlinjer och enligt god vetenskaplig praxis, detta kan innebära att man skaffar sig olika tillstånd så som forskningstillstånd och man gör olika etiska bedömningar vid tillfällen där det krävs. Man är även tvungen av att följa lagstiftning som till exempel tangerar informations samling och hantering av personuppgifter. (Forskningsetiska delegationen (TENK), u.å.).

Detta examensarbete har inte hanterat personuppgifter, fått finansiellt stöd eller krävt forskningstillstånd. Arbetet har dock använt sig av andras vetenskapliga artiklar. Artiklarna som används måste hänvisas till korrekt för att respektera andra forskares arbete och tid som gjorts för att skriva artiklarna. Materialet till examensarbetet är vald med omsorg.

Vid litteratursökningen har jag strävat efter att söka tillförlitlig information som tangerar ämnet jag skriver om. Vid de olika ämnen har jag strävat att hitta mera än en källa för att försäkra mig om källans tillförlitlighet och för att se mera än en synpunkt om ämnet. Hanteringen och citering av andras texter har skett enligt Novias källhänvisnings instruktionerna jag fått, och detta har jag gjort mitt bästa för att följa. Jag har visat respekt till andras arbete genom att referera andras arbete och inte genom plagiering. Allt detta har gjorts för att försäkra sig om att examensarbete och informationen i den är gjord enligt god vetenskaplig praxis och kan antas vara trovärdig.

7 Kritisk granskning och diskussion

I examensarbetet har jag sammanfattat en hel del information gällande B-VasSeu1. Idén till examensarbetet fick jag då jag för första gången skulle gå på födselavdelningen under praktiken och fick veta att vi skulle ta en hel del B-VasSeu1 prover som jag hade aldrig hört om. De var svårt att hitta information som var på ett och samma ställe som skulle kunna vara lätt tillgänglig och jag tänkte det skulle vara intressant att sammanfatta informationen på samma ställe.

Frågeställningarna som skulle svaras på var:

- Vad B-VasSeu1 är och vad undersöker man med den?

- Vilka värden ser man på i analysen?
- Vilka är de preanalytiska faktorerna som behöver beaktas vid provtagningen och hur går provtagningen till?

Det var väldigt lätt att hitta information om själva provtagningen och de preanalytiska faktorerna i laboratoriehandböcker och från personlig erfarenhet är det lätt att skriva om något som man redan kan. Hälprovtagning har varit en vanlig metod som funnits länge så det finns mycket information om detta. I arbetet valde jag dock att följa anvisningarna som finns på Saske sidor för att hålla mig till deras standarder.

Litteratursökningen skulle behöva vara mera genom tänkt. I vissa fall förekom det att de fanns många artiklar man skulle kunnat välja av även med de begränsningar man satt på sökningen. I några artiklar valde jag att använda något som var äldre än 5 år för att de inte fanns något som tangerade de ämne jag sökte. I arbetet skulle de ha lönat sig att söka information från flera databaser som man hade tillgång till.

Själva undersökta sjukdomarna skrapar bara på ytan av vad man skulle kunnat skriva om. Sammanlagt finns det över tiotals olika ämnen som man undersöker, så det finns mycket man skulle kunnat fördjupa sig i. Men jag valde att begränsa mig till att utreda för sjukdomens funktion och ämnen som undersöktes. Det skulle ha lönat sig att välja snävare och tydligare frågeställningar för att kunna utforska ämnen mera utförligt.

Syftet och frågeställningarna blev väldigt breda det blev svårt att veta vad allt man skulle ha med i själva texten. Det finns mycket material om olika ämnesomsättnings störningar som man undersöker utom Finland men jag valde att hålla mig till de som undersöks av Saske i åbo för att ha några gränser på arbetet. Med snävare frågeställningar skulle det varit lättare att fokusera på en viss sjukdom eller sjukdomsgrupp vilket skulle gjort arbetet mera sammanhängande.

Om man skulle göra arbetet om eller fortsätta på den skull jag välja en ämnesomsättnings störning som jag skulle fokusera på. Det skulle vara lättare att gå djupare i en av de sjukdomarna och de skulle göra ett mera sammanhängande arbete.

Det skulle gå att gå vidare in på hur analysen ser ut på de specifika ämnen och hur de påverkas av till exempel av olika preanalytiska faktorer. Man skulle kunna även undersöka hur undersökningarna ser ut i andra länder och vad undersöker där men inte i Finland. Det finns många intressanta ämnen man skulle kunna fördjupa sig på utgående från ämnet jag valt att skriva om.

8 Litteraturförteckning

Balfourt, B. M., Buijs, M. J. N., Ten Asbroek, A. L. M. A., Bergen, A. A. B., Boon, C. J. F., Ferreira, E. A., Houtkooper, R. H., Wagenmakers, M. A. E. M., Wanders, R. J. A., Waterham, H. R., Timmer, C., van Karnebeek, C. D., & Brands, M. M. (2021). A review of treatment modalities in gyrate atrophy of the choroid and retina (GACR). I: *Molecular genetics and metabolism*, 134(1-2), Hämtad 12.4.2024 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.07.010>

Boelen, A., Zwaveling-Soonawala, N., Heijboer, A. C., & van Trotsenburg, A. S. P. (2023). Neonatal screening for primary and central congenital hypothyroidism: is it time to go Dutch?. I: *European thyroid journal*, 12(4), e230041. Hämtad 22.4.2024 <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0041>

Brydolf, J. (red.). (2020). Så fungerar hormonsystemet. I: Vårdguiden. Hämtad 12.3.2024. <https://www.1177.se/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/hormonsystemet/>

Castro, S. M., Wiest, P., Spritzer, P. M., & Kopacek, C. (2023). The impact of neonatal 17-hydroxyprogesterone cutoff determination in a public newborn screening program for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: 3 years' experience. I: *Endocrine connections*, 12(12), e230162. Hämtad 12.2.2024 <https://doi.org/10.1530/EC-23-0162>

Chen, A., Pan, Y., & Chen, J. (2023). Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. *Frontiers in genetics*, 13, 1051153. Hämtad 12.4.2024 <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1051153>

Chen, H. F., Rose, A. M., Waisbren, S., Ahmad, A., & Prosser, L. A. (2021). Newborn Screening and Treatment of Phenylketonuria: Projected Health Outcomes and Cost-Effectiveness. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(5), 381. Hämtad 23.3.2024 <https://doi.org/10.3390/children8050381>

Currier, R., & Puck, J. M. (2021). SCID newborn screening: What we've learned. I: *The Journal of allergy and clinical immunology*. Hämtad 25.5.23 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>

Duodecim Terveyskirjasto (u.å.). Homokystinuria kystationiini beeta-syntaasipuutteen vuoksi (Orphanet). Hämtad 12.4.2024 <https://www.terveyskirjasto.fi/orp01752>

- Eunic Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (2024). Phenylketonuria (PUK). Hämtad 15.2.2024 <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pku>
- Fimlab (19.9.2022). B-VasSeuTREC. Hämtad 13.3.2024 <https://fimlab.fi/tutkimus/13695>
- Fimlab. (u.å.) Verinäytteiden otto laboratoriotutkimuksia varten. Hämtad 21.4.2023. <https://fimlab.fi/yleisohje/verinaytteiden-otto-laboratoriotutkimuksia-varten>
- Forskningsetiska delegationen (TENK). (u.å.) God vetenskaplig praxis (GVP). Hämtad 21.4.2024. <https://tenk.fi/sv/forskningsfusk/god-vetenskaplig-praxis-gvp>
- Friedmann, I. (red.). (2020) Vad är adrenogenital syndrom?. I: Vårdguiden. Hämtad 12.4.2024 från <https://www.1177.se/fragor--svar/nationellt/barn--gravid/vad-ar-adrenogenitalt-syndrom/>
- Guiñón, L., Soler, A., López, R. M., Pajares, S., de Aledo, J. M. G., Argudo-Ramírez, A., Marín, J. L., García-Villoria, J., Sahuquillo, Á., & Alvarez, L. (2022). Inter-rater reliability assessment for the new-born screening quality assurance. *Biochimica medica*, 32(3), 030901. Hämtad 22.3.23 <https://doi.org/10.11613/BM.2022.030901>
- Hassan, S. A., Gupta, V. (2022). Maple syrup urine disease. I: National Library of Medicine. Hämtad 23.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/>
- Heather, N.L., Nordenstrom, A. Newborn Screening for CAH—Challenges and Opportunities. I: *International Journal of Neonatal Screening*. 2021; 7(1):11. Hämtad 12.2.2024 <https://doi.org/10.3390/ijns7010011>
- Healy, L., O'Shea, M., McNulty, J., King, G., Twomey, E., Treacy, E., Crushell, E., Hughes, J., Knerr, I., & Monavari, A. A. (2022). Glutaric aciduria type 1: Diagnosis, clinical features and long-term outcome in a large cohort of 34 Irish patients. I: *JIMD reports*, Hämtad 23.4.2024 <https://doi.org/10.1002/jmd2.12302>
- Heinonen, O., Näntö-Salonen, K., Salo, M., Oja, S., Kuusela, A-L., Voipio-Pulkki, L-M., Penttinen, M., Pulkki, K. (1997). Kriittisesti sairas vastasyntynyt ja makealta tuoksuva tajuton nuorukainen. Hämtad 12.3.2024 <https://www.duodecimlehti.fi/duo70336>

- Hälsobyn.fi (13.2.2023). Allmän information om sällsynta ämnesomsättningssjukdomar. Hämtad 22.3.2023. <https://www.terveyskyla.fi/genetiikkajaharvinaiset/sv/sjukdomsgrupper/s%C3%A4llsynta-%C3%A4mnesoms%C3%A4ttningsjukdomar/allm%C3%A4n-information-om-s%C3%A4llsynta-%C3%A4mnesoms%C3%A4ttningsjukdomar>
- Ibrahim SA, Temtem T. (10.7.2023). Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. I: StatPearls. Hämtad 20.4.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560837/>
- Jalanko, H., (3.3.2021). Perinnölliset aineenvaihduntasairaudet lapsilla. I: Duodecim Terveyskirjasto. Hämtad 5.3.2024 <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00963>
- Khan, A., Zahid, B., Khan, S., & Ahmad, S. A. (2020). Isovaleric Acidemia: A Rare Case of an Inborn Error of Metabolism. *Cureus*, 12(2), e7150. Hämtad 23.4.2024 <https://doi.org/10.7759/cureus.7150>
- LaFranchi S. H. (2021). Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Frontiers in endocrinology*, 12, 666207. Hämtad 23.3.2024 <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.666207>
- Lapatto, R., Niinikoski, H., Näntö-Salonen, K., Mononen, I. (2018) Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulonta. *Duodecim* 2018;134:263-9. Hämtad 21.3.2023 <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo14149.pdf>
- Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, Huang AC, Hwu WL (23.12.2009). Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. I: ScienceDirect. Hämtad 13.3.2024 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109671920900554X?via%3Dihub>
- Leslie ND, Saenz-Ayala S. (13.6.2023). Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. I: GeneReviews. Hämtad 20.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
- Levy, H. (7.3.2021) Robert Guthrie and the trials and tribulations of newborn screening. I: National Library of Medicine. Hämtad 3.3.2024 <https://doi.org/10.3390/ijns7010005>

Levy H. L. (2021). Early Development of Newborn Screening for HCU and Current Challenges. *International journal of neonatal screening*, 7(4), 67. Hämtad 12.3.2024 <https://doi.org/10.3390/ijns7040067>

Li, Q., Yang, C., Feng, L., Zhao, Y., Su, Y., Liu, H., Men, H., Huang, Y., Körner, H., & Wang, X. (2021). Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. I: *Frontiers in nutrition*, 8, 704984. Hämtad 12.3.2024 <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.704984>

Morales Corado JA, Lee CU, Enns GM. (21.7.2022). Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. I: GeneReviews. Hämtad 23.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582032/>

Morales A, Sticco KL. (8.8.2023). Arginase Deficiency. In: StatPearls. Hämtad 13.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482365/>

Nagamani SCS, Erez A, Lee B. (u.å.). Argininosuccinate Lyase Deficiency. I: GeneReviews® Hämtad 5.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/>

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, (u.å.). Severe Combined Immunodeficiency (SCID). Hämtad 16.3.2024 <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immunodeficiency-scid>

Nordlabs laboratoriehandbok (14.10.2022). Vastsyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulonta, verestä. Hämtad 22.3.23. https://tutkimusohjekirja.nordlab.fi/ohjekirja/nayta.tmp? sivu_id=146&setid=11759

Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. (1.9.2022). Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. I: GeneReviews. Hämtad 20.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583531/>

Priestley, J. R. C., Alharbi, H., Callahan, K. P., Guzman, H., Payan-Walters, I., Smith, L., Ficicioglu, C., Ganetzky, R. D., & Ahrens-Nicklas, R. C. (2020). The Importance of Succinylacetone: Tyrosinemia Type I Presenting with Hyperinsulinism and Multiorgan Failure Following Normal Newborn Screening. *International journal of neonatal screening*, 6(2), 39. Hämtad 13.3.2024 <https://doi.org/10.3390/ijns6020039>

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, (8.3.2022) Medfödda metabola sjukdomar. Hämtad 22.3.2023. <https://www.sahlgrenska.se/omraden/omrade-4/klinisk-kemi/medfodda-metabola-sjukdomar/>

Secord, E., Hartog, N. (27.6.2022) Review of treatment for adenosine deaminase deficiency (ADA) Severe combined immunodeficiency. I: Dovepress. Hämtat 13.3.2024 från <https://www.dovepress.com/review-of-treatment-for-adenosine-deaminase-deficiency-ada-severe-comb-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>

Sipilä, I., Valle, D., Brody, L. (1994). Hyperornitinemia ja silmänpohjan pyörörappeuma: suomalaisen taudin taustalla ornitiiniaminotransferaasin geenivirhe. I: Duodecim. Hämtad 12.3.2024 <https://www.duodecimlehti.fi/duo40145>

Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. (17.5.2012). Propionic Acidemia. I: GeneReviews. Hämtad 12.3.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>

Solunetti. (u.å.) Essentiella aminosyror. Hämtad 23.4.2024 https://www.solunetti.fi/se/solubiologia/proteiinien_aminohapot/2/

Stinton, C., Geppert, J., Freeman, K., Clarke, A., Johnson, S., Fraser, H., Sutcliffe, P., & Taylor-Phillips, S. (2017). Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. I: *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 48. Hämtad 13.3.2024 <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0599-z>

Stone, W. L., Basit, H., & Jaishankar, G. B. (2023). Urea Cycle Disorders. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Hämtad 13.4.2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363/>

Tritonia. (u.å). Guide för informationssökning. Hämtat 12.3.2024 <https://uva.libguides.com/informationssokning>

Turun yliopistollinen keskussairaala TYKS (7.3.2023). B-Vastasyntyneiden ainevaihduantasairauksien seulonta. Hämtad 22.3.2023. <https://webohjearja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=13231>

Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS). (u.å.). Saske- Näytteenotto-ohjeet. Hämtad 12.3.2024. <https://www.tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/saske/saske-tietoa-ammattilaisille/saske-naytteenotto-ohjeet>

Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS). (u,å). Saske-taustatietoa. Hämtad 18.4.2024 <https://www.tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/saske/saske-taustatietoa>

TYKS. (u.å). Seulottavat sairaudet. Hämtad 13.5.2023 <https://www.tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/saske/seulottavat-sairaudet>

TYKS laboratoriehandbok. (2023). B-VasOHPK. Hämtad 12.2.2024 <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=6357>

TYKS laboratoriehandbok (u.å.). B-VasSeu2. Hämtad 5.6.2023 <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=13635>

TYKS laboratoriehandbok (u.å.). B-VasSeuK. Hämtad 5.6.2023. <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=13873>

Tyks Lasten ja nuorten klinikka / Saske / HN (1.2021). Toimintaohje positiivisen cah-seulontatuloksen jälkeen. Hämtad 12.3.2024 <https://www.tyks.fi/sites/default/files/2022-06/Toimintaohje%20positiivisen%20cah-seulontatuloksen%20j%C3%A4lkeen.pdf>

Vaidyanathan, K., Narayanan, M. P., & Vasudevan, D. M. (2011). Organic acidurias: an updated review. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 26(4), 319–325. Hämtad 20.4.2024 <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0134-2>

Willman, A. & Stoltz, P., 2017. Metasyntes. i: M. Henricson, red. Vetenskaplig teori och metod. Lund: Studentlitteratur, s. 399.

Zhou, D., Cheng, Y., Yin, X., Miao, H., Hu, Z., Yang, J., Zhang, Y., Wu, B., & Huang, X. (2022). Newborn Screening for Mitochondrial Carnitine-Acylcarnitine Cycle Disorders in Zhejiang Province, China. I: *Frontiers in genetics*, 13, 823687. Hämtad 23.3.2024 <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.823687>

Zhou, X., Cui, Y., & Han, J. (2018). Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. I: *Intractable & rare diseases research*. Hämtad 23.4.2024 <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01026>

Öztürk, Z., Hirfanoğlu, T., İnci, A., Okur, İ., Koç, E., Tümer, L., Arhan, E., Aydın, K., & Serdaroğlu, A. (2018). Citrullinemia with an Atypical Presentation: Paroxysmal Hypoventilation Attacks. I: *Journal of pediatric neurosciences*. Hämtad 23.4.2024 https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_144_17