

**Evlilik Öncesi ve Yenidoğan Taramaları  
Mevcut Durum ve Genişletme Modelleri**



**2018**

Bu yayın tüm içeriđi ile  
<http://www.tuseb.gov.tr/tacese>  
adresinde yer almaktadır.

Kaynak gösterilmek kaydıyla yayın ve referans olarak kullanılması  
Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü' nün iznini gerektirmez.

## Evlilik Öncesi Ve Yenidoğan Taramaları Mevcut Durum Ve Genişletme Modelleri



**Prof. Dr. Esmâ Sarıkaya**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

T.C

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı  
Türkiye Anne Çocuk Ergen Sağlığı Enstitüsü

1

### TARAMA PROGRAMLARI

- Kaç hastalık tarayalım?
- Hangi hastalıkları tarayalım?
- Ne zaman tarayalım?

#### Önleyici

- Evlilik öncesi
- Gebelik öncesi
- Gebelik

#### Erken teşhis ve tedaviye imkan sağlayıcı

- Yenidoğan

**ETİK**

**Congenital Toxoplasmosis CMV Rubella**

2

## TARAMANIN DÜNYA VE TÜRKİYE'DEKİ GELİŞİMİ



Gebelikte enfeksiyon hastalıkları



Yeni doğan işitme



Anormal fetal ultrason ve T21, T18, T13



Yeni doğan spot kan



Orak hücreli anemi ve talasemi



Yeni doğan ve bebek fiziksel inceleme

**Hedef: Talasemi ve SMA eradikasyonu**  
Evlilik öncesi tarama genetik danışmanlık PGD IVF imkanları

3

### Yenidoğan taramaları 20. Yüzyılın 10 Büyük Halk Sağlığı Başarılarından

#### YARINLARIMIZ İÇİN

- Beslenme
- Yenidoğan taramaları
- Yenidoğana temel yaklaşımın sağlanması
- Yenidoğan yoğun bakım hizmetleri
- Çocukluk çağı enfeksiyonlarını önleme
- Bebek ölümlerini izleme
- Evlilik öncesi danışmanlık ve taramalar

4

## Yenidoğan Taramaları

- Yeni doğan taramaları, yeni doğarlarda gelişimsel bozukluğa veya fiziksel sakatlığa neden olan konjenital bozuklukların tespit edilmesi için dizayn edilen zorunlu halk sağlığı programlarıdır
- Yeni doğan taramalarında amaç; tanılanmaması durumunda zihinsel gerilik, yetersiz gelişme ve ölüme sonuçlanan yenidoğan tarama hastalıklarının erken tespit ve erken tedavisidir.
- Bazı konjenital, metabolik, endokrin, hematolojik ve diğer genetik durumların yeni doğanda erken tespit edilerek morbidite, mortalite ve sakatlıkta önemli azalmalar sağlayarak zamanında müdahaleleri kolaylaştırır.

5



Dr. Ivar Asbjørn  
Følling 1934  
2009 yılında ödül  
verilmiş



Dr. Robert Guthrie  
1963

Norwegian physician and biochemist from Kristiania University in Oslo Norway Dr. Ivar Asbjørn Følling (1888. – 1973.) Discovered Phenylketonuria (PKU) disorder and as a “father” of the first PKU test.

He is also unofficially considered as the most important medical scientist not to receive the Nobel Prize



6

Year	Milestone	Reference
1963	PKU Screening (bacterial growth inhibition)	(Guthrie & Susi, 1963)
1968	WHO Screening Criteria	(Wilson & Junger, 1968)
1973	Addition of Congenital Hypothyroidism Screening	(Dussault & Laberge, 1973)
1975	Tyrosinemia Screening in specific population (Québec)	(Laberge et al., 1975)
1990	Proposal to use MS/MS for newborn screening	(Millington et al., 1990)
1993	Proof of concept for NBS by MS/MS	(Chace et al., 1993)
1995	Electrospray Ionization applied to NBS	(Rashed et al., 1995)
2006	ACMG proposed panel for NBS by MS/MS	(ACMG Newborn Screening Expert Group, 2006)
2008	Revised newborn screening criteria	(Andermann et al., 2008)

Table 1. Some of the major milestones for newborn screening.

In 1975, The National Academy of Sciences (USA) established criteria for population-based screening systems in 1990s enabled the extraction of DNA from dried blood spots on filter paper. Subsequently, DNA testing was introduced into NBS, allowing the dual use of the dried blood spot specimen matrices for both biochemical and molecular tests

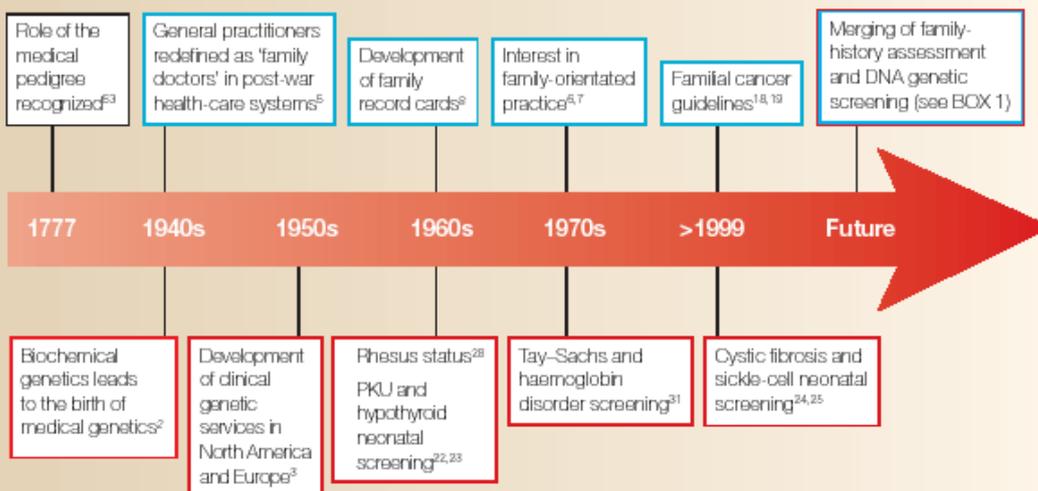
Second-tier molecular tests are performed for conditions such as hemoglobinopathies, galactosemia, cystic fibrosis, and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.

In 2008, the Wisconsin NBS program began screening for severe combined immunodeficiency (SCID), marking the first time a program used molecular technology as the primary screen

In 2010, Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (SACHDNC) recommended to the Secretary of Health and Human Services' (HHS Secretary's) that severe combined immunodeficiency and critical congenital heart disease be added to the RUSP. Both conditions were approved, bringing the RUSP to 31 conditions.

7

### Timeline | The incorporation of clinical genetics into primary care



Family history in general practice (blue); population genetic screening and medical genetics (red). PKU, phenylketonuria.

- Tarih boyunca yenidoğan taramaları, santral sinir sistemini etkileyen durumların tesbitine odaklandı.
- Fakat daha sonra teknolojinin de ilerlemesi, hastalıkların daha iyi tanımlanması, moleküler tanı metodları ve yeni tedavi modalitelerini gelişimi ile yenidoğan tarama programlarının oldukça fazla sayıdaki hastalık için genişletilmesi gündeme geldi.

9

Toplum taramalarının seçiminde  
DSÖ'nün de kabul ettiği  
1968 Wilson ve Junger kriterleri.

- Hastalık ve seyri hakkında yeterli bilgi olması
- Preseptomatik müdahalelerin hastalık doğal seyrini değiştirici etkisi
- Basit maliyet etkin ve yüksek performanslı testler
- Tarama testi pozitif çıkan hastaların takiplerinin yapılabilme olanaklarının varlığı
- Programın kabul edilebilir olması

10

Ulusal Bilimler Akademisi  
Nüfusa dayalı tarama sistemleri için kriterler (1975)

- Önemli kamu yararı ve kabulü için kanıtlar
- Seçilen hastalıkların taraması için fizibilite
- Memnun edici laboratuvar metodları
- Uygun laboratuvar tesisleri ve kalite kontrolleri
- Danışma, tedavi ve takip için kaynaklar
- Kabul edilebilir maliyetler
- Etkili eğitim
- Program kalitesinin geliştirilmesi

11

**Bulletin of the World Health Organization**  
**Revisiting Wilson and Jungner in the**  
**genomic age: a review of screening criteria**  
**over the past 40 years**

2008

Anne Andermann <sup>a</sup>, Ingeborg Blancquaert <sup>b</sup>, Sylvie  
Beauchamp <sup>b</sup>, Véronique Déry <sup>c</sup>

**Box 1. Wilson and Jungner classic screening criteria<sup>1</sup>**

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.

**Box 2. Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years**

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- The overall benefits of screening should outweigh the harm.

12

## UK National Screening Committee (NSC) 2011

further expanded the 10 Wilson and Junger screening principles into 19 more specific criteria and 87 items of information under 35 general headings

These attempts at better defining screening criteria and their evaluation may help public health authorities to better determine which disorders should be implemented into universal public health NBS programs as innovations and new knowledge is reported.

Also, **cost-effectiveness studies**, when available, will inform decision makers about screening options and the impact of various parameters within specific health jurisdictions and population contexts (Venditti et al., 2003, Pandor et al., 2004). the UK health authorities approved MS/MS in principle, apart from PKU and MCADD, no further expansion is envisioned before more data are produced on evidence of benefits of NBS for other disorders (Pandor et al., 2004).

## Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization.

1. information of parents including informed consent;
2. which conditions are screened for, ranging from 1 to around 30 conditions;
3. sampling time post partum;
4. screening methodology including cut-offs values even between screening laboratories within countries.;
5. storage of residual specimens, varying from 3 months to 1000 years.

In addition, confirmatory diagnostics and follow-up also show large discrepancies (Burgard et al.

<http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64> 2011)

## Yenidoğan tarama programı kararlarında kimler etkin olmalı?

- Hastalar ve hasta organizasyonları
- Laboratuvar bilim insanları
- Uzmanlık dernekleri ve sağlık çalışanları
- Etik hukuksal ve ekonomik uzmanlar
- Hükümet ve hükümet dışı organizasyonlar

Cornel 2013 EJHG

15

## Technological advances in NBS From Guthrie to Whole Genome Sequencing

- Guthrie bacterial inhibition assay for PKU,
- radioimmunoassay,
- colorimetric and fluorometric immunoassays,
- isoelectric focusing,
- high-performance liquid chromatography,
- **MS/MS 1990**
- **molecular testing (DNA tests). 1990**
- **Microfluidic techniques** have been developed to simultaneously perform many of the analytical procedures used in NBS laboratories, including current immunoassays, enzyme assays, and molecular methods
- lab-on-a-chip platforms
- DNA sequencing technologies

As advancing technologies allow for the detection of biomarkers for more conditions and public advocacy increases, there will be continued pressure for state NBS programs to expand their screening panels.

Sequencing Human Genome with Pocket-Sized "Nanopore" Device

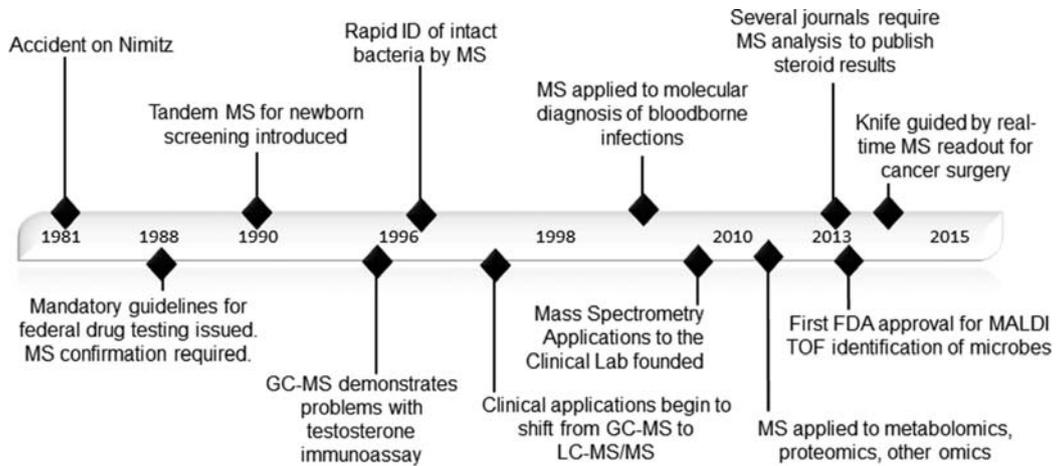


16

## The Sema4 Natalis genetic test,

- \$649
- sadece yanak sürüntüsünden DNA dizileme yöntemi ile 193 çocukluk çağında başlayan hastalık ve 38 adet ilaca cevap derecesini gösteren test üretildi

17



## Tandem mass spectrometry

### MS/MS has profoundly changed the paradigm of newborn screening

- The development of electrospray tandem mass spectrometry (MS-MS) has greatly increased the number of diseases that can be detected by newborn blood-spot screening. Different countries are introducing the technology at different rates and for different disease panels. Current policies in the United Kingdom, Germany and the United States are taken as examples. In the United Kingdom, many laboratories are using MS-MS for routine screening for phenylketonuria but, except for those participating in a two-year pilot study of screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, are forbidden use MS-MS to screen for other disorders. In Germany there has been considerable experience of MS-MS screening for a wide range of diseases, but recently the Federal Ministry for Health and Social Security prescribed a much more restricted disease panel, with the instruction that any other diagnostic results are to be suppressed and not reported. By contrast, a recent report from the American College of Medical Genetics, still being debated, recommends screening procedures that will detect an extremely broad range of disorders, including some that are very rare or of unproven clinical significance. The lack of even broad concordance at the level of national policy is extremely disturbing.

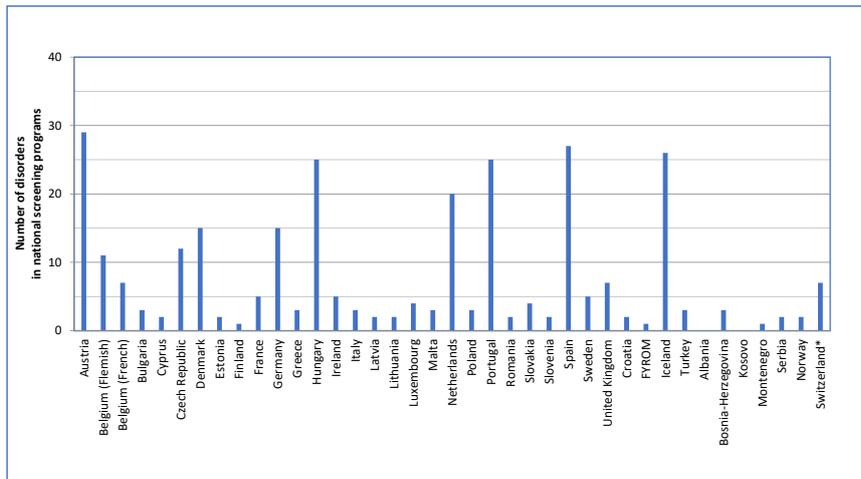
## limitations of MS/MS

- some important diseases of the newborn such as tyrosinemia type I have higher false positive rates by MS/MS than by more conventional methods (Chace et al., 2003).
- Another limitation of MS/MS is raised by the diagnostic dilemma when one or several markers are the same for more than one disease. For instance C5OH is a marker of severe disease such as holocarboxylase synthase deficiency as well as a marker for a generally benign condition, namely 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase deficiency (Dantas et al., 2005; Koeberl et al., 2003).
- Performance characteristics of the NBS procedures will depend upon chosen tests cut-offs. If the threshold level for a disorder is too high, a proportion of newborns with a disorder will be missed, while a threshold that is too low will generate many additional positive screens in infants without the disease.

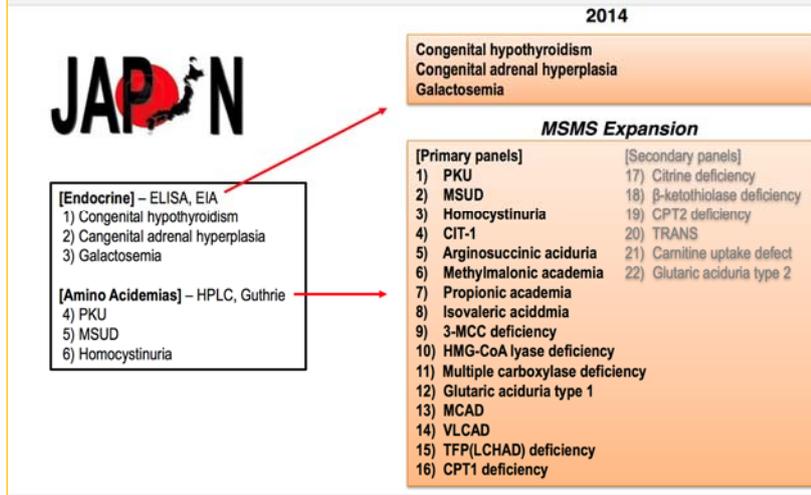
Country/ Province/ State	Total number of diseases screened for	Number of diseases screened by MS/MS	Overall prevalence of infants with inherited metabolic disorders identified by MS/MS	Reference
Canada (Québec)	4	1	nd	(Laflamme et al., 2005)
Canada (Ontario)	25	20	nd	(Children's Hospital of Eastern Ontario, 2011)
Canada (Saskatchewan)	32	nd	nd	(Lehotay et al., 2011)
USA (NewYork)	47	37	nd	(Wadsworth Center, 2011)
USA (Minnesota)	30	29	1:1816	(Rinaldo et al., 2006)
USA (California)	50	44	nd	(California Department of Public Health, 2011)
UK (recomm.)	5	nd	nd	(UK National Screening Committee, 2011)
Australia (Victoria)	25	23	nd	(Victorian Government Department of Health, 2011)
Spain	nd	10	nd	(Bodamer et al., 2007)
Switzerland	2	0	nd	(Bodamer et al., 2007)
Austria	nd	25	1:2855	(Kasper et al., 2010)
Taiwan	nd	21	1:6219	(Niu et al., 2010)

Table 3. Comparison of some existing NBS programs worldwide (nd=no data).

## 2005-2010 yılları arasında 21 ülke yenidoğan tarama programını genişletti



## Expansion to primary panels of 19 disorders



23

## ABD Genişletilmiş yenidoğan taraması ve lab metodları

Disorder	Method of Testing
<b>Endocrine Disorders</b>	
1. Congenital Adrenal Hyperplasia	Fluorometric
2. Congenital Hypothyroidism	Fluorometric
<b>Hemoglobin Disorders</b>	
3. Sickle Cell Disease S/S	HPLC
4. Sickle Cell Disease S/C	HPLC
5. Thalassemia Major	HPLC
<b>Metabolic Disorders</b>	
6. Biotinidase Deficiency	Colorimetric
7. Galactosemia	Beutler & Hills
<b>Amino Acid Disorders</b>	
8. Argininosuccinate Lyase Deficiency (ASA)	TMS
9. Citrullinemia	TMS
A. Classic Citrullinemia	TMS
B. Citrullinemia Type II	TMS
10. Homocystinuria	TMS
12. Hyperphenylalanemia, including Phenylketonuria	TMS
13. Tyrosinemia	TMS
A. Tyrosinemia, Type 1	TMS
B. Tyrosinemia, Type 2	TMS
<b>Organic Acid Disorders</b>	
14. Beta-Ketothiolase Deficiency	TMS
15. Glutaric Aciduria, Type I (Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency)	TMS
16. Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (Isovaleric Acidemia)	TMS
17. Maple Syrup Urine Disease	TMS
18. Methylmalonic Acidemia (MMA; 8 types)	TMS
19. A. Methylmalonic Aciduria, Vitamin B-12 Responsive	TMS
20. B. Methylmalonic Aciduria, Vitamin B-12 Nonresponsive	TMS
C. Vitamin B12 Metabolic Defect with Methylmalonicacidemia and Homocystinuria	TMS
Propionic Acidemia (PA)	TMS
21. 3-methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency	TMS
A. 3-methylglutaconyl-CoA Aciduria Type I	TMS
B. 3-methylglutaconyl-CoA Aciduria Type II	TMS
C. 3-methylglutaconyl-CoA Aciduria Type III	TMS
D. 3-methylglutaconyl-CoA aciduria Type IV	TMS
22. Multiple Carboxylase Deficiency	TMS

<b>Fatty Acid Oxidation Disorders</b>	
23. Carnitine uUptake/Transporter Defects	TMS
A. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency	TMS
B. Carnitine Transporter Defect	TMS
C. Carnitine Palmitoyl Transferase I Deficiency (CPT I)	TMS
D. Carnitine Palmitoyl Transferase II Deficiency (CPT II)	TMS
24. Glutaric Aciduria, Type II (Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADII))	TMS
25. Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD)	TMS
26. Long Chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD)	TMS
27. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD)	TMS
28. Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCADD)	TMS
29. Cystic Fibrosis	IRT
<b>*TMS = Tandem Mass Spectrophotometer</b>	
<b>*HPLC = High Pressure Liquid Chromatography</b>	
<b>*IRT = Immunotrypsinogen Testing</b>	

24

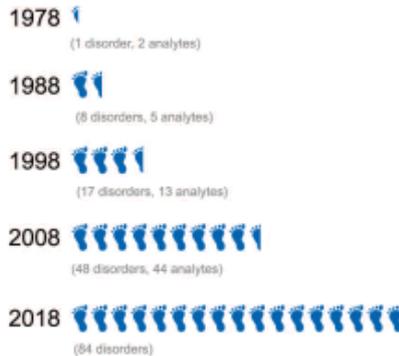
**ABD de 34 hastalık ana panelde 26 hastalık sekonder olarak toplam 60 hastalık 700 adet laboratuvarıda taramaktadır**

**Figure 1**  
Sample listing of disorders added to NSQAP

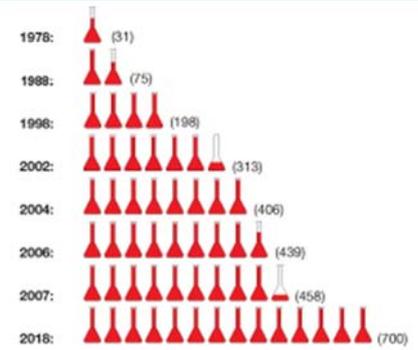
- 1978 Congenital Hypothyroidism
  - 1980 Phenylketonuria
  - 1988 Galactosemia & HIV Seroprevalence
  - 1990 Congenital Adrenal Hyperplasia
  - 1991 Sickle Cell Disorders
  - 1992 Maple Syrup Urine Disease
  - 1995 Homocystinuria
  - 1997 Biotinidase
  - 2000 Fatty Acid Oxidation & Organic Acid Disorders
  - 2002 Cystic Fibrosis/IRT & Diabetes (type 1)
  - 2005 Toxoplasmosis
  - 2006 2nd Tier Congenital Adrenal Hyperplasia
  - 2007 Cystic Fibrosis DNA Mutation Panel
  - 2008 Succinylacetone (Tyrosinemia type 1)
- Future Years: Lysosomal Storage Disorders, Severe Combined Immune Deficiency, Wilson's Disease, Cytomegalovirus, and others.

**USA Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP)**

**Figure 2**  
Growth of NSQAP: Disorders (and analytes) in NSQAP



**Figure 3**  
Number of active labs in NSQAP (by year)



25

**Recommended Uniform Screening Panel**  
Core Conditions  
(As of November 2016)

Core Condition	Metabolic Disorder		Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder			
Propionic Acidemia	X				
Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X				
Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X				
Isovaleric Acidemia	X				
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X				
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	X				
Holocarboxylase Synthase Deficiency	X				
β-Ketothiolase Deficiency	X				
Glutaric Acidemia Type I	X				
Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect		X			
Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Long-chain L-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Trifunctional Protein Deficiency		X			
Argininosuccinic Aciduria			X		
Citrullinemia, Type I			X		
Maple Syrup Urine Disease			X		
Homocystinuria			X		
Classic Phenylketonuria			X		
Tyrosinemia, Type I			X		
Primary Congenital Hypothyroidism				X	
Congenital adrenal hyperplasia				X	
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)				X	
S, β-thalassemia				X	
S,C Disease				X	
Biotinidase Deficiency					X
Critical Congenital Heart Disease					X
Cystic Fibrosis					X
Classic Galactosemia					X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)					X
Hearing Loss					X
Severe Combined immunodeficiencies					X
Mucopolysaccharidosis Type I					X
X-linked Adrenoleukodystrophy					X

**Recommended Uniform Screening Panel<sup>1</sup>**  
SECONDARY<sup>2</sup> CONDITIONS<sup>3</sup>  
(As of November 2016)

Secondary Condition	Metabolic Disorder			Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorders	Amino acid disorders		
Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X				
Malonic acidemia	X				
Isobutyrylglycinuria	X				
2-Methylbutyrylglycinuria	X				
3-Methylglutaconic aciduria	X				
2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X				
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Glutaric acidemia type II		X			
Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency		X			
2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency		X			
Carnitine acylcarnitine translocase deficiency		X			
Argininemia			X		
Citrullinemia, type II			X		
Hypermethioninemia			X		
Benign hyperphenylalaninemia			X		
Biopterin defect in cofactor biosynthesis			X		
Biopterin defect in cofactor regeneration			X		
Tyrosinemia, type II			X		
Tyrosinemia, type III			X		
Various other hemoglobinopathies				X	
Galactosemia					X
Galactokinase deficiency					X
T-cell related lymphocyte deficiencies					X

26

Primary immune deficiencies (PID)  
(TRECs) (KRECs)  $\beta$ -actin (ACTB)

- A triple assay combining TREC and KREC and  $\beta$ -actin (ACTB) as control was developed for neonatal screening.
- Polymerase chain reaction (PCR)- based quantification of T-cell receptor excision circles (TRECs) extracted from DBS is employed to screen newborn infants for severe combined immune deficiencies (SCIDs) in several states in the USA.
- The analysis of kappa-deleting recombination excision circles (KRECs) has been developed for the quantification of novel B-lymphocytes . Patients with severe B-cell deficiency such as X-linked agammaglobulinemia (XLA) can be identified with the KREC assay.

27

Amerika'da yenidoğan tarama programı için  
birlikte çalışan kurumlar

- **The American College of Medical Genetics (ACMG)** recommends that states conduct newborn screening tests
- **Association of Public Health Laboratories (APHL)**
- **CDC's Newborn Screening and Molecular Biology Branch** to address recent trends and developments in molecular testing.

This collaboration has led to the development of a data-sharing molecular resources website for NBS programs as well as the molecular assessment program, where **NBS laboratories can receive an assessment of their molecular capabilities**

28

## NSQAP works with other programs in the NSMBB:

- the Biochemical Mass Spectrometry Laboratory,
- the Newborn Screening Translation Research Laboratory,
- Molecular Quality Improvement Program kistik fibroz

Ala2 AKREDİTE

29

## SPH Laboratory System Performance Standards Program begin in 2004

- A collaborative effort between CDC and APHL
- National Public Health Performance Standards Program (NPHPSP) and modeled after the NPHPSP
- Capacity Assessment for State Title V (CAST-5) planning tool of the Association of Maternal and Child Health Programs.

30

**In 2005, CDC established the  
Newborn Screening Translation Research Initiative (NSTRI)  
with the CDC Foundation.**

**Goals**

- developing **new screening tests** for specific disorders.
- adapting **innovative methods** such as DNA testing and nanotechnology for screening and quality assurance.
- transferring **new screening technologies** to state public health laboratories.
- assisting states with pilot studies related to new screening tests for newborns.
- supporting state laboratory functions when states add disorders to their current panel of tests.

NSTRI has developed laboratory projects focusing on a variety of disorders, including **lysosomal storage disorders (LSD)** and **severe combined immune deficiency (SCID)**.

31

## Newborn Screening National Contingency Plan

When Hurricane Katrina hit New Orleans and the levees were breached, the state's newborn screening laboratory was decimated, and the normal operations of newborn screening, diagnosis, and follow-up were interrupted for several weeks. One of the lessons learned from that experience is that a back-up system or contingency plan is essential to keep this critical service functioning without interruption.

CDC is working with the Health Resources and Services Administration, state public health departments, and others to develop a plan that addresses—

- the collection and transport of specimens;
- the shipment of specimens to state newborn screening laboratories;
- the processing of specimens;
- the reporting of screening results to physicians and families;
- the diagnostic confirmation of positive screening results;
- ensuring the availability of treatment and management resources;
- educating families about newborn screening; and
- carrying out other activities determined appropriate by the Secretary of Health and Human Services.

The establishment and continued refinement of a national contingency plan will help ensure that all babies receive the benefits of newborn screening, even under emergency circumstances.

## Türkiye’de Neonatal Tarama Programı

1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı işbirliği ile fenilketonüri tarama programı önce 7 il merkezinde, ardından 26 il merkezinde uygulanmaya başlandı

1990 yılında bütün il merkezlerini kapsayacak şekilde genişletildi.

1992 yılında 1 Haziran tarihi “Ulusal Fenilketonüri Günü” ilan edildi.

1994 yılında tuzun iyotlanması programı başlatılmıştır.

1998 yılında çıkartılan yasa ile tüm sofraya tuzlarının iyotlu üretilmesi sağlanmıştır.

2004 yenidoğan işitme tarama programı (2/1000)

2006 tarihinde fenilketonüri (1:6.228), taraması Sağlık Bakanlığı tarafından konjenital hipotiroidi (1:2,736) taraması ile birlikte “Neonatal Tarama Programı” adı ile yürütülmeye başlandı. (T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Tarama Programı Genelgesi (2006/130)

2008 de panele Biyotinidaz taraması da eklenmiştir. (1:11,000)

2010 Gelişimsel Kalça Displazisi

2015 Kistik Fibrozis taraması

2017-Konjenital adrenal hiperplazi pilot taramada Konya, Adana, Kayseri ve Samsun

33

## Nadir genetik hastalıklar

- Akriba evlilikleri yoğun yaşandığı ülkemizde (%23) halk sağlığı açısından önemli bir sorun
- Nadir hastalıkların % 50’ sinde çocuklar etkilenmekte.
- Nadir hastalığı olan çocukların % 30’u beş yaşını göremeden kaybedilmekte.
- İlk 1 yaş içindeki ölümlerin % 35’i
- Ülkemizde sıkça rastlanan zeka geriliği, duyu bozuklukları ve fiziksel engelliler gibi risk gruplarının önemli bir bölümünün sebebi
- Yüksek maliyetli az sayıda ilaç tamamı ithal





ANKARA VE İSTANBUL'DA 1 ADET ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA LABORATUVARI BU LABLARDA TANDEM MS TEKNOLOJİSİ YOK

Guthri kağıtları 2 yıl buzdolabında 3 yıl kuru saklanıp imha ediliyor

35

## 2008-2016 YD tarama programı tanı sayıları

YILLAR	FKU (Fenilketonüri)	KHT (Konjenital Hipotiroidi)	BE (Biotinidaz Eksikliği)	KF (Kistik Fibrozis)	CANLI DOĞUM SAYILARI
2008	217	1.495	-	-	1.319.671
2009	212	2.168	187	-	1.306.966
2010	182	2.543	199	-	1.284.772
2011	154	2.201	204	-	1.266.785
2012	181	2.990	236	-	1.279.864*
2013	188	2.702	369	-	1.283.062*
2014	190	3.141	504	-	1.337.504*
2015	193	3.605	853	139	1.325.783*
2016	187	3.309	987	152	1.309.771*

\*2012 yılından itibaren TÜİK canlı doğum sayıları kullanılmıştır.  
Kaynak: HSGM Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı

Yıl	Taranan bebek	Tarama oranı	İşitme kayıplı bebek
2005	96.313	6,9	76
2006	128.096	9,5	145
2007	189.588	14,7	400
2008	349.381	28,8	748
2009	441.332	39,1	1.055
2010	765.915	59,6	1.506
2011	1.013.085	75,7	1.757
2012	1.085.759	84,8	1.672
2013	1.143.988	89,2	2.040
2014	1.213.590	90,7	2.880
2015	1.237.850	93,4	2.329
2016	1.230.416	93,9	2484

36

**Kistik fibrozis** 7. Kromozom üzerinde bulunan "kistik fibrozis transmembran ileti regülatör proteinini" (KFR) kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Günümüzde **1900'den fazla mutasyonun** kistik fibroze neden olduğu bilinmektedir.

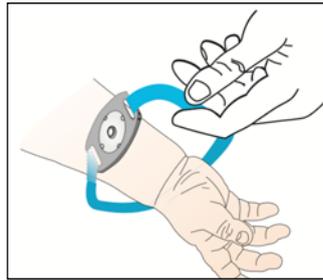
Atipik kistik fibrozisi olan hastalarda ter testi sınırda değerler gösterebilir. Nadiren kistik fibrozis genotipine sahip olan kişilerde ter testi negatif saptanabilir.

Ter testi Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitif (**yüksek immunoreaktif tripsinojen değerleri-IRT**) ya da kistik fibroze yol açan bir ya da iki mutasyonun saptandığı hastalar dahil kistik fibrozis düşünülen tüm hastalara yapılmalıdır

- İlk 48 saatin içindeki bebeklerde terde elektrolit düzeyleri yüksek olacağından, (sodyum>70 mmol/L)ter testi yapılması önerilmez.
- Prematüre bebekler hayatın ilk 7-14 gününde terlemezler, fakat zamanında doğan bebekler hayatın ilk gününden itibaren terleyebilirler
- Mekonyum ileusu olan kistik fibrozisli bebekler düşük IRT düzeylerine sahip olabileceklerinden IRT yöntemi ile yapılan kistik fibrozis yeni doğan taramalarında yakalanmayabilirler. Bu nedenle mekonyum ileusu olan tüm bebeklere tarama testi sonuçlarından bağımsız olarak ter testi yapılması uygundur
- Perinatal stresi, düşük apgar skorları olan ya da siyah ırka mensup olan bebekler ise yüksek IRT düzeyleri gösterebilirler. Bu durum da yenidoğan tarama testlerinde yanlış pozitifliğe yol açabilir
- **Bazı mutasyonları taşıyan kistik fibrozisli çocuklarda (3849+10kb C>T, R117H, G551S, A455E, D1152H, IVS8(5T), L206W, 2789+5G>A gibi) terde klor düzeyleri sınırda veya normal sınırlarda olabilir. Bunlar genellikle atipik kistik fibrozis hastalığına neden olan mutasyonlardır. Genellikle, idiyopatik pankreatit, konjenital vas deferens yokluğu, kronik sinüzit, ABPA gibi hastalığa ait tek bir bulgu gösterirler**

37

### Ter testi Pilokarpin iontoforez metodu



Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ter testinde terde klor konsantrasyonu 0-40mmol/L aralığında bir değer normal, 40-60 mmol/L arasında bir değer şüpheli, 60 mmol/L ve üzerinde bir değer yüksek olarak yorumlanır  
Macroduct® toplama yönteminde ise ölçülen değer kondüktivitedir ve terde sadece klorun değil, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülmüş olur. Bu nedenle, bulunan kondüktivite değeri 0-60 mmol/L aralığında ise normal, 60-90 mmol/L aralığında ise şüpheli, 90 mmol/L ve üzerindeki değerler yüksek olarak yorumlanır.

### CF Δ Collector / Ter Toplama Aparatı :

Elektrodlardan pilokarpin nitrat çözeltisi olanı pozitif, potasyum nitrat çözeltisi olanı negatif uca stimülatör bağlantıları yapılır.

Stimülatörle 5-7 dakika süre ile 2-3 mA'lik akım verilir

Terde klor miktarının saptanabilmesi için toplanan ter miktarının minimum 100 mg olması gereklidir.

Terin toplanma süresi hastaya göre değişkenlik gösterir ancak 20 dak.dan az 30 dak.

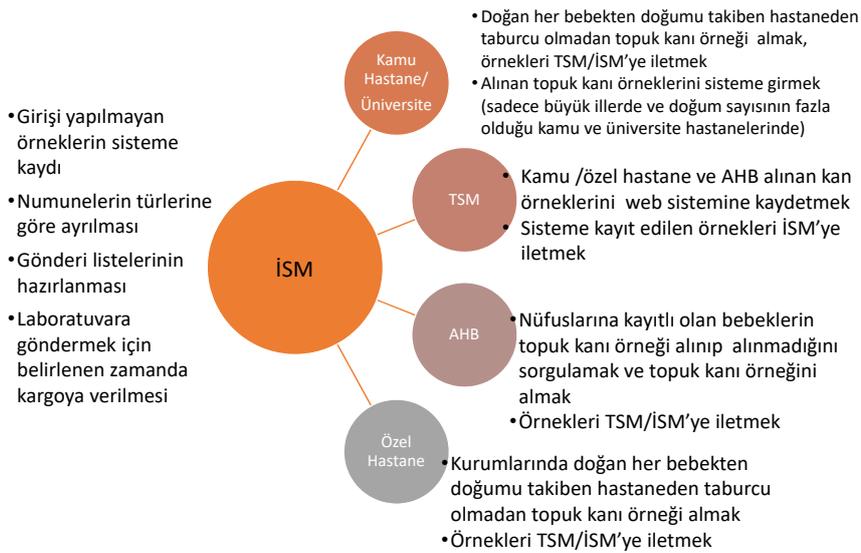
38

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Ter Testi" Yapılan Laboratuvarlar Listesi

Adı	Kurum Adı	Laboratuvar Dalı	Testin Yapıldığı Yer	Telefon
ADIYAMAN	ADIYAMAN T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	04162161015
ANKARA	ANKARA T.C. SB. SBÜ. GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	Biyokimya Laboratuvarı	Diş Laboratuvar Test Hizmet Alımı ile Yapılır	
BOLU	BOLU T.C. SB. AİBÜ. BOLU İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	Biyokimya Laboratuvarı	Diş Laboratuvar Test Hizmet Alımı ile Yapılır	03742534656 - 03742534618
HATAY	HATAY İSKENDERUN DEVLET HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	03266153750
MERSİN	MERSİN ŞEHİR HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Diş Laboratuvar Test Hizmet Alımı ile Yapılır	0324 225 10 00
İSTANBUL	İSTANBUL T.C. SB. SBÜ. DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	0212 414 71 71
İSTANBUL	İSTANBUL T.C. SB. SBÜ. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Hast. Birliklerinin Kurduğu Merkezi Lab. Yapılır.	02165783000 - 02165783100
İSTANBUL	İSTANBUL T.C. SB. SBÜ. ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EAH.	Merkezi Laboratuvar	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	0216 391 06 80 - 0216 391 06 81
İSTANBUL	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAK.HAST.	Biyokimya Laboratuvarı	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	
İSTANBUL	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ	Biyokimya Laboratuvarı	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	
İZMİR	İZMİR DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ	Merkezi Laboratuvar	Laboratuvarında Bulunan Cihazlarla Yapılır.	
İZMİR	İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ	Klinik/Servis Test Laboratuvarı		
TEKİRDAĞ	TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ	Biyokimya Laboratuvarı	Diş Laboratuvar Test Hizmet Alımı ile Yapılır	02822505000

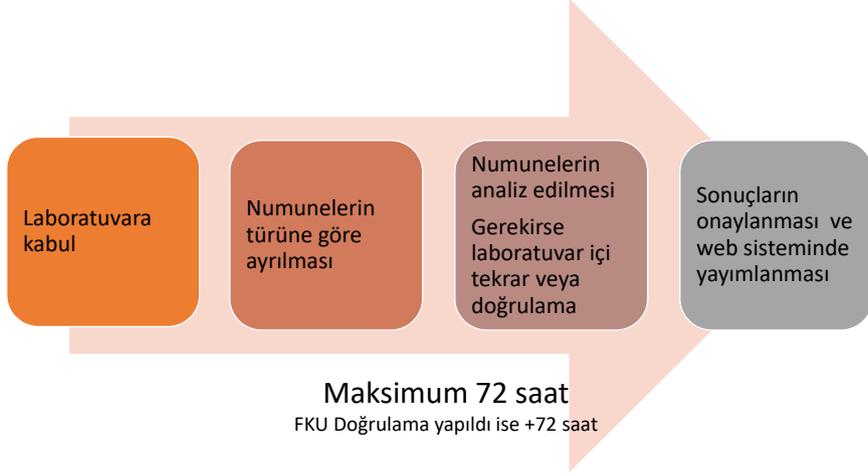
39

## SAHADA KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE LABORATUVARLARA İLETİLMESİ SÜRECİ



40

## LABORATUVAR SÜREÇLERİ



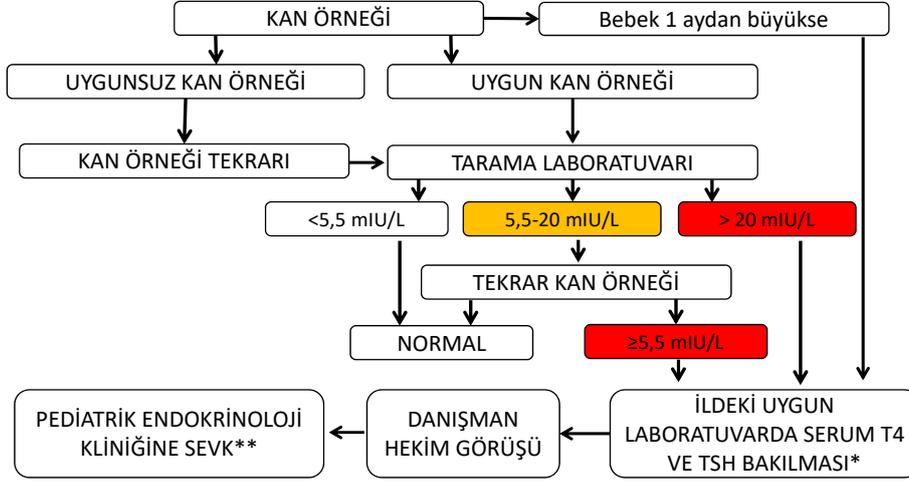
41

## SONUÇLARIN TAKİBİ VE YÖNETİMİ



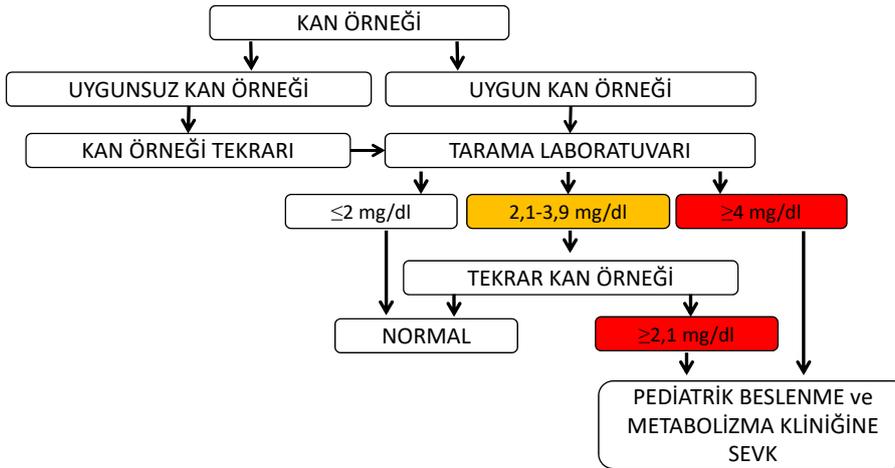
42

### KONJENİTAL HİPOTİROİDİ (TSH) AKIŞ ŞEMASI



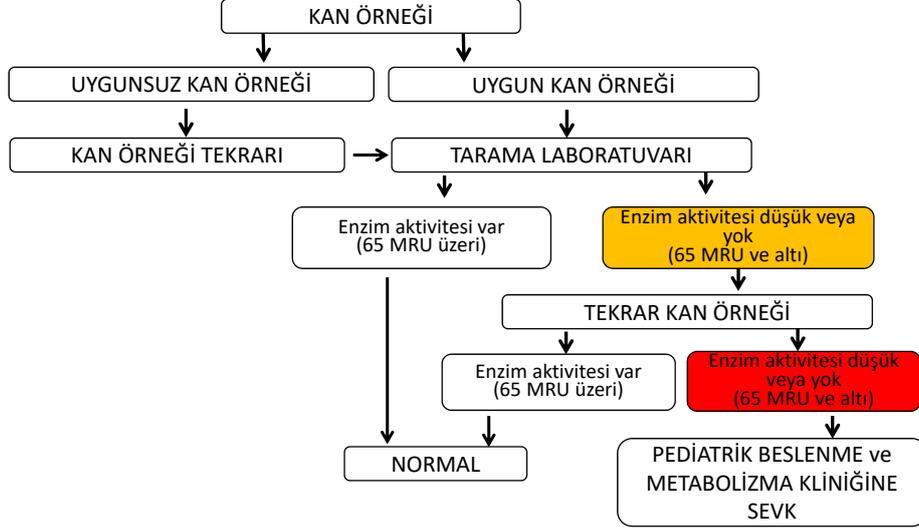
43

### FENİLKETONÜRİ AKIŞ ŞEMASI



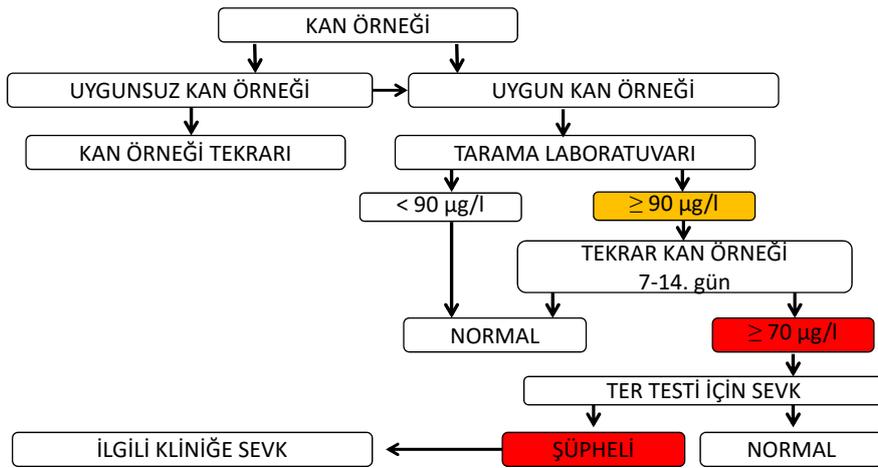
44

### BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ AKIŞ ŞEMASI



45

### KİSTİK FİBROZİS AKIŞ ŞEMASI



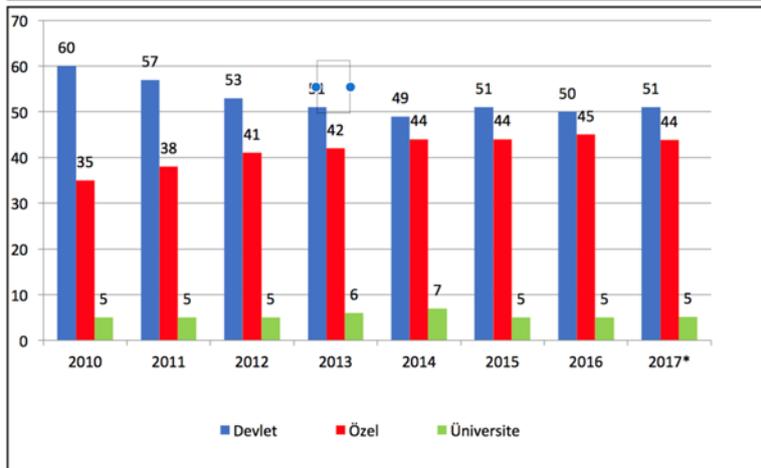
46

## Yenidoğan tarama programlarında zorluklar

- Lojistik (insufficient laboratory hours and workforce)
- Hangi testi kullanalım?
- Etik
- Bilgilendirilmiş onam
- Guthrie kağıtlarının depolanması ve ileri araştırmalarda kullanılması imhası (**Danimarka yenidoğan taramaları biobankası kurdu**)
- Genetik testten kaynaklanan ek bilgilerin raporlanması
- YALANCI POZİTİF VE NEGATİFLER
- CUT OFF SEVİYELERİ
- Birçok lab metodu geliştirildi hangisi pratik, sürdürülebilir, maliyet etkin?
- Tarama pozitif çıkan bebeklerin ileri tetkik ve tedavisinin takibini yapacak kayıt sistemi veri girişi insan gücü dağılımı

47

### Türkiye Hastane Doğumlarının Kurumlara Dağılımı (%)



- Ülkemizde Her yıl ~1.300.000 bebek doğmaktadır.
- Yenidoğan Tarama Programı kapsamında tekrar testlerle birlikte yıllık yaklaşık 1.500.000 test yapılmaktadır.
- Akraba evliliği oranımız %24 GENETİK GEÇİŞLİ NADİR HASTALIKLAR DAHA SIK

48

# SURİYELİ VE MÜLTECİ ÇOCUKLARDA YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI 2017 SONUÇLARI

125.755 Suriyeli bebekten ve uyruk bilgisi mülteci olarak görünen 3.166 bebekten topuk kanı örneği alınmıştır. **(toplam 128.921)** Bu bebeklerden 19.088 tanesine tüm çabalara rağmen ulaşılamadığı için mükerrer topuk kanı örneği alınamamıştır

- Suriyeli nüfusun hareketliliği.
- GK altına alınamamış Suriyeli mevcudiyeti.
- Dil ve kültür bariyeri.
- Hizmete erişimde yaşanan güçlükler.
- Özel sağlık riskleri.
- Yoğun göçmen sayısı nedeniyle oluşan kapasite eksiklikleri.

49

## Yenidoğan Tarama Programları Yürütücüsü Kim?

### 1963-1982 Ana Çocuk Sağlığı Müdürlüğü

Ana Çocuk Sağlığı Müdürlüğü 1963-1982		Nüfus Planlaması Genel Müdürlüğü 1965-1982	
Dr. Mehmet Fethi ALTINTUĞ	16.04.1963-04.09.1965	Dr. Turgut METİNER	25.08.1965-22.10.1973
Dr. Mehmet Galip ÖNERİ	26.08.1965-22.05.1973	Fatih ODEKAN	15.04.1974-20.03.1975
Mustafa SOYDAN		Tandoğan TOKGÖZ	15.04.1974-20.03.1975
Dr.Namiye TACAL KAPTANOĞLU	05.10.1977-22.06.1978	Uğur TUNCER	20.03.1975-11.05.1977
		Tandoğan TOKGÖZ	31.05.1977-26.02.1982
Dr. Mehmet Galip ÖNERİ	17.12.1979-03.09.1982		

### 1983-2011 Aile Planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Prof. Dr. Güler Karna ilk başkan 27.02.1982-05.12.1983  
Tandoğan Tokgöz 05.12.1983-14.11.1986  
Dr. Güler Bezirci 14.11.1986-05.03.1990  
Dr. Ziya Durmuş 03.01.1990-08.03.1990  
Prof. Dr. Tomris Türmen 03.04.1990-18.05.1992  
Prof. Dr. Ayşe Akın 18.05.1992-02.06.1997  
Dr. Mehmet Rifat Köse 02.06.1997-02.11.2011 (geçiş dönemi) 01.04.2012

2012 THSK Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı

5 Şubat 2015 Toplum sağlığı merkezi ve bağlı birimler yönetmeliği sayı:29258 9 yıldan sonra AÇSAP lar kapandı.

50

25.12.2006 AÇSAP VE REFİK SAYDAM HIFSISSİHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

## NEONATAL TARAMA PROGRAMI

Halk Sağlığı Kurumu

YENİDOĞAN TARAMA 2012

Çocuk ve Ergen Sağlığı DB:

Evlilik öncesi taramalar

Halk Sağlığı Laboratuvarları

Ankara ve İstanbul 2 adet Yenidoğan tarama laboratuvarları

Tanımlanmış onlarca referans klinik

Veri geri dönüşü yok

AHBS HBYS son 1 yıldır konuşuyor

Tarama programındaki hastalıkların Ulusal mutasyonlarını öğrenmeyi bırakın insidanslarını dahi bilmiyoruz

Maalesef ülkemizde

yenidoğan ve evlilik öncesi tarama programı,  
tarama ve insidans çalışmasının ötesine geçememiştir.

25.08.2017 Olağanüstü Hal (OHAL) kapsamında çıkartılan 694 sayılı Kanun Hükmünde Kararname (KHK) ile Halk Sağlığı ve Kamu Hastaneleri Kurumu Başkanlıkları yürürlükten kaldırılarak, genel müdürlük şeklinde düzenlendi.

Taşra teşkilatında ve il sağlık müdürlükleri yapısında değişiklik

YENİDOĞNA TARAMALARI  
Görev tanımı  
Lab modernizasyonu  
MEVZUAT ÇALIŞMASI

53

**AMAÇ: Genişletilmiş yenidoğan ve evlilik öncesi tarama programına geçmek**

**GEREKÇE:** Ülkemizde akraba evliliği oranı %24 nadir genetik hastalıklar çok sık görülüyor. Bu hastalıkların ilaç giderleri ülke ekonomisine ciddi yük getiriyor bebek mortalitemiz son 8 yıldır plato çiziyor.

**2005-2010 arasında Avrupa'da 22 ülke yenidoğan tarama programını genişletti, Türkiye bu konuda çok geri kaldı**

**MEVCUT DURUM:**ANKARA VE İSTANBUL'DA SADECE 2 ADET ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA LABORATUVARIMIZ VAR BU LABLARDAN TANDEM MS TEKNOLOJİSİ YOK

**Türkiye'de şu an sadece 2 metabolik hastalık neonatal tarama programımızda (PKU ve biotinidaz eksikliği)**

## Genişletilmiş yenidoğan tarama sistemi için biobanka, referans lab ve bioinformatik ađ

- Evlilik ncesi ve yenidoğan tarama testlerinin ve AMATEM doğrulama testlerinin yapılacağı **her bölgeye 1 TUSEB ulusal taramalar referans laboratuvar kurulması**
- İndeks vakaların aile taramaları ve tarama testi + çıkan kişiler ileri metabolik ve genetik testlerin yapılabilidiği st teknolojinin bu laboratuvarda kurulumu (Tandem MS/MS+NGS)
- İndeks vakaların aile taramalarının ve tarama testi + çıkan vakaların Guthri kağıtlarının ve diğer numunelerinin saklanabilidiği **TUSEB ulusal tarama biobankasının** kurulumu
- Tüm bu verilerin toplanacağı **TUSEB ulusal taramalar bioinformatik ağı** kurulumu
- Türkiye 100.000 genom projesine ve sağlık sistemine entegrasyon

To help physicians structure their approach in the provision of care for these newborn, **the American College of Medical Genetics (ACMG)** has developed a tool, called the **ACT Sheet and confirmatory diagnosis**, which provides information for each condition involved in NBS.

The tool includes

1) a 1-page ACTION (ACT) sheet that describes short term actions and communication with the family and determining the appropriate follow up steps for the infant that has screened positive, and

2) a 1-page algorithm with an overview of the basic steps involved in determining the final diagnosis in the infant (ACMG, 2011).

The ACT sheet and confirmatory algorithm exist for various disorders (endocrine, haematological, genetic and metabolic), and each ACT sheet includes links to informational resources.

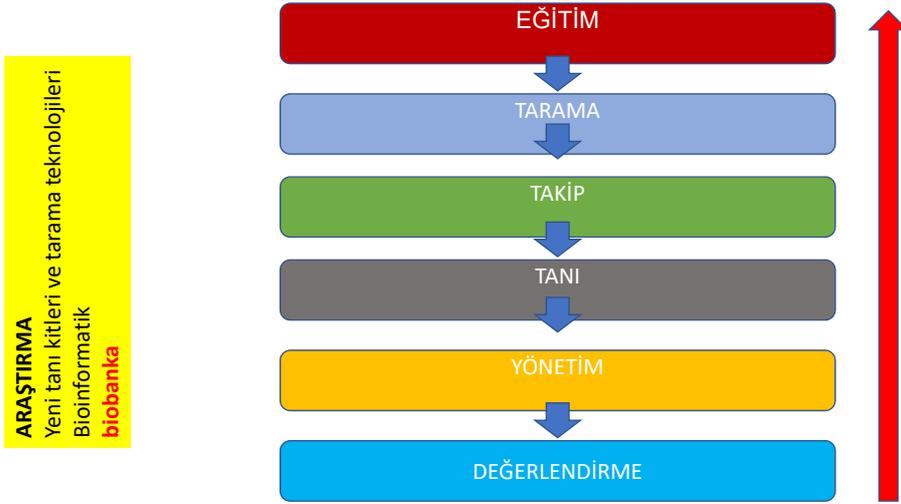
- **The Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN)** was created in 1985 to provide a forum for information exchange among groups concerned with public health aspects of genetic services.
- The newborn screening committee includes representatives from each genetic region of the United States (equally divided among laboratories and administrators) and liaison members from related professional groups.
- In countries with more developed programs, some of the discussions about newborn screening mirror the talk that's going on in the U.S. For example, [an advisory committee \(SACHDNC\)](#) in the U.S. released recommendations on the storage and use of blood spots leftover from newborn screening
- New Zealand and the U.K. have both conducted surveys and focus groups to find out what their populations think should happen to blood spots samples after screening. Another example: SCID was recommended for screening in the U.S. last year, and a few months ago, a member of the [European Parliament](#) submitted a question for the E.U. Parliament about SCID screening.

- **The American College of Medical Genetics (ACMG)** recommends that states conduct newborn screening tests for a core panel of 29 disorders (including hearing screening, which does not routinely involve blood spot analysis).
- **One of NSQAP's most important partners is the Association of Public Health Laboratories (APHL)**, which serves as a dynamic interface between CDC and local, state, and territorial public health laboratories. For the past 30 years, APHL has worked closely with NSQAP to assure the highest standards of performance for newborn screening nationwide for public and private laboratories.

7 ADET TARAMA REFERANS LAB KURULUMU  
evlilik öncesi ve yenidoğan tarama lab larının birleştirilmesi



Genişletilmiş Yenidoğan Tarama Programı



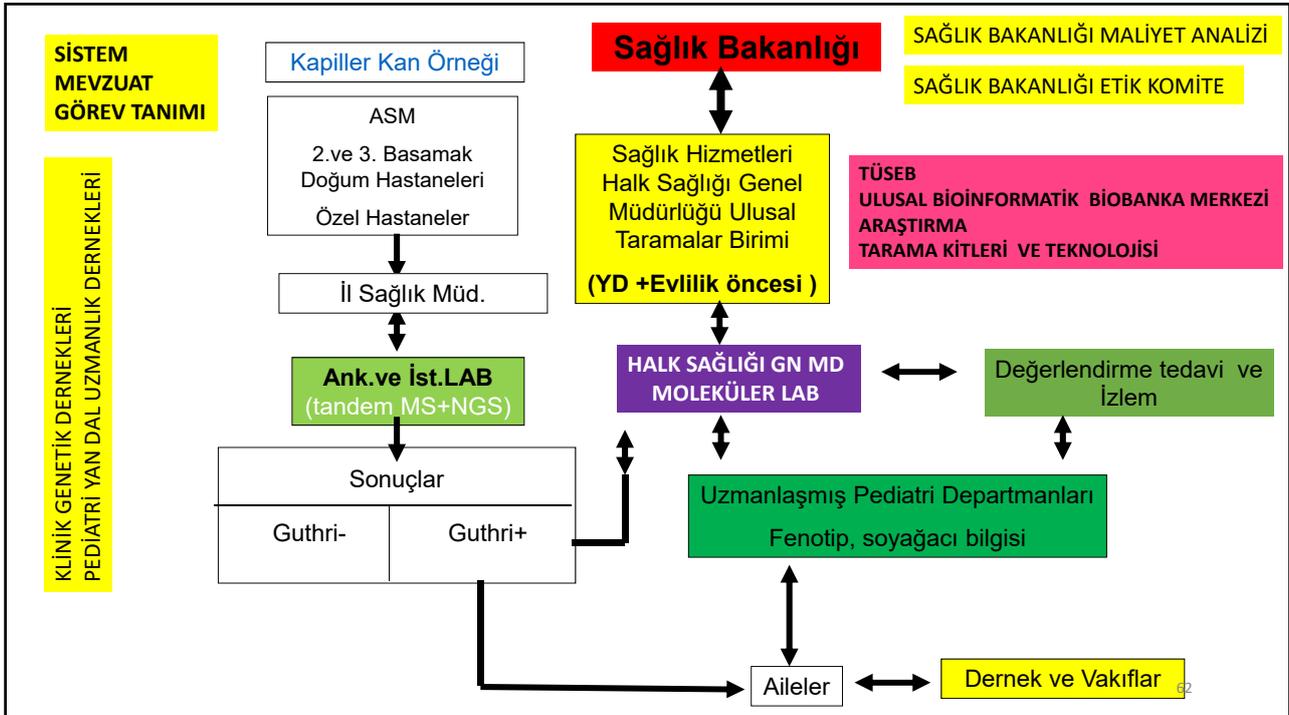
## In 2005, CDC established the Newborn Screening Translation Research Initiative (NSTRI) with the CDC Foundation.

Goals for NSTRI include:

- developing new screening tests for specific disorders.
- adapting innovative methods such as DNA testing and nanotechnology for screening and quality assurance.
- transferring new screening technologies to state public health laboratories.
- assisting states with pilot studies related to new screening tests for newborns.
- supporting state laboratory functions when states add disorders to their current panel of tests.

NSTRI has developed laboratory projects focusing on a variety of disorders, including lysosomal storage disorders (LSD) and severe combined immune deficiency (SCID).

By 2018, CDC anticipates that it will collaborate on, support, or fund 15 pilot projects for conditions such as Pompe disease, Krabbe disease, Fabry disease, Niemann-Pick, metachromatic leukodystrophy (MLD), DiGeorges disease, and X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD).



Türkiyede Guthrie kağıtları 2 yıl buzdolabında 3 yıl kuru saklanıp imha ediliyor

## Danish Guthrie (PKU) Card Biobank



- **Blood cards from all Danes since 1976 (ca. 2 million)**

63

## TÜSEB Sağlık Araştırma Enstitüleri

Kuruluş kanunu 19/11/2014 – 6569

1. **Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü** 24 Kasım 2017 30250 sayılı resmi gazete
2. Türkiye Kanser Enstitüsü
3. Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü
4. Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü
5. Türkiye Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Enstitüsü
6. Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü
7. Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü
8. *Türkiye Genom Enstitüsü*
9. *Türkiye Dış teknolojileri Enstitüsü*
10. *Türkiye Nörobilim ve Araştırmaları Enstitüsü*

64

**Türkiye 100.000 genom projesi**  
**Ulusal Biobanka ve bioinformatik merkezi**  
**Mamak Aziz Sançar Araştırma Merkezi**



□ **TGP 2018 ikinci yarısından itibaren proje çağrıları**

➤ **Proje kapsamında hedeflenen çalışmalar**

- Sağlıklı Bireyler
- Nadir Hastalıklar
- Kanser
- Kompleks Hastalıklar

□ **TGP 2019 - 2023**

- **Nadir Hastalıklar (%35)**
- **Kompleks Hastalıklar (%30)**
- **Kanser (%30)**
- **Diğer (% 5)**

65

**İNSAN KAYNAĞI**

- Yaklaşık 8000 çeşit nadir hastalık var ve bunların yaklaşık % 80'i genetik kökenli
- Ülkemizde insidansları bilinmiyor.
- Akraba evlilikleri yoğun (%23)
- Bu konularda çalışan bilim insanı, uzman hekim, araştırma ve tanı merkezi sayısı az

GYT İlgili Alanındaki Tescilli Pediatri Yandal Uzman Sayısı	
BRANŞ	TESCİL SAYILARI
ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI	36
ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI	45
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	74
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ	129
ÇOCUK NÖROLOJİSİ	170
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALERJİ HASTALIKLARI	146
ÇOCUK ALLERJİSİ	66
ÇOCUK İMMUNOLOJİSİ	25
ÇOCUK ROMATOLOJİSİ	75
ÇOCUK NEFROLOJİSİ	155
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ	112
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI	50
ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	82
ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ	178
ÇOCUK ONKOLOJİSİ	52

**BİR YAN DAL UZMANININ YETİŞME SÜRESİ 15 YIL**

## Hangi teknoloji ?



### Türkiye'de yenidoğan taramasının geleceği

- Genişletilmiş yenidoğan taraması, yenidoğan tarama programına pek çok hastalığın birden eklenmesine imkan verecektir
- Tandem MS/MS (Tandem kütle spektrometrisi):

- Sonuçlar kantitatif
- Kompleks yapılar içindeki özgül maddelerin spesifik olarak belirlenmesini sağlar
- Pek çok gelişmiş ülke tarafından tarama programlarında kullanılmakta
- Panele eklenecek hastalıklara ülkeler, taramanın temel ilkeleri çerçevesinde karar vermekte: ABD farklı eyaletlerde değişimle birlikte 45, İngiltere 10, Almanya 12, Tayvan 16 hastalık tarıyor



### Türkiye'de yenidoğan taramasının geleceği

- NGS (Yeni nesil dizileme):
- Yenidoğanlarda tek gen mutasyonlarının neden olduğu 500'den fazla hastalık taranabilmekte
- Yenidoğan taramasının yanısıra evlilik öncesi taramalar da yapılabilir, birden çok tarama yöntemi yerine tek bir yöntemle düşük maliyet ve otomasyon sağlanabilir
- NGS'in farklı kullanım alanları da mevcut
- Ülkeler, bu hastalıklardan sık görülen, tedavi ya da modifiye edilebilen hastalıklardan tarama paneli oluşturuyor
- Dünya üzerinde uygulaması giderek yaygınlaşıyor: Suudi Arabistan, Kanada ve ABD'de bazı eyaletler, Çin, İsrail...



67

## Genişletilmiş Yenidoğan Tarama Programına geçiş Türkiye Model Örneği

FLOUROMETRIC

colorimetric

IRT immunotrypsinogen testing

	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder	Amino acid disorder			
Argininosuccinic Aciduria			X			
Citrullinemia, Type I			X			
Maple Syrup Urine Disease			X			
Homocystinuria			X			
Classic Phenylketonuria			X			
Tyrosinemia, Type I			X			
Primary Congenital Hypothyroidism				X		
Congenital adrenal hyperplasia				X		
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)					X	
S, beta-Thalassemia					X	
S,C Disease					X	
Biotinidase Deficiency						X
Critical Congenital Heart Disease						X
Cystic Fibrosis						X
Classic Galactosemia						X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)						X
Hearing Loss						X
Severe Combined Immunodeficiencies						X
Mucopolysaccharidosis Type 1						X
X-linked Adrenoleukodystrophy						X

TMS

HPLC high pressure liquid chromatography

TMS

68

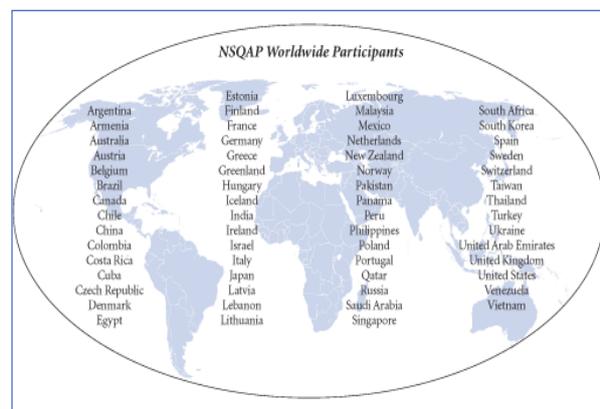
## Uluslararası kuruluş destekleri

- **The International Atomic Energy Agency** had devoted a total of \$6.7 million USD to assist developing countries developing the infrastructure for newborn screening , in particular for congenital hypothyroidism .
- **In 2008, the Working Group of the Asia Pacific Society for Human Genetics on Consolidating Newborn Screening Efforts in the Asia Pacific Region** was formed with representatives from 11 countries, Bangladesh, China, India, Indonesia, Laos, Mongolia, Pakistan, Palau, Philippines, Sri Lanka and Vietnam.
- USA Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP) **provides training, consultation, proficiency testing, guidelines, and reference materials to state public health laboratories and other laboratories responsible for newborn screening in the United States and in several other countries.**
- The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) with the International Society for Biological and Environmental Repositories jointly developed best practice guidelines useful to implement such policies in NBS (Baust, 2008; OECD, 2007).

69

## USA Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP)

- NSQAP provides training, consultation, proficiency testing, guidelines, and reference materials to state public health laboratories and other laboratories responsible for newborn screening in the United States and in several other countries. NSQAP monitors newborn screening worldwide so that it can stay on top of new technology and tests. The graphic below lists countries with one or more labs participating in NSQAP.





## Türkiye’de Evlilik Öncesi Tarama Programı

- Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri için kan alınması.
- Hemoglobinopati taraması (hemoglobin elektroforezi ile (HPLC)
- Kan grubu tayini
- Bulaşıcı hastalıkların taranması
  - Anti HIV
  - HbsAg, Anti-Hbs
  - VDRL
  - Akciğer Grafisi

HALK SAĞLIĞI LABORATUURLARI bünyesinde istenen testler başvurunun yapıldığı ildeki İl Hıfzıssıhha Kurulu Kararları ve Belediyelerin uygulamalarına göre farklılaşabilmektedir.

## 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu 1993

- Talasemi başta olmak üzere,
- Hemofili
- Orak hücreli anemi
- Eritrosit enzim hastalıkları

gibi kalıtsal kan hastalıklarını kapsamaktadır.

73

**1994 yılında Kalıtsal Kan Hastalıkları  
Araştırma ve Tedavi Merkezleri**  
3960 sayılı kanuna dayanılarak kurulmasına karar verilmiştir.

- Antalya
- Hatay
- Mersin
- Muğla
- Denizli

illerinde tanı merkezleri kurulmuştur. Bu merkezlerde, hastaların tedavilerinin yanında tarama çalışmalarına da başlanmıştır

74

**2003 yılında Ulusal Hemoglobinopati Kontrol Programı**  
Sağlık Bakanlığı tarafından, yüksek riskli illerde başlatılmıştır.



**Resim 2.** Türkiye'de hemoglobinopati önleme projesinin yürütüldüğü iller (16)

75

Aradan geçen 24 yılda talesemi eradikasyonu sağlanamamıştır.  
Talesemi taraması yapılabilen il sayısı 2018 itibari ile sadece 41

### **Riskli 33 İl**

- Konya
- Karaman
- Burdur
- Isparta
- İzmir
- Denizli
- Manisa
- İstanbul
- Batman
- Bursa
- Çanakkale
- Kütahya
- Gaziantep
- Sakarya
- Kocaeli
- Şanlıurfa
- Eskişehir
- Kahramanmaraş
- Antalya
- Mersin
- Hatay
- Ankara
- Tekirdağ
- Edirne
- Diyarbakır
- Bilecik
- Kırklareli
- Kayseri
- Erzurum
- Düzce
- Adana
- Aydın
- Muğla

### **2013 yılında eklenen 8 il**

- Afyon
- Kilis
- Mardin
- Osmaniye
- Siirt
- Şırnak
- Uşak
- Yalova

76

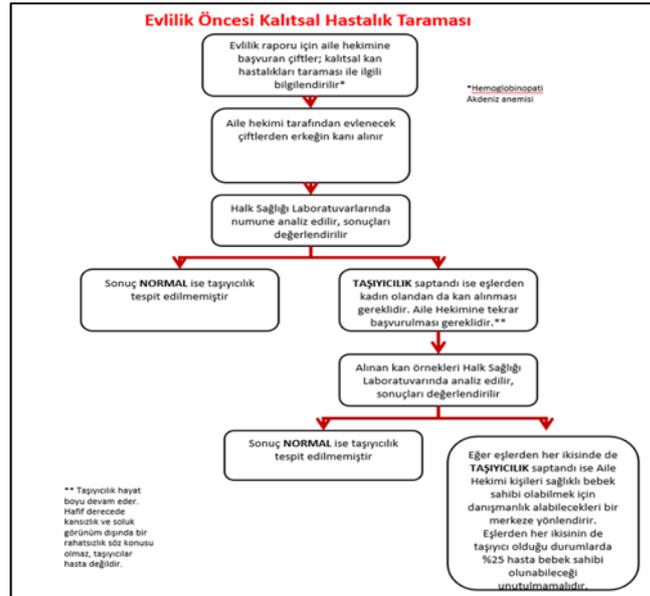
## Evlilik öncesi tarama lab mevcut uygulama



Her il kendisi için belirlenen laboratuvara hergün 2 gün kan örneklerini göndermekte  
Laboratuvarlarda yığılma olmaması için hangi ilin hangi gün göndereceği belirli  
\* 01 Ocak 2018 tarihi itibarı ile tüm iller her gün kan göndermekte

Hemoglobinopati taraması hemoglobin elektroforezi ile (HPLC)

### Evlilik Öncesi Kalıtsal Hastalık Taraması



## BETA TALASEMİ TARAMA TESTİ NGS TESTİ MODELİ MALİYET ANALİZİ (MISEQ CİHAZI)

384 ÖRNEK İÇİN	MALİYET \$	196 ÖRNEK İÇİN	MALİYET \$
DNA İZOLASYONU	1,5	DNA İZOLASYONU	1,5
PCR	0,5	PCR	0,5
INDEX	3,6	INDEX	3,6
FLOW CELL	2,43	FLOW CELL	4,86
	8,03		10,46

Talasemi, orak hücre anemisi gibi hastalıkların taşıyıcı taramasının yapılması sırasında aynı anda mutasyon bilgisine (genotip bilgisi) ulaşılması artık çok küçük maliyetler ile mümkün olabilmektedir

79

**Hedef: Talasemi ve SMA eradikasyonu**

**Evlilik öncesi tarama genetik danışmanlık PGD IVF**

80

## Talasemi eradikasyonu

- Kalıtsal kan hastalıkları ile mücadele kanunumuz 1993 yılında, kalıtsal kan hastalıklarından hemoglobinopati kontrol programı ile tanı ve tedavi merkezleri yönetmeliğimiz 2002 yılında yayımlanmasına rağmen **ülkemizde 25 yılda talesemi eradikasyonu sağlanamamıştır.**
- Oysa Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti ve Yunanistan, Talasemi hastalığını 15 yılda eradike etmiştir.
- Hemoglobinopati taraması ülkemizde şu an sadece 41 ilde evlilik öncesi yapılabilmektedir.
- %3-4 gibi bir insidansla halen ülke ekonomimize ciddi yükü olan bir hastalık olmaya devam etmektedir.

81

### Screening Programmes in Scotland

#### Pregnancy Screening

**Sickle Cell Disease & Thalassaemia Screening**  
Blood test before 10 weeks

**Infectious Diseases Screening**  
Blood test at 8-12 weeks for:  
Rubella,  
Hepatitis B  
Syphilis  
HIV

**Down Syndrome Screening**  
Blood test at 11-14 weeks +  
Early pregnancy ultrasound  
scan for Down syndrome

**Fetal Anomaly Screening**  
Mid-pregnancy ultrasound scan  
at 18-21 weeks for Down  
syndrome and fetal anomalies

#### Newborn Screening

**Newborn Blood Spot Screening**  
All newborn babies tested for:  
Phenylketonuria  
Cystic Fibrosis  
Sickle Cell Disorder  
Congenital Hypothyroidism  
MCADD

**Universal Newborn Hearing Screening**  
All newborn babies given  
hearing examination

**Newborn Physical Examination**  
Not a screening programme in  
Scotland but routinely carried  
out by NHS Scotland

#### Adult Screening

**Bowel Cancer Screening**  
Everyone aged 50-74  
FOB test every 2 years

**Cervical Cancer Screening**  
Women aged 20-60  
Smear test every 3 years

**Breast Cancer Screening**  
Women Aged 50-70  
Mammogram every 3 years

**Diabetic Retinopathy Screening**  
Those aged 12+ with diabetes  
Eye examination once a year

**Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Screening**  
Ultrasound for men age 65  
To be rolled out by Dec 2013

## ÜLKEMİZDE EVLİLİK, GEBELİK VE IVF ÖNCESİ GENETİK DANIŞMA NASIL OLMALI?

- Ülkemiz akraba evliliği oranı %24, doğu illerinde çok daha yüksek olan bir ülke
- Halihazırda evlilik öncesi sadece hemoglobinopati taraması yalnızca 43 ilde yapılmakta
- Akraba evliliği özellikle 1. Derece kuzen ile evlilik yapacaklarda ülkemizde genetik danışmanlık nasıl verilmeli? (Ailede bilinen kalıtsal hastalık varlığında ve yokluğunda)
- Evlilik öncesi tarama programına hemoglobinopatilere ek olarak SMA, kistik fibroz ve diğer hastalıklardan (Fragil X, DMD) hangisi eklenmeli hangi yöntem taramada kullanılmalı?
- İnfertil çiftlerde tedavi öncesi genetik danışma nasıl yapılmalı?
- Genetik testlerin raporlama standartları nasıl olmalı?

## Premarital or pre-conception genetic counselling

A complete three-generation family medical history that includes ethnicity information about both sides of the family is arguably the single best genetic "test" applicable to preconception care

Table 1  
Recommended Counseling/Testing by Ethnicity

Ethnicity (of at least one member of the couple)	Disorders with recommended counseling/testing	Type of test
Caucasian	Cystic fibrosis	DNA testing of <i>CFTR</i> gene <sup>11</sup>
European	Cystic fibrosis	DNA testing of <i>CFTR</i> gene <sup>11</sup>
Ashkenazi Jewish	Canavan disease, cystic fibrosis, familial dysautonomia, Tay-Sachs, Gaucher, Niemann-Pick Type A, Bloom syndrome, Mucopolidiosis IV, Fanconi syndrome	Canavan disease: DNA testing of <i>ASPA</i> gene <sup>13, 15, 19</sup> Cystic fibrosis: DNA testing of <i>CFTR</i> gene <sup>11, 13, 19</sup> Familial Dysautonomia: DNA testing of <i>IKBKAP</i> gene <sup>13, 15, 19</sup> Tay-Sachs: Enzyme assay for hexosaminidase-A level or DNA testing of <i>HEXA</i> gene <sup>13, 15, 19</sup> Gaucher: DNA testing of <i>GBA</i> gene <sup>13, 15, 19</sup> Niemann-Pick Type A: DNA testing of <i>NP1</i> gene <sup>13, 15, 19</sup>

All women considering pregnancy should have a screening history in the preconception visit. Providers should ask about risks to pregnancy based on maternal age, maternal and paternal medical conditions, obstetric history, and family history. Ideally, a three-generation family medical history should be obtained for both members of the couple with the goal of identifying known genetic disorders, congenital malformations, developmental delay/mental retardation, and ethnicity.

[The clinical content of preconception care: genetics and genomics.](#)

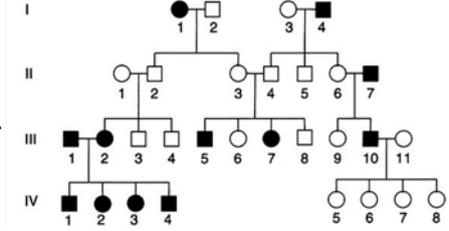
Solomon BD, Jack BW, Feero WG.

Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S340-4

## Klinik Genetik

- Soygeçmiş

- En az 3 jenerasyonu içeren detaylı pedigrî
- İndeks vakaya benzer özellikte birey sorgusu
- Özellikle dismorfik-sendromik ortak özellikler
- Ailesel kanser hikayesi



### Who Is Recommended To Complete Premarital Or Preconception Genetic Screening?

- Couples in which either spouse has a family history of hereditary disease
- Couples who previously had a genetically abnormal child
- Couples who are close or distant relatives and know of a family history for genetic disease
- Couples with no known family history for genetic disease and who would like to complete screening as an extra precaution

## GENİŞLETİLMİŞ EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA PANELİ (NEXT SEQ CİHAZI)

### TÜRKİYE MODEL ÖNERİSİ ÖRNEĞİ

HASTALIK	METOD	EK TEST	NGS MALİYET (\$)	MLPA MALİYET (\$)	TP-PCR MALİYET (\$)	TOPLAM MALİYET (\$)
BETA TALASEMİ	NGS DİZİLEME	-	3,3 \$	NA		
SMA	MLPA (%95-98)	NGS DİZİLEME (%2-5)	NA	12,5 \$		
DMD	MLPA (%65-75)	NGS DİZİLEME (%25-35)	16,7 \$	46 \$		
KİSTİK FİBROZİS	NGS DİZİLEME (%97-98)	MLPA (%2-3)	10 \$	NA		
FRAJİL X	TP-PCR	-	NA	NA	7,5 \$	
			30 \$	58,5 \$	7,5\$	96\$

87

### Pre-implantation genetic screening

Pre-implantation genetic screening (PGS) is an in vitro (IVF) process used to test embryos for serious inherited genetic conditions and chromosomal abnormalities before pregnancy. This can be especially important for a parent or parents already diagnosed with a rare disorder, or for those parents who have previously had a child that has been diagnosed with a rare disorder. PGS checks the number of chromosomes in each embryo developed in the laboratory five or six days after fertilisation.

How it works:

- An embryo is created through IVF
  - Five or six cells are removed with a fine glass needle
  - Cells are tested for specific genetic conditions or chromosomal disorders
  - Embryos with normal chromosomes can then be implanted in the mother's womb, or frozen for later implantation.
- In New Zealand, pre-implantation genetic screening is permitted for serious conditions where a child has at least a 1:4 chance of inheriting the condition or chromosomal abnormality.

**All Patients starting the IVF procedure are strictly recommended to perform all tests belonging to the basic panel of genetic tests.**

### Public funding and eligibility

Parents need to meet a number of criteria to receive a referral for a publicly funded consultation and treatment with a fertility specialist. Some criteria depend on your District Health Board. You can look up your region through [this link on the Fertility Associates website](#) to check the relevant criteria and referral process for your region for accessing a publicly funded consultation and treatment.

Fertility Associates provides free 15 minute confidential phone consultations with a nurse, to discuss your fertility and the options available. You can book a consultation through [this link on the Fertility Associates website](#).

More information about fertility and genetic screening can be found on the [Fertility Associates website](#).



## The Danish Registers

**EPIDEMIOLOGY**

### When an Entire Country Is a Cohort

Denmark has gathered more data on its citizens than any other country. Now scientists are pushing to make this vast array of statistics even more useful.

Science 31 March 2000:  
Vol. 287 no. 5462 pp. 2398-2399

- Neonatal history
- Clinical history
- Specific disease register
- National Danish Pathology Databank
- Disease Screening
- Other laboratory tests
- Vaccination history
- Social, school and education
- Prescription database
- Clinical Quality databases

89

## The Danish Biobanks

- Danish National Biobank
- Danish Cancer Society biobanks
- Danish National Birth Cohort biobank
- Danish Phenylketouria Cards (blood from all Danes since 1976)
  - The National Danish Cancer Biobank
  - Danish Pathology Bank (approx. 25 million tissue samples)
  - Disease specific biobanks
  - Local hospital and research project biobanks

90

## Danish Biobank Register

