

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLE HEKİMLİĞİ VE ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ASİSTAN VE UZMAN DOKTORLARI ARASINDA KALITSAL
METABOLİK HASTALIK FARKINDALIK DÜZEYİNİN
ÖLÇÜLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. DUYGU ÖZBEK SİDDIQI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LEYLA TÜMER

ANKARA
NİSAN 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLE HEKİMLİĞİ VE ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ASİSTAN VE UZMAN DOKTORLARI ARASINDA KALITSAL
METABOLİK HASTALIK FARKINDALIK DÜZEYİNİN
ÖLÇÜLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. DUYGU ÖZBEK SİDDİQUI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LEYLA TÜMER

ANKARA
NİSAN 2022

TEŞEKKÜR

Çocukların gözlerinde bir ‘fer’ olma, sağlıklarını koruma ve şifalarına vesile olma yolunda çıktığım bu uzun ve meşakkatli yolculukta bugüne dek bana emek ve esin veren öncelikle anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ ve tez danışmanım Prof. Dr. Leyla TÜMER olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’ndaki saygıdeğer tüm hocalarıma,

Her zaman destekleriyle yanımda oldukları, beni yüreklendirdikleri ve yorulduğumda nefeslenmem ve yeniden başlamanı gerektğini hatırlattıkları için kıymetli ve emektar anne-babam ve kardeşime,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Meraj SİDDİQUI’ye ve tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Tarihçesi	3
2.1.2 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması	7
2.1.3.1 Aminoasit Metabolizması Bozuklukları.....	9
2.1.3.2 Organik Asidemiler	10
2.1.3.3 Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	10
2.1.3.4 Üre Siklus Bozuklukları	10
2.1.3.5 Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri.....	11
2.1.3.6 Mitokondriyal Hastalıklar	11
2.1.3.7 Lizozomal Depo Hastalıkları.....	12
2.1.3.8 Peroksizomal Hastalıklar.....	12
2.1.3.10 Porfiriler	13
2.1.3.11 Konjenital Glikozilasyon Defektleri	13
2.1.4 Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Klinik Yaklaşım	13

2.1.4.1 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Erken Belirtileri	13
2.1.4.2 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Geç Belirtileri	14
2.1.4.3 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanıya Gidiş	16
2.1.4.4 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Yenidoğan Taraması	18
2.1.4.5 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi.....	20
2.1.4.6 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Postmortem İnceleme.....	22
2.1.4.7 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Prenatal ve Preimplantasyon Genetik Tanı	22
2.2. Dünyada Kalıtsal Metabolik Hastalık Farkındalığı ve Mezuniyet Öncesi Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitiminin Durumu.....	23
2.3. Türkiye’de Kalıtsal Metabolik Hastalık Farkındalığı ve Mezuniyet Öncesi Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitiminin Durumu.....	32
2.4. Amaç.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Katılımcıların Belirlenmesi ve Çalışmanın Süreci	36
3.2. Anketin Ölçtüğü Veriler	36
3.3. Etik Kurul Onayı.....	37
3.4. Verilerin Analizi	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZET	85
9. SUMMARY	88
10. EKLER.....	91
11. ÖZGEÇMİŞ.....	104

KISALTMALAR

AH	: Aile hekimi
AHA	: Aile hekimliği asistanı
AHU	: Aile hekimliği uzmanı
ATP	: Adenozin trifosfat
CDG	: Konjenital glikozilasyon bozuklukları
ÇEP	: Çekirdek eğitim programı
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DNPH	: Dinitrofenilhidrazin testi
GA	: Güven aralığı
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KKTC	: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
KMH	: Kalıtsal metabolik hastalık
LDH	: Lizozomal depo hastalığı
MSUD	: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NH	: Nadir hastalık
NTP	: Neonatal tarama programı
OD	: Otozomal dominant
OMIM	: Mendelyan kalıtım çevrimiçi veri bankası
OR	: Otozomal resesif
OTC	: Ornitin transkarbamilaz eksikliği
PA	: Pediatri (çocuk sağlığı ve hastalıkları) asistanı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PIY	: Primer immün yetmezlikler
PKU	: Fenilketonüri
PU	: Pediatri uzmanı

PYA	: Pediatri yan dal asistanı
PYU	: Pediatri yan dal uzmanı
RNA	: Ribonükleik asit
SMA	: Spinal muskuler atrofi
SPSS	: Sosyal bilimler istatistik paketi
SSIEM	: Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi
UNDP	: Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı
UNTP	: Ulusal Neonatal Tarama Programı



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Patofizyoloji. 1. Reseptör veya Taşıyıcıda Bir Defekt 2. Enzim Defekti 3. Kofaktör Eksikliği 4. Diğer Biyokimyasal Yolun Substrat Tarafından İnhibisyonu 5



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Klinik Sınıflaması.....	8
Tablo 2: Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) Sınıflandırması	9
Tablo 3: Kalıtsal Metabolik Hastalık Erken Dönem Belirti ve Bulguları	14
Tablo 4: Kalıtsal Metabolik Hastalık Geç Dönem Belirti ve Bulguları	15
Tablo 5: Kalıtsal Metabolik Hastalık Temel Laboratuvar Tetkikleri.....	17
Tablo 6: Şüpheli/Kesin Kalıtsal Metabolik Hastalık Olan Bir Hastada Akut Koma Yönetimi	21
Tablo 7: Katılımcıların Demografik Verileri	38
Tablo 8: Branşlara Göre Ulusal Neonatal Tarama Programında Taranan Hastalıkların Bilinme Yüzdeleri.....	45
Tablo 9: Branşlara Göre Olgu Sorularının Bilinme Yüzdeleri.....	54

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Katılımcıların Branş Dağılımları	39
Grafik 2: Katılımcıların Branşlara Göre Mezuniyet Öncesi Eğitim Alma Durumu.....	40
Grafik 3: Katılımcıların Mezuniyet Öncesi Eğitimlerinden Memnuniyet Durumları	41
Grafik 4: Mezuniyet Sonrası Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitimi Alma Durumu.	42
Grafik 5: Ulusal Neonatal Tarama Programı Bilgisinin Branşlara Göre Dağılımı.....	44
Grafik 6: Akraba Evliliği Oran Tahminlerinin Branşlara Göre Dağılımı	46
Grafik 7: Branşlara Göre Dünyada Kalıtsal Metabolik Hastalık Sıklığı Cevapları.	47
Grafik 8: Katılımcıların Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Dair Kullandıkları Kaynak Tercihleri	48
Grafik 9: Katılımcıların Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Dair Bilgi Düzeyleri...	49
Grafik 10: Katılımcıların Branşlara Göre Kendi Kalıtsal Metabolik Hastalık Bilgi Düzeyleri	49
Grafik 11: Katılımcıların Bilgi Almak İstedikleri ve İhtiyaçları Olan Konular .	52
Grafik 12: Katılımcıların Bilgi Almak İstedikleri Kaynaklar	53

1. GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) bir veya daha fazla spesifik enzimin aktivite eksikliğinden veya proteinlerin taşınmasındaki kusurlardan kaynaklanır ve küçük moleküllerin birikmesi, kritik ara ürünlerin eksikliği, spesifik son ürünlerin eksikliği veya alternatif metabolik yolaktaki ürünlerinin zararlı fazlalığına yol açar (1-3). Bilinen 1000'i aşkın KMH bulunmaktadır. Literatürde KMH'ların genel insidansını tahmin eden pek çok çalışma vardır ancak yakın zamanda belirtilen yaklaşık insidans oranları 800 ila 2500 canlı doğumda birdir (4). Bazı ülke veya bölgelerdeki yüksek akraba evliliği oranları insidans oranlarını 50 kata kadar artırabilir (5). Genetik çeşitlilikteki bölgesel farklılıklar, yüksek akraba evliliği oranları ve geniş aile büyüklüğü, tüm KMH'ların genel insidansının oldukça değişken olmasına katkıda bulunur (6, 7). Kalıtsal metabolik hastalıklar toplumda nadir görüldüğü düşünülmesine karşın çok sayıda farklı metabolik hastalık olduğu düşünüldüğünde önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Ülkemizde %25'lere varan (Bu oran bazı coğrafi bölgelerde %42'ye kadar çıkmaktadır.) akraba evliliği oranı düşünüldüğünde bu hastalıkların daha sık akla gelmesi gerekmektedir (8). Klinisyenler ülkedeki bu problemin farkında olmalı ve ayırıcı tanılarında KMH'ları bulundurmalarıdır ayrıca akraba evliliğinin bu ciddi sonuçları ile ilgili toplum bilinçlendirilmelidir.

Metabolik hastalıkların bir kısmının tedavisinin olduğu, bir kısmının da erken tanı ile saptandığında hastanın etkilenmesinin en aza indirilerek yaşamasının mümkün olabileceği bilinmelidir. Tedavisi mümkün olmayan

vakaların tanı alıp birincil vaka olarak tespiti, aileye başka çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlık verilebilmesini sağlar. Aksi takdirde teşhisin gecikmesi etkilenen çocuğa teşhis konulmadan önce ailelerin birden fazla hasta çocuğu olabileceği anlamına gelir (9). Bu tablonun aile ve toplum için büyük bir yük oluşturduğu açıktır.

Yenidoğan döneminde birçok KMH bulgu verir fakat bu dönemde sık görülen asfiksi, enfeksiyon, sepsis vb. durumlar nedeniyle KMH'lar ön planda akla gelmez ve tanıda gecikmeler yaşanır. Günlük pratikte sık karşımıza çıkan büyüme ve gelişme gerilikleri, kusma, sık enfeksiyonlar, destek ve bağ doku bozuklukları altta yatan metabolik hastalığın ilk belirtileri olabilir. Bu hastalıkların sadece yenidoğan döneminde bulgu verdiği düşüncesi de erken çocukluk döneminde, adölesan dönemde ve hatta yetişkinlikte farklı bulgular ile gelen vakalarda KMH tanısının konulmasını geciktirmektedir.

Bu çalışmada ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranları nedeniyle sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan KMH'ların, KMH belirti ve bulgularına sahip hastaların ilk başvurdıkları doktorlar olan aile hekimleri ve çocuk doktorları arasındaki farkındalığını ölçmek amaçlanmıştır. Farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa etkisi de araştırılmıştır. Doktorların KMH tanısı koyabilme seviyesine, KMH'ların oldukça sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye'de tanı gecikmesi probleminin çözülmesine ve farkındalığının artırılabilmesinin önündeki engellere ışık tutmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Tarihçesi

Kalıtsal metabolik hastalıklar bir veya daha fazla spesifik enzimin aktivite eksikliğinden veya proteinlerin taşınmasındaki kusurlardan kaynaklanır ve küçük moleküllerin birikmesi, kritik ara ürünlerin eksikliği, spesifik son ürünlerin eksikliği veya alternatif metabolik yolaktaki ürünlerinin zararlı fazlalığına yol açar (1-3). KMH Sir Archibald Garrod tarafından 20. yüzyılın başlarında tanımlanmıştır. Bu tıp dalının geliştirilmesindeki en önemli kilometre taşlarından biri ise 1934'te Dr. Asbjørn Følling tarafından fenilketonüri (PKU) hastalığının tanımlanması olmuştur (1, 2). Dr. Følling'in hastalığı keşfinden yaklaşık otuz yıl sonra KMH'ların teşhisinde metabolitlerin ölçümü uygulaması ilk olarak Dr. Robert Guthrie tarafından 1961 yılında PKU teşhisi için başlatılmıştır (3). Garrod'un KMH kavramını tanımlaması siyah bebek bezlerinden hareketle alkaptonüriyi tanımlamasıyla başlamıştır. Aynı dönemde Garrod'un alkaptonüri üzerine çalışmaları devam ederken tarihi bir gelişme daha olmuş ve 1900'de, yaklaşık kırk yıllık bilinmezlikten sonra Gregor Mendel'in kalıtım üzerine çalışmaları yeniden keşfedilmiştir. Mendel'in öğrencilerinden Botanikçi William Bateson 1902'de "Mendelyan Kalıtımın İlkeleri"ni yayınlamış ve çalışmasında Garrod'un çalışmalarından da bahsetmiştir (10). Bateson ve Garrod'un yazışmaları KMH'nın genetik temelini anlaşılmaya katkıda bulunmuştur. Mendelizmin insan hastalıklarındaki önemini ilk takdir eden bilim insanlarından

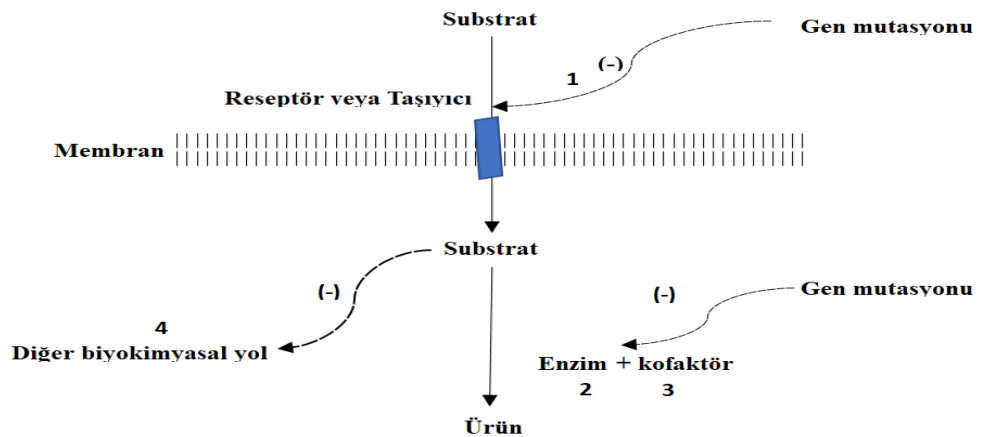
biri Garrod'dur. Garrod sadece çekinik kalıtımın tıbbi önemini takdir etmekle kalmamış aynı zamanda daha geniş ve daha önemli olan insan kimyasının bireyselliği kavramının gerçekliğini de ortaya koymuş, kuzen ve akraba evlilikleri ile çekinik kalıtımı ilişkilendirmiştir (11, 12). 1958 yılında genetikçi George Beadel Nobel Tıp Ödülü konuşmasında Garrod'un genetik çalışmalarının önemine değinmiştir (11, 13).

2.1.2 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi

Kalıtsal metabolik hastalıklar; bir enzimin, onun kofaktörünün veya taşıyıcısının eksikliğinden ya da anormalliğinden kaynaklanan ve bir substratın birikmesine veya ürünün eksikliğine neden olan kalıtsal tek gen bozukluklarıdır. Her biri tek başına nadir görülmekle birlikte tüm KMH'lar çocukluktaki genetik bozuklukların büyük bir bölümünü oluşturan önemli morbidite ve mortalite nedenidirler. Özellikle son dekatta KMH tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve tedavi edilmeyen vakalarda mortalite ve morbiditeyi önlemek için erken teşhis çok önemlidir (7, 14-16).

Kalıtsal metabolik hastalıkların büyük bir kısmı otozomal resesif (OR) bir şekilde kalıtılır. OR hastalıklarda fenotipler yalnızca mutasyona uğramış allelin her iki ebeveyn kopyası kalıtılırsa ortaya çıkar. Homozigot mutant genin kalıtımı, heterozigot ebeveynlerde akraba evlilikleri veya ikinci allelde rastgele bir mutasyonla meydana gelebilir. Bazı KMH'lar X'e bağlı alleller olarak kalıtılır bu nedenle erkeklerde daha yüksek insidans oranları vardır. Kadınlarda değişken

rastgele X kromozomu inaktivasyon sendromu (Lyon Hipotezi) nedeniyle X'e bağılı KMH'lar bir dokudan diğerine veya bir kadından (eğer etkilenmişse) diğerine oldukça değişken manifestasyonlara sahip olabilir. KMH'ların küçük bir kısmı otozomal dominant (OD) modelde kalıtılır. Başka bir nadir kalıtım modeli ise solunum zinciri bozukluklarının alt kümelerinde olduğu gibi yalnızca maternal kökenli mitokondriyal deoksiribo nükleik asite (DNA) bağılı KMH'lardır. Genetik kusurlar; mutant enzimlerin veya taşıyıcıların işlev kaybına veya işlev kazanmasına neden olan nokta mutasyonlarını, delesyonları, insersiyonları veya kromozomal yeniden düzenlemeleri içerir (7, 17). Çoğu KMH bozukluğunun arkasındaki patofizyoloji substratların doğrudan ürünlerine yetersiz dönüşümüyle sonuçlanan spesifik bir enzim kusurudur. Bu kusur, dönüşme sonucu oluşacak temel ürünlerin azalmasına ek olarak toksik etkilere ve anormal alternatif substrat metabolizmasına neden olan maddelerinin birikmesine yol açar (Şekil 1) (7, 18, 19).



Şekil 1: Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Patofizyoloji. 1. Reseptör veya Taşıyıcıda Bir Defekt 2. Enzim Defekti 3. Kofaktör Eksikliği 4. Diğer Biyokimyasal Yolun Substrat Tarafından İnhibisyonu

Kalıtsal metabolik hastalık insidansı ve prevalansı ülkelere göre farklılık gösterir, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülke veya bölgelerde sıklık artmaktadır. Waters ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde küresel olarak tüm KMH'ların tahmini doğum prevalansı 100.000 canlı doğum başına 50.9 (%95 GA=43.4-58.4) olarak bildirilmiştir. Tek tek bakıldığında KMH sınıflarının meta-tahminleri, her 100.000 canlı doğum başına 14.7 vaka (%95 GA=12.2-17.2) ile amino asit metabolizma bozukluklarının en yüksek doğum prevalansına sahip olduğunu ve bunu her 100.000 canlı doğum için 13.3 (%95 GA=9.48-17.02) vaka ile lizozomal depo hastalıklarının (LDH) izlediğini göstermiştir. Yüksek doğum prevalansı bildirilen diğer KMH sınıfları arasında organik asidemiler, mitokondriyal bozukluklar, yağ asidi oksidasyon defektleri ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları sırasıyla 100.000 canlı doğum başına 8.7 (%95 GA=7.2-10.3), 8.2 (%95 GA=5.4-10.9), 6.5 (%95 GA=5.2-7.9) ve 6.2 (%95 GA=4.5-7.9) vaka sayısı ile yer almaktadır. Diğer bazı dikkate değer KMH alt sınıfları arasında PKU ve orta zincirli açıl-koenzim A dehidrojenaz eksikliği bulunur ve sırasıyla 100.000 canlı doğumda 6,6 (%95 GA=5,3-7,8) ve 5,8 (%95 GA=4,4-7.2) vaka sayısına sahiptirler (sırasıyla toplam amino asit metabolizma bozukluklarının %45'ini ve toplam yağ asit metabolizma bozukluklarının %89'unu oluştururlar) (20).

Aynı çalışmada tüm nedenlere bağlı KMH'ya atfedilebilen tahmini küresel ölümler 100.000 canlı doğum başına 3.2 (1.2-5.3) vaka olarak belirlenmiş ve vaka fatalite hızı meta tahmini %13 (%95 GA=6-21) olarak tespit edilmiştir. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalardan biri dışında tümü yüksek gelirli ülkelerden

geldiğinden ve hiçbirisi düşük gelirli ülkelerden gelmediğinden bu rakamların muhtemelen eksik bir tahmini yansıtır olması olasıdır. Özellikle KMH'dan kaynaklanan birçok erken çocukluk ölümünün doğru bir teşhis olmaksızın meydana geldiği akılda tutulmalıdır. Meta-analiz sonuçları yüksek gelirli ülkelerde %2-23 arasında değişen, orta gelirli ülkelerde %33'e yükselen ve düşük gelirli ülkelerde muhtemelen daha yüksek olan bir KMH vaka fatalite hızını göstermektedir. Tahmini doğum prevalansına uygulanan bu vaka fatalite hızı ile Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı (UNDP) projeksiyonları birleştirildiğinde, yılda KMH sebepli oluşan 23.529 ölüm, küresel çocuk ölümlerinin yaklaşık %0,4'üne tekabül etmektedir (20-22).

Suudi Arabistan'da KMH kümülatif insidansı 1:667 olarak bildirilmiştir (23). Katar'daki neonatal tarama programı (NTP) ile tespit edilen genel KMH sıklığının 1:966 olduğu bildirilmiştir. Almanya'da yapılan bir pilot tarama programı KMH'lar için 1:2920'lik bir sıklık ortaya çıkarmıştır (24). ABD'deki NTP, biyotinidaz eksikliği için 1:67766, klasik galaktozemi için 1:53554, akçağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) için 1:197714 ve PKU için 1:23080 insidansını ortaya çıkarmıştır (25). Türkiye'de PKU insidansı 1:5049 olarak bildirilmiştir (26).

2.1.3 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması

Biriken substrata, etkilenen enzim grubuna ve kusurlu yolağa sahip organelere veya klinik tabloya dayalı olarak çeşitli KMH sınıflandırmaları

yapılmıştır. Patofizyolojik bir bakış açısıyla KMH klinik sınıflandırılması Tablo 1 (7, 14)'de gösterilmektedir.

Etkilenen ana substrata odaklanan Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir (7, 27).

Tablo 1: Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Klinik Sınıflaması

Tip	Tanım	Örnekler
İntoksikasyon tipi hastalıklar	Ana patoloji toksik substratın birikmesinden kaynaklanır	Aminoasidopatiler • MSUD • PKU • Homosistinüri • Tirozinemi • Sitrülinemi • Argininosüksinik Asidüri Organik Asidemiler • Propiyonik • Metilmalonik • İzovaleik • Glutarik Tip I • 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liyaz eksikliği Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları • Galaktozemi • Herediter Fruktöz İntoleransı • Glikojen Sentez Bozuklukları
Enerji metabolizması bozuklukları	Ana patoloji ürünün eksikliğinden kaynaklanır	Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları • Glikojen Depo Hastalığı Tip 1a Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri • Solunum Zinciri Defektleri Mitokondriyal Hastalıklar • Krebs Döngüsü Bozuklukları
Kompleks molekül bozuklukları	Ana patoloji hücresel organellerde kompleks moleküllerin kusurlu katabolizmasından kaynaklanan metabolitlerin kronik birikiminden kaynaklanır.	Lizozomal Depo Hastalıkları • Niemann-Pick hastalığı • Fabry hastalığı • Hunter sendromu • Hurler sendromu • Gaucher hastalığı Peroksizomal Hastalıklar • Zellweger sendromu • Adrenolökodistrofi

Tablo 2: Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) Sınıflandırması

Aminoasit ve peptit metabolizması bozuklukları
Karbonhidrat metabolizması bozuklukları
Yağ asidi ve keton cisimcikleri metabolizması bozuklukları
Enerji metabolizması bozuklukları
Pürinler, pirimidinler ve nükleotidlerin metabolizmasındaki bozukluklar
Sterol metabolizması bozuklukları
Porfirin ve hem metabolizması bozuklukları
Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları
Konjenital glikozilasyon bozuklukları ve diğer protein modifikasyon bozuklukları
Lizozomal bozukluklar
Peroksizomal bozukluklar
Nörotransmitter metabolizması bozuklukları
Vitaminlerin ve (protein olmayan) kofaktörlerin metabolizmasındaki bozukluklar
İz elementlerin ve metallerin metabolizmasındaki bozukluklar
Ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki bozukluklar ve varyantlar

2.1.3.1 Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

Aminoasidopatilere, aminoasitlerin metabolik yollarındaki kalıtsal bir kusur neden olur. Semptomlar genellikle toksik maddenin birikmesinden kaynaklanır. İlk belirtiler veya semptomlar genellikle yenidoğan döneminde, beslenmeden birkaç gün sonra ve protein maruziyeti sırasında ortaya çıkar.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı gibi bozukluklarda hastalık hemen tanınmaz ve tedavi edilmezse klinik seyir ensefalopati, koma veya ölüme kadar ilerleyebilir. PKU gibi hastalıklar tedavi edilmezse mental ve motor retardasyonla sonuçlanır (7, 26, 28).

2.1.3.2 Organik Asidemiler

Organik asidemiler, dallı zincirli aminoasitlerin bozunmasındaki kalıtsal enzim kusurlarından kaynaklanan anormal ve toksik organik asitlerin birikmesi ile karakterize edilir. Yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelirler. İlk sağlıklı dönemin ardından çocuklarda genellikle yaşamı tehdit eden yetersiz beslenme, kusma ve uyuşukluk ile metabolik dekompanstasyon gelişir. Klinik tablo hemen tanınmaz ve tedavi edilmezse ölüme kadar gidebilir. Daha büyük çocuklarda genellikle gelişimsel gecikme veya gerileme mevcuttur. Bazı hastalarda kemik iliği baskılanmasından kaynaklanan sitopeni ile de karşılaşılabilir (7).

2.1.3.3 Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları

Karbonhidrat metabolizmasının en yaygın bozuklukları glikojen depo hastalıkları, kalıtsal fruktoz intoleransı ve galaktozemidir. Bozukluğa bağlı olarak hipoglisemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve miyopatiye yol açabilirler. Meyvelerle beslenmeyi reddetmek, kalıtsal fruktoz intoleransının karakteristik bir özelliğidir. Klasik galaktozemide katarakt ve erken başlangıçlı Escherichia coli sepsisi sıklıkla görülür (19).

2.1.3.4 Üre Siklus Bozuklukları

Üre döngüsündeki enzimlerden herhangi birinin eksikliği üre atılımının bozulmasına neden olur. Üre siklus bozuklukları yenidoğanlarda birkaç gün beslenmeden sonra şiddetli hiperamonyemik ensefalopati ile ortaya çıkar.

Rezidüel enzim aktivitesi olan hastalarda geç başlangıçlı bir klinik tablo görülür (28).

2.1.3.5 Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri

Bu bozukluklar kısa, orta veya uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasındaki kusurları içerir. Ensefalopatili hipoglisemi özellikle açlık sırasında yağ asidi oksidasyon kusurları olan hastalarda en sık görülen bulgudur. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ile birlikte hepatomegali de görülebilir. Hiperamonyemi ve metabolik asidoz da oluşabilir. Ketogenezdeki kusurlar genellikle hipoglisemi, asidoz ve hepatomegali ile kendini gösterir. Ketoliz kusurları ise tekrarlayan ketoasidoz atakları ile kendini gösterir (19).

2.1.3.6 Mitokondriyal Hastalıklar

Mitokondriyal bozukluklar esas olarak Krebs döngüsü veya elektron taşıma zincirinden kaynaklanan adenosin trifosfat (ATP) sentezindeki bir kusur ile karakterize edilir. Sonuç; iskelet kası, beyin, kalp, böbrek ve karaciğer gibi işlev görmek için önemli miktarda enerji gerektiren tek veya çoklu organların tutulumudur. Klinik belirti ve semptomlar genellikle miyopati, beslenme güçlüğü, kusma, kardiyomiyopati, karaciğer yetmezliği, nöbetler, merkezi sinir sistemi anormallikleri, gelişimsel gecikme, retinopati, körlük, sağırılık, fokal nörolojik bulgular veya renal Fanconi sendromundan oluşur (7).

2.1.3.7 Lizozomal Depo Hastalıkları

Lizozomal depo hastalıkları doku ve organlarda glikozaminoglikanlar, glikoproteinler veya glikolipidlerin birikmesine yol açan doğal substratların lizozomal yıkımındaki bozukluktan kaynaklanır. Genel olarak klinik özellikler; LDH tipine bağlı olarak ilerleyici hepatomegali, splenomegali, nörolojik gerileme, kaba yüz özellikleri, eklemlerin kısıtlı hareketliliği ve periferik nöropatiden oluşur (16).

2.1.3.8 Peroksizomal Hastalıklar

Bu bozukluklar çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki kusurları içerir. Nörolojik tutulum ve karaciğer tutulumuna ek olarak dismorfik özellikler peroksizomal bozuklukların klinik tablosunu oluşturur. Adrenolökodistrofide tabloya adrenal bezlerin etkilenmesi de eklenir (7).

2.1.3.9 Purin ve Pirimidin Metabolizması Bozuklukları

Purin ve pirimidinler; ribonükleik asit (RNA), DNA, ATP ve nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) önemli kısımlarını oluşturur. Pürinlerin ve pirimidinlerin metabolizmasındaki kusurlar arasında böbrek taşı, nörolojik işlev bozukluğu, zihinsel ve motor gerilik, kendi kendini yaralama, hemolitik anemi ve immun yetmezlik sayılabilir (14, 19).

2.1.3.10 Porfiriler

Porfiriler hem biyosentetik yolunun kalıtsal kusurlarıdır ve bu nedenle vücut porfirinleri veya porfirin öncüleri dokularda birikir. Sinir sistemi ve/veya deri en sık etkilenen sistemlerdir (14, 19).

2.1.3.11 Konjenital Glikozilasyon Defektleri

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) proteinlerin translasyon sonrası glikozilasyonu için gerekli olan enzimlerin kalıtsal eksikliğinden kaynaklanır. CDG'ler, CDG'nin tipine bağlı olarak çok çeşitli klinik belirti ve semptomlara sahip çoklu sistem bozukluklarıdır. Belirtiler arasında merkezi sinir sistemi tutulumu, gelişimsel gecikme, gelişme geriliği, hipoglisemi, subkutan yağın anormal dağılımı, karaciğer fonksiyon anormallikleri, protein kaybettiren enteropati yer alır (15, 16, 19).

2.1.4 Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Klinik Yaklaşım

2.1.4.1 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Erken Belirtileri

Non-ketotik hiperglisinemi, glutarik asidüri tip II ve bazı mitokondriyal hastalıklar, kobalamin ve üre siklus kusurları gibi bozuklukların doğum öncesi dönemde başladığı bilinmektedir. Ayrıca, LDH'ların bir kısmı immün olmayan hidrops fetalis olarak ortaya çıkabilir (14, 29, 30, 31, 32). Yenidoğan döneminde koma, hipotoni veya hipertoni, nöbetler, organomegali en sık görülen klinik semptomlardır. Doğumu takip eden belirli bir sağlıklı dönemden sonra, belirti ve semptomlar tipik olarak başlar ve bu intoksikasyon tipi KMH'nın özelliğidir.

Aminoasidopatilerin şiddetli formları, dallı zincirli organik asidemiler, üre siklus defektleri, mitokondriyal bozukluklar, peroksizomal kusurlar ve ketoliz kusurları genellikle bu dönemde görülür (Tablo 3) (7, 33).

Tablo 3: Kalıtsal Metabolik Hastalık Erken Dönem Belirti ve Bulguları

Klinik Prezantasyon	Belirti-Bulgu	Metabolik Hastalık
Nörolojik	Ensefalopati	Dallı Zincir Aminoasit Bozuklukları Üre siklus defektleri
	Nöbet	B6-cevaplı nöbetler Folinik asit-cevaplı nöbetler
Hepatik	Karaciğer yetmezliği	Galaktozemi Hereditör Fruktöz İntoleransı Tirozinemi Tip 1 Mitokondriyel Hastalıklar Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği
	Hepatosplenomegali	Lizozomal Depo Hastalıkları
Kardiyak	Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği	Uzun Zincirli Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri
Hipoglisemi	Hepatomegali	Glikojen Depo Hastalığı tip 1 ve 3 Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri

2.1.4.2 Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Geç Belirtileri

Daha yüksek rezidüel enzim aktivitesine sahip hastalar genellikle daha geç yaşta başvururlar. Bu başvurular çocukluk, ergenlik ve hatta yetişkinlik döneminde olabilir. Klinik tablo genellikle kronik ilerleyici seyir sırasında tekrarlayan ataklardan oluşur. Atakların başlaması ateş, substratın diyetle aşırı alımı, aşırı açlık ve eşlik eden ilaçlar tarafından tetiklenebilir. Klinik belirti ve semptomlar; makrosefali, mikrosefali, dikkat eksikliği, mental ve motor retardasyon, hipo/hipertoni, spastisite, nöbetler, hareket bozuklukları, felç, ataksi, stupor, koma, psikiyatrik belirtiler gibi nörolojik bulguları; ağrı, rabdomiyoliz gibi kas bulgularını; organomegaliyi, trombositopeni, pansitopeni gibi hematolojik anormallikleri; kaba yüz bulguları gibi dismorfik özellikleri; ve ayrıca iskelet anormalliklerini, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği (kardiyomiyopati),

oftalmolojik bulgular, gelişme geriliği, duyuşal problemler ve cilt lezyonları gibi bozuklukları içerir (Tablo 4) (7, 14, 33-35).

Tablo 4: Kalıtsal Metabolik Hastalık Geç Dönem Belirti ve Bulguları

Klinik prezentasyon	Belirti-Bulgu	Metabolik Hastalık
Koma	Hipoglisemi	Glukoneogenez ve Glikojen Sentez Bozuklukları Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri
	Asidoz	Organik Asidemiler Ketogenez Defektleri Mitokondrial Hastalıklar Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri
	Hiperamonyemi	Üre Siklus Defektleri HHH Sendromu Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri
Nörolojik	Beyin ödemi	Üre Siklus Defektleri MSUD
	Ataksi	Üre Siklus Defektleri Non-Ketotik Hiperglisinemi
	Distoni	Homosistinüri Wilson Hastalığı Nörotransmitter Defektleri
Kardiyak	Kardiyomiyopati	Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri Fabry Hastalığı
	Aritmi	Fabry Hastalığı
Hepatik	Hepatomegali ve Karaciğer Yetmezliği	Lizozomal Depo Hastalıkları Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği
	Reye Benzeri Semptomlar	Üre Siklus Defektleri Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri Glikolizasyon Defektleri
Gastroenterolojik	Karın Ağrısı	Porfiriler Tirozinemi tip 1 Organik Asidemiler Fabry Hastalığı
Hematolojik	Pansitopeni	Gaucher Tip 1 Glikojen Depo Hastalığı Tip 1B Lizinürik Protein İntoleransı Kobalamin ve Folat Metabolizma Bozuklukları
Nefrolojik	Tübülopati	Galaktozemi Tirozinemi tip 1 Sistinozis Hereditör Fruktöz İntoleransı
	Nefrolitiyazis	Sistinüri Oksalüri Ksantinoksidaz eksikliği
Vasküler	Tromboembolik Olaylar	Homosistinüri Fabry Hastalığı Organik Asidemiler Üre Siklus Defektleri

Oftalmolojik	Katarakt	Galaktozemi Fabry Hastalığı Lizinürik Protein İntoleransı Homosistinüri
Kas ve İskelet Sistemi	Kemik Krizleri	Porfiriler Fabry Hastalığı Gaucher Hastalığı
	Egzersiz İntoleransı	Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri Glikojen Depo Hastalığı Tip 5 ve 7
Dermatolojik	Cilt Döküntüleri	Porfiriler Hartnup Hastalığı
	Alopesi	Porfiriler Biotinidiaz Eksikliği
	Anjiokeratomlar	Fabry Hastalığı
Dismorfoloji	Kaba Yüz Görünümü	Mukopolisakkaridozlar

2.1.4.3 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanıya Gidiş

Genel olarak KMH'nın kesin tanısı için bir dizi ileri tetkiğe ihtiyaç vardır. Özellikle özgül olmayan belirti ve semptomlarla başvuran hastalarda aşamalı bir yaklaşım tercih edilirken daha spesifik bir klinik tablo ile başvuran hastalarda daha hedefe yönelik bir yaklaşım kullanılabilir. KMH olma potansiyeli taşıyan her hastanın kesin tanısı için enzimatik ve/veya moleküler tanıya ihtiyaç duyulacaktır. Bununla birlikte klinik bulgulara ek olarak daha basit laboratuvar testleri bazı ipuçlarının elde edilmesine ve erken müdahaleyi kolaylaştırmak için en azından bozulan biyokimyasal yolun yerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Atakların olmadığı sorunsuz dönemlerde artan metabolit(ler)i hedefleyen biyokimyasal testlerin tüm sonuçlarının normal olabileceği ayrıca metabolik ataklar sırasında metabolitlerdeki artışın belirgin hale gelme olasılığının yüksek olduğu unutulmamalıdır (33, 36).

2.1.4.3.1 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Temel Tetkikler

Kalıtsal metabolik hastalık olduğundan şüphelenilen bir hastada yapılacak ilk testler genellikle hastanelerin çoğunda yapılabilecek basit testlerden oluşur (Tablo 5). Bu testlerdeki herhangi bir pozitif sonuç genellikle hem KMH ön tanısını destekler hem de ileri ve tanısal testlerin yapılması için yol göstericidir ayrıca bu ön testlere dayalı olarak ilk terapötik yaklaşım başlatılabilir (35-37).

Tablo 5: Kalıtsal Metabolik Hastalık Temel Laboratuvar Tetkikleri

Örnek	Tetik
Kan	Tam kan sayımı, periferik yayma Kan üre nitrojeni, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz, direkt ve indirekt bilirubinler, alfa-fetoprotein, alkalın fosfataz Sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor dahil elektrolitler Glikoz, ketonlar Kan gazı, laktat, piruvat, amonyak Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı
İdrar	Tam idrar tahlili İdrarda redüktan madde, redüktan maddeler için idrar kromatografisi İdrar ketonları Ferrik klorür testi Dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi Siyanür nitroprussid testi Glikozaminoglikanlar Keto asitler

2.1.4.3.2 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda İleri Tetkikler

Bu araştırmalar genellikle KMH için uzmanlaşmış merkezlerde yapılır ve ayırıcı tanının daha ileriye taşınmasına yardımcı olur ancak benzer veya aynı substratlar veya metabolitler farklı KMH'larda artabileceğinden bu araştırmalar genellikle tanısal değildir (38). Bu tetkiklere amino asit analizleri, idrar organik asit analizleri, karnitin ve açılakarnitinler, çok uzun zincirli yağ asitleri, transferrin

izoformlarının izoelektrik odaklama elektroforezi, idrar glikozaminoglikanları, vücut sıvılarının spektrofotometrik incelenmesi, biyoışaretçiler örnek verilebilir (7).

2.1.4.3 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanısal Tetkikler

Bu testler enzim analizi ve moleküler genetik testlerden oluşur. Genel olarak KMH'ya neden olan genetik değişiklikler missense mutasyonlardır. Küçük veya büyük delesyonlar veya duplikasyonlar da görülebilir. Moleküler tekniklerin çoğu araştırılacak DNA bölgesinin amplifikasyonu için bir yöntem olan polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanmaktadır. KMH tanısında kullanılan moleküler yöntemler dört ana başlık altında incelenebilir: önceden belirlenmiş mutasyonlar için kullanılan yöntemler, heterojen veya bilinmeyen mutasyonlar için kullanılan yöntemler, mutasyon taraması için kullanılan yöntemler, büyük yeniden düzenlemeler için kullanılan yöntemler (7, 39).

2.1.4.4 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Yenidoğan Taraması

Neonatal tarama programı, KMH'ların erken teşhisi için çok önemli bir uygulama olmakla birlikte morbidite ve mortaliteyi önlemek, erken tedaviye başlamak için de büyük önem taşır. İlk NTP çabası 1959'da PKU için Dr. Robert Guthrie tarafından gösterilmiştir. Test bir bakteriyel inhibisyon testidir ve birçok ülkede NTP için uzun yıllardır kullanılmaktadır. PKU için zorunlu NTP uygulayan ülkelerde zeka geriliği oranında önemli bir azalma rapor edilmiştir. 1990'ların başında, tandem mass spektrometrisinin tanıtılması devrim niteliğinde değişiklikler getirmiş ve bu teknoloji sadece 0,3 mL tam kan gerektiren tek bir

kuru kan damlası kullanarak aynı anda 30-40'tan fazla hastalığın taranmasına imkân sağlamıştır. Günümüzde birçok ülke bu doğru ve hızlı teknoloji ile genişletilmiş NTP yapmaya başlamıştır. Bazı KMH'ların yaygın olduğu popülasyonlarda taşıyıcı taraması da KMH'yı önlemek için önemli bir araçtır (7, 40-43). Öte yandan NTP kapsamında olmayan KMH'ların da akılda tutulması gerekmektedir. Ülkemizde yenidoğan taramaları Fenilketonüri Tarama Programı ile 1987 yılında başlamış ve 1993 yılında tüm Türkiye'de yaygınlaştırılmıştır. Ulusal Neonatal Tarama Programı (UNTP) ise fenilketonüri taramasına konjenital hipotiroidi taramasının eklenmesi ile 25.12.2006 tarihinde başlatılmıştır. Ekim 2008'de biyotinidaz eksikliği, Ocak 2015'ten itibaren ise kistik fibrozis taraması panele eklenmiştir. 2017 yılında konjenital adrenal hiperplazi (KAH) pilot taraması (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) başlatılmış; 2018 yılında KAH taraması 14 ilde, 2019 yılında 22 ilde, 2020 yılında 41 ilde yaygınlaşmış, 2022 yılında ise tüm ülkede uygulanmaya başlanmıştır. İl genelindeki tüm sağlık birimlerinde NTP için alınacak topuk kanları, il sağlık müdürlüğünde toplanarak Ankara ve İstanbul tarama laboratuvarlarına gönderilmektedir. Tarama laboratuvarında her bir hastalık için çalışılan kan sonuçları NTP internet uygulaması üzerinden illere iletilmekte, tarama sonucu şüpheli çıkan bebekler ilgili kliniklere yönlendirilmektedir. Tarama programında her bir hastalık için kurulan bilimsel komisyonlar izleme ve değerlendirme çalışmalarına destek olmaktadır. Tarama çalışmaları sayesinde yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması sağlanabilmekte engelliliğin önüne

geçilmektedir. Tarama paneline eklenebilecek hastalıklar konusunda çalışmalar sürdürülmektedir (44).

Yapılan araştırmalar birçok doktorun metabolik bozukluklar için NTP hakkında güncel bilgiye sahip olmadığını göstermiştir (45-47). Gennaccaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yer alan bir çocuk doktoru, yapılan anket çalışmasının kendisini genişletilmiş yenidoğan taramasından haberdar ettiğini belirtmiştir (48). Bu çalışmalar yaşam boyu eğitim kapsamında doktorların NTP ile ilgili eğitim almasının gerekliliğini göstermektedir. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu ve Japonya Uluslararası İş Birliği Ajansı gibi kurumlar geliştirmekte olan ülkeler için NTP eğitici eğitimi programları düzenlemektedir (49, 50).

2.1.4.5 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi

Özellikle son dekatta KMH tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Neredeyse tüm KMH'ları tedavi etmeyi amaçlayan daha iyi tedaviler için hala çok sayıda çalışma yürütülmektedir. KMH'da erken tedaviye başlamak için erken teşhis morbidite ve mortaliteyi önlemek için çok önemlidir. KMH'da tedavi yaklaşımları iki ana başlıkta incelenebilir:

1. Akut Tedavi
2. Kronik Tedavi

Akut tedavi, şüpheli/kesin bir KMH'dan kaynaklanan akut atağı olan bir hastaya yaklaşmak ve tedavi etmek için alınması gereken tüm önlemleri içerir (Tablo 6) (7, 51).

Tablo 6: Şüpheli/Kesin Kalıtsal Metabolik Hastalık Olan Bir Hastada Akut Koma Yönetimi

Gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon yapın
Hava yolunu emniyete alın, yeterli ventilatör desteği sağlayın
Güvenli venöz erişimi sağlayın
Gerekirse dehidrasyonu tedavi edin, yeterli intravenöz sıvı sağlayın
Elektrolit anormalliklerini tedavi edin
Hipoglisemiye tedavi edin
Hiperamonyemiye tedavi edin
Asidozu tedavi edin
Yeterli kaloriyi sağlayın
Protein alımının kesilmesini akılda tutun

Kalıtsal metabolik hastalıklar için kronik terapötik yaklaşımlar şu şekilde gruplandırılabilir (7):

1. Substratı azaltmak için terapiler
 - a. Diyet kısıtlaması
 - b. Substrat inhibisyonu
2. Eksik ürünün yerine konması
3. Rezidüel enzimin indüksiyonu
 - a. Kofaktör replasmanı
 - b. Şaperon tedavisi
4. Eksik enzimin replasmanı
 - a. Enzim replasman tedavisi
 - b. Hücre/organ nakli
5. Toksik substratın uzaklaştırılması
 - a. Diyaliz/hemofiltrasyon
 - b. Medikal tedavi
6. Gen Tedavisi
7. Deneysel tedaviler

2.1.4.6 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Postmortem İnceleme

Bilinmeyen nedenlerle beklenmedik şekilde ölen tüm hastalardan (ani bebek ölümü sendromu gibi) ebeveynlerden uygun izin ve bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra KMH için uygun örnekleme yapılmalıdır. Bu yaklaşıma metabolik otopsi denir (7, 52-55). Metabolik otopsi birincil vakanın tespitine imkân sağlar ve ailelere genetik danışmanlık verilmesi ile tekrarlayan hasta çocuk sahibi olunmasının önüne geçilebilir.

2.1.4.7 Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Prenatal ve Preimplantasyon Genetik Tanı

Halihazırda tanısı konmuş bir KMH'nın daha önce etkilenmiş ebeveynlerin yeni çocuklarında tekrarını önlemek için çeşitli stratejiler izlenebilir. Herhangi bir prenatal girişim yapılmadan önce daha önce etkilenen aile üyesi için KMH'nın mutlaka biyokimyasal veya moleküler yöntemlerle teşhis edilmesi çok önemli bir noktadır. Son yıllarda, KMH'nın noninvaziv prenatal teşhisi için büyük başarılar elde edilmiştir. Bu yöntem maternal kanda fetal DNA'nın varlığının belgelenmesinden sonra geliştirilmiştir. Maternal kandan fetal DNA'nın ekstraksiyonundan sonra hedeflenen KMH için moleküler testler yapılabilir. Daha önce etkilenmiş aile bireyinde hastalığa neden olan mutasyonlar tespit edilirse tüp bebek materyali bu mutasyonlar için test edilebilir ve mutasyonsuz olan embriyolar aşılabilir. Ancak koryon villüs örnekleri veya amniyositler üzerinde konformasyonel testlerin yapılması önerilir (7, 56, 57).

2.2. Dünyada Kalıtsal Metabolik Hastalık Farkındalığı ve Mezuniyet Öncesi Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitiminin Durumu

Nadir olarak adlandırılmalarına ve tek tek bakıldığında nadir olmalarına rağmen toplu olarak nadir hastalıklar (NH) genel popülasyonda paradoksal olarak yaygındır ve her 17 kişiden 1'i yaşamları boyunca NH'den etkilenir. Kalıtsal metabolik hastalıklar, NH'lar içinde önemli bir alt grubu oluşturur. Bu hastalıkların kümülatif halk sağlığı yükü önemlidir ve insanların %6-8'i hayatlarının bir noktasında NH'den etkilenir ve bilinen yaklaşık 7000 NH vardır (58). 631 NH tanılı hasta ile yapılan bir anket nadir görülen bir hastalığı teşhis etmek için gereken ortalama sürenin 5,6 ile 7,6 yıl arasında değiştiğini göstermektedir (59). Birleşik Krallık Genetik Birliği, her 3 NH hastasından 1'inin doğru teşhisi almak için 2 yıldan fazla beklemesi gerektiğini bildirmektedir (60). Kral Baudouin Vakfı; Belçika'da NH tanılı hastaların %22'sinin doğru tanı almadan önce 5'ten fazla hekimi ziyaret ettiğini, %7'sinin 10'dan fazla hekimi ziyaret ettiğini, %44'ünün ilk anda yanlış tanı aldığını ve bu hastaların da %75'inin yanlış ya da yetersiz tedavi edildiğini bildirmektedir (61).

Tıp eğitiminde NH eğitimindeki eksiklik tanıda gecikmenin önemli bir sebebidir. I.A. Cismondi ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmada NH eğitimine dair yaptıkları bir çalışmada NH eğitiminin dünya çapında eksik olduğu ve eğitimde klinik tablo, hastalık modelleri, tedaviler, sosyal ve etik sorunlara daha çok yer verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmada sağlık bilimleri müfredatındaki eksikliklerden biri olan NH'den etkilenen hastaların klinik özelliklerinin öğretilmesiyle ilgili problemlere dair "Tıp doktorları var olduğunu

bilmedikleri durumlardan şüphelenemez veya bunları inceleyemez; bu nedenle NH'nin tıbbi eğitimin erken dönemlerine dahil edilmesini sağlamak ve çocukların bakımıyla ilgili farklı tıbbi ve bağlantılı uzmanlıklar için lisansüstü kursları teşvik etmek önemlidir.” önerilerinde bulunmuşlardır. Çalışmada klinik araştırma ve deneysel tıp eğitimi ve bunların hastalıkların mekanizmasını anlama ve yeni tedaviler geliştirmedeki rolünün çoğu üniversitede öğretilmediğine vurgu yapılmış, deneysel tıbbın temel bilimciler ile farmasötik sanayideki bilim insanlarıyla ortak bir uygulama süreci olması gerekliliği belirtilmiştir. Klinik araştırma ve deneysel tedavi alanlarında araştırma görevlisi ve yan dal düzeyinde eğitimin önemi irdelenmiştir. Klinik eğitimleri sırasında doktorların belirli bir tedaviyi nasıl uygulayacaklarını öğrenmeleriyle beraber en az bunun kadar önemli olan bu doktorların yeni tedavileri nasıl araştıracakları ve geliştirecekleri konusunda eğitim alabilecekleri bir modelin gerekliliği belirtilmiştir. Çocukları tedavi etmek için mevcut bilimi kullanan klinisyenler olmanın yanı sıra yeni bilginin geliştirilmesine katkıda bulunan bilim insanları olmayı teşvik etmenin önemi de vurgulanmıştır (58, 62).

Aynı çalışmada ayrıca dünyada NH eğitimiyle ilgili gelişmelere de yer verilmiş ve Fransa'nın, 2004 yılının sonunda, NH'yi daha iyi tanımlamak için sağlık profesyonellerini eğitime ana hedefi dahil olmak üzere tahsis edilmiş fonlu kapsamlı bir Ar-Ge planını benimseyen ilk Avrupa Birliği ülkesi olmasından bahsedilmiştir. Fransa'da tüm sağlık çalışanları, tıp doktorları, ebeler, hemşireler ve sağlık görevlileri NH konusunda farkındalığı artıran ve NH hakkında bilgi kaynaklarını tanımlayan 2 saatlik bir eğitime katılmaktadırlar. Nadir hastalıklar

için İspanya stratejisi ise eğitim ve öğretimi içermektedir ve yapılan değerlendirmeler NH'ler hakkında mevcut bilgi ve kaynakları toplamayı, yaymayı, temel sağlık hizmetleri veren uzmanların tanı koyabilmesi ve uygun merkeze sevkı için eğitilebilmelerini, NH'leri olan çocuklarla ilgilenen öğretim kadrosunun temel sağlık bilgilerine erişebilirliğini artırmayı amaçlayan eylemlerin uygulanmasının gerekli olduğunu göstermiştir (58, 62).

Nadir hastalıkların büyük bir kısmını oluşturan KMH eğitimi tıp fakültesi öğretim programlarının büyük çoğunluğunda dünya çapında eksik kalmaktadır. Bu eksiklik kısmen hastalıkların organlara ve sistemlere (kardiyoloji, pulmonoloji, nöroloji, hematoloji, vb.) dayalı geleneksel sınıflandırmasından kaynaklanmaktadır, oysa KMH birçok semptomla ortaya çıkabilir ve herhangi bir senaryoda, herhangi bir yaşta, herhangi bir organı etkileyebilir. Bu durum akademik eğitimden elde edilen hücre biyolojisi ve biyokimya bilgisinin doktorların günlük klinik uygulamalarına çok zayıf aktarımıyla daha da olumsuz hale gelmektedir. Bir KMH'yı başarılı bir şekilde algılamak ve teşhis etmek için doktorların bu konularda sağlam bir klinik eğitime sahip olmaları çok önemlidir. Biyokimyasal ve moleküler testlerin artan karmaşıklığı ve yoğun çalışan doktorlar için bu gelişen alana ayak uydurmanın zorluğu göz önüne alındığında bu etkili ancak karmaşık, zaman alıcı ve pahalı test yöntemleri kontrolsüz bir şekilde kullanılma riski altındadır. Tıp doktorlarında eleştirel ve patofizyoloji temelli bir düşünce oluşturma stratejisini temel alan eğitim programlarının oluşturulması son derece önemlidir (63).

Yetişkin öğreniminin önemli bir bileşeni tecrübe üzerine eğilme ve tecrübeden hareketle öğrenme üzerinedir (64). Farndon ve arkadaşlarının İngiltere'de genetik dışı sağlık profesyonelleriyle genetik eğitimi ve farkındalığı üzerine yaptığı çalışma göstermektedir ki doktorlara bir bilgiyi vermeden önce bunun klinik açıdan neden önemli olduğunu ve bağlamını açıklamak önemlidir. Bundan sonra sağlık hizmeti sağlayıcılar klinik uygulama için bilimsel kavramları anlamının önemini görebilirler. Bu yetişkin öğrenme teorisini yansıtır; doktorlar bir bilgi özellikle hasta bakımıyla doğrudan ilgiliyse ve bilginin klinik alaka düzeyini görebilirlerse en iyi şekilde öğrenirler. Olgu senaryoları ile öğrenme de bu amaca hizmet eder ayrıca böyle bir eğitim modelini uygulamaya sokmak için yöneticilerin ve uygulayıcıların NH eğitiminin önemine ikna edilmeleri gerekmektedir (65). Bu bulgulardan hareketle bu eğitim modeli ile yetişecek doktorların KMH konularını bilimsel, nadir kavramlar olarak görmekten vazgeçip klinik pratikte karşılarına çıkabilecek birer vaka olarak düşünmeleri olasıdır.

Aynı çalışmada doktorlardan biri “Hastalar bize öğretmeden/bizi düzeltmeden önce daha iyi bir eğitim hayatı önem taşır” demekte ve zaman zaman karşılaşılan hastanın ailesinin o NH ile ilgili hizmet veren ilk basamak doktordan daha fazla bilgi sahip olması problemine işaret etmektedir (48, 65, 66).

Kalıtsal metabolik hastalık tanımlı hastaların yeni tetkik ve tedavi yöntemleriyle hayatta kalmaları onların yetişkin yaşa ulaşmalarına imkân sağlamıştır. Böylelikle yetişkin KMH hastalarını takip edecek sağlık profesyonelleri ve merkezlere olan ihtiyaç artmaktadır ancak yakın tarihli uluslararası bir araştırmaya göre, KMH'lı yetişkin hastaları takip eden

merkezlerin çoğu bu alanda mevcut eğitim ve öğretimin durumunun yetersiz olduğunu belirtmektedir (67).

Kalıtsal metabolik hastalıkların nadir görüldüğü düşüncesi ön tanıda akla gelmeyi geciktiren en önemli faktörlerden biridir. Bu gecikme süresi NH için tipik olan, geç ve yanlış tanıya neden olduğu bilinen tanısal sevk döngüsünü besler ayrıca tıp eğitimi süresince bu hastalıklara müfredatta yeterince yer ayrılması, uyarıcı semptom temelli eğitim modeli uygulanmaması nedeniyle de genel KMH farkındalığı düşük seviyede olmaktadır. Vandeborne ve arkadaşlarının Belçika’da 295 doktor arasında yaptığı bir elektronik anket çalışması pratisyen hekimlerin %86’sının NH hakkında bilgilerinin standartların altında veya zayıf olarak, çocuk doktorlarının ise %72’sinin bilgilerini standart altı veya ortalama olarak derecelendirdiğini göstermiştir ayrıca çalışmaya katılan doktorların çoğu Belçika’da nadir hastalıklardan kaç hastanın etkilendiğini doğru bir şekilde tahmin edememektedir. Nadir görülen hastaların sayısının eksik tahmin edilmesi düşük düzeyde NH farkındalığının göstergesi olabilir. Çalışmada önerileri alınan NH uzmanları hasta merkezli bir yaklaşımın benimsenmesinin ve birinci basamak sağlık çalışanlarına NH “uyarıcı semptomlarının” öğretilmesine odaklanmanın önemini vurgulamışlardır (68).

Domaradzki ve arkadaşlarının Polonya’da 350 tıp öğrencisi (5 ve 6. sınıf tıp öğrencileri) arasında yaptığı bir anket çalışmasında ilginç bir şekilde geleceğin doktorlarının %95,4’ünün NH hakkındaki bilgilerini yetersiz (%56,6) veya çok zayıf (%38,7) olarak algılamasına ve %92,2’sinin NH hastalarının bakımı için kendini yeterli hissetmemesine rağmen yanıt verenlerin neredeyse yarısı (%45,7)

tıp müfredatına NH ile ilgili fazladan bir ders eklemenin gerekli olmadığına inanmaktadır (69).

Alqrache ve arkadaşlarının Suudi Arabistan’da içlerinde tıp öğrencilerinin de bulunduğu 400 öğrenci arasında yaptığı kesitsel bir çalışma ne tıp öğrencilerinin ne de tıp dışı öğrencilerin KMH ve yönetimi hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını göstermiştir. Eksik bilgiler arasında; KMH’nın kalıtsal bir hastalık olması, etiyolojisi ve klinik özellikleri verilebilir. Çalışmada farkındalığın artırılması için bu bozuklukların kalıtsal doğasına, rutin yenidoğan tarama programının önemine, ülkede uygun tedavinin mevcut olduğuna vurgu yapılarak odaklı ve benzersiz bir eğitim programı oluşturulması gerektiği belirtilmektedir (70).

Avustralya’da NH ile ilgili eğitimleri ve ihtiyaçları sorulan çocuk doktorlarının sadece %40’ı NH’lerin mezuniyet öncesi eğitimde yeterince kapsandığını belirtmektedir öte yandan ihtisas eğitiminde yeterince kapsandığını belirtenlerin oranı %50’dir ayrıca %28’i de NH olan hastalara bakım verirken yetersiz hissetmektedir. Çocuk doktorları birden fazla kaynağı birleştiren tek bir çevrimiçi portal aracılığıyla erişilebilen NH ile ilgili çevrimiçi eğitim modüllerini (%78) ve sevk edecekleri uzman konsültan listelerini (%82) istemektedirler. NH ile ilgili akıllı telefon uygulamaları ise 50 yaş altı çocuk doktorları ve kadın çocuk doktorları tarafından tercih edilmektedir. Katılımcılar günlük klinik pratiklerinde meslektaşları ile konsültasyon (%92), web tabanlı kaynaklar (%91), ders kitapları (%49) ve cep telefonu veya tablet uygulamaları (%30) ile bilgi aldıklarını belirtmişlerdir (71).

Engel ve arkadaşlarının NH'lere dair hastalar, hasta yakınları ve doktorlar arasında yaptıkları uluslararası anket çalışmasında katılımcılardan hastaya ilk teşhis konulduğunda tedavi ettikleri nadir hastalık veya hastalıklar hakkındaki bilgi düzeylerini derecelendirmeleri istenmiş ve birinci basamak hekimlerinin (%56,4), uzman hekimlere (%6,0) kıyasla bilgi düzeylerini orta veya zayıf olarak değerlendirme oranları çok daha yüksek bulunmuştur. Bilgi düzeyi her iki grup için tanı koydukları zamandan itibaren artmıştır; birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimlerin yalnızca %18,5'i NH hakkındaki bilgi düzeylerini tanı anında mükemmel veya iyi olarak derecelendirirken anketin yapıldığı anda %58,6'sı bilgi düzeyini mükemmel veya iyi olarak derecelendirmiştir. Uzmanların da bilgi düzeylerini artırdığı gözlenmiştir; NH hakkındaki bilgilerini tanı anında %59'u mükemmel veya iyi olarak derecelendirirken anketin yapıldığı zaman mükemmel veya iyi olarak derecelendirenlerin oranı %76,9'a yükselmiştir (72).

Nadir hastalıklar başlığı altında yer alan primer immün yetmezliklere (PIY) dair birçok branştan doktor arasında yapılan bir çalışmada PIY eğitim programının uygulanmasından sonra konuyla ilgili soruların doğru cevaplanma yüzdesinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Çalışmada farkındalığa etkisi olduğu gösterilen PIY'lerin uyarıcı işaretlerini, tanı aşamalarını, normal immünoglobulin düzeylerini, lenfosit alt gruplarını ayrıca en yaygın PIY'ler için ana tanı kriterlerini vurgulamaya ayrılmış sayfaları içeren bir masa üstü takvimi oluşturulmuş, teşhis algoritmaları geliştirilmiş ve doktorlara yönelik "primer immün yetmezlikler için teşhis algoritmaları" kılavuzları oluşturulmuş ve bu materyallerin ücretsiz dağıtımını sağlanmıştır (73).

Gómara ve arkadaşlarının İspanya’da asistan doktorlar, hemşireler ve sağlık bilimleri dışı üniversite öğrencileri arasında yaptığı bir çalışma asistan doktorların NH hakkında ankete katılan diğer gruplardan biraz daha fazla genel bilgiye sahip olmalarına rağmen geleceğin sağlık ve sağlık dışı profesyonellerinin bu konuda düşük bilgi düzeyine sahip olduğunu ve hiçbirinin NH’ye fon tahsisine öncelik vermediğini göstermiştir (74).

Sanges ve arkadaşlarının Fransa’da 4. Sınıf tıp öğrencileri arasında yaptıkları bir farkındalık çalışması, uyarıcı semptomlar ve “hasta öğreticiler” kullanılarak yapılan bir NH eğitiminin oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Katılımcıların sınav skorları katılmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Katılımcılar çoğunlukla bu eğitimden “çok memnun” (%94) kalmış ve öğrendikleri NH yönetimi konusunda “daha rahat” hissetmişlerdir (%100) (75).

Doktorların iletişim becerileri eğitimi almasının sınırlı sağlık okuryazarlığı olan hastaların ihtiyaçlarını netleştirmenin ve hastalar ile doktorları arasındaki iletişim zorluklarını gidermenin etkili bir yolu olduğu; hastanın hastalığını anlamasına, tedaviye uyumunun artmasına ve öz bakımının artmasına sebep olduğu; sağlık okuryazarlığını artırıp davranış değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir (76).

KMH tanılı hastaların tanı alma süreçlerine bakıldığında semptomlarının ilk başlangıcından tanı konulmasına kadar gecikmeler yaşanmaktadır. Hastaların ilk metabolik krizlerinden itibaren ailelerin yaşam kalitelerinde düşüşler görülmektedir. KMH tanılı hastaların annelerinde hasta olmayan çocuk sahibi annelere göre depresyon ve anksiyetenin daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Anksiyete ve depresyon oranları çocuğu metabolik kriz yaşamış annelerde çocuğu KMH tanılı olup metabolik kriz yaşamamış annelere göre daha fazladır (77). Genetik danışmanlık verilmemesi ve/veya ailelerin bu nerileri dikkate almaması nedeniyle aileler etkilenen birden fazla ocuk sahibi olabilmektedir. Kimi aileler hastalıkla ilgili bilgilendirilmediğini ya da genetik danışmanlık verilmediğini belirtmektedir. Aynı çalışmada genetik danışmanlıkta eksiklikleri olan ülkeler arasında Türkiye de geçmektedir. (78). Ailelerin eğitim seviyeleri tedavi uyumunu etkilemektedir (79-81).

zand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sonuçlar, KMH tanılı çocuklara sahip ebeveynlerin %50'den fazlasının çocuklarının hastalığının nedenleri, semptomları, kalıtımı veya araya giren bir enfeksiyonla ilişkisi hakkında hiçbir bilgisinin olmadığını göstermiştir. Aileler pediatrik yaş grubunun bu hastalık kategorisine dahil olduğunu, yenidoğan metabolik hastalığının varlığını, dahil olabilecek organ sistemlerini, diyetleri, kemik iliği ve karaciğer transplantasyonunu veya diğer tedavi yöntemlerini de bilmemektedirler (82). Aileler akraba evliliğinin KMH'ya yol açabileceğinden de habersizdirler. Aynı alışma etkilenen bir çocuğun doğumunun, ebeveynlerin benlik imajına yönelik bir tehdit olduğunu ve özellikle ilk ocuk etkilendiğinde ebeveyn olma yetenekleri konusunda şüphelere yol açtığını göstermektedir. Bu tehdidin üstesinden ancak başka bir sağlıklı çocuğa sahip olunarak gelinebileceğini düşünen ebeveynler doğumdan hemen sonra veya etkilenen bir çocuğun ölümünden hemen sonra başka bir çocuğa ihtiyaç duyduklarını ve bunun, normal olduklarını ve normal çocuklar doğurabileceklerini kanıtlamak için olduğunu belirtmişlerdir (83).

Burada doktorların bu durumun farkında olmasının ve genetik danışmanlığın önemi tekrar gündeme gelmektedir.

2.3. Türkiye’de Kalıtsal Metabolik Hastalık Farkındalığı ve Mezuniyet Öncesi Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitiminin Durumu

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde KMH’ların geneline dair bilgi düzeyini ve/veya farkındalığını, farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa nasıl etki ettiğini ölçen çalışma bulunmamaktadır. Hastalık bazlı yapılan çalışmalara baktığımızda ise Bülbül ve arkadaşlarının 2011-2012 yıllarında Kırıkkale ilinde branş fark etmeksizin 108 doktor ile Fabry hastalığı farkındalığına dair yaptığı çalışma dikkat çekmektedir (84). Bu çalışmada Cimaz ve arkadaşlarının Fabry hastalığına dair yazdığı hayali olgu (85) kullanılmış ve bu hastalığın hekimlerce tanınabilirliği ölçülmüştür. Çalışmaya katılan doktorların KMH’lara dair bilgi düzeylerini değerlendirmeleri istendiğinde %99’u KMH’yı duyduğunu belirtmiştir. %81’i KMH’larla ilgili bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu %5’i ise hiçbir bilgiye sahip olmadığını belirtmiştir. Ek olarak %64’ü ise toplumun da bu konuda hiçbir bilgiye sahip olmadığını belirtmektedir. Doktorlar farkındalığın bu düzeyde eksik olmasının sebeplerinden birinin de sahadaki hekimlerin tanıya gitmesine yardım edecek algoritmaların onlarla yeterince paylaşılmıyor olması olabileceğini öne sürmüşlerdir (84).

Köse ve arkadaşlarının 2016 yılında 261 aile hekiminin LDH’ya dair bilgi düzeyini ölçtükleri çalışmada hekimlerin 231’i (%88,8) daha önce LDH’ları hiçbir hastanın ayırıcı tanısında düşünmediğini belirtmiştir. Araştırmanın hastalık

bulgularının sorgulandığı kısımda ise hekimlerin %15'i LDH'nın klinik bulgu ve semptomları hakkında hiçbir fikrinin olmadığını belirtmektedir. Öte yandan %26,2'si UNTP bünyesinde LDH'nın tarandığını belirtmiştir. Halbuki ülkemizde UNTP bünyesinde henüz LDH taranmamaktadır. Bu da hekimlerin UNTP hakkında da yetersiz bilgi sahibi olduğunu göstermektedir. Hekimlerin LDH'ler hakkında yetersiz bilgi sahibi olmasının en sık belirtilen nedenleri; bu hastalıkların nadir görülmesi nedeniyle ilgili bilgilerin unutulması, lisans düzeyindeki tıp eğitiminin yetersiz olması, kongrelerde LDH'lere yeterince ilgi gösterilmemesi ve bu konuda Türkçe yayınlanmış yeterince makalenin olmamasıdır (86).

Son yayınlanan 2020 yılı mezuniyet öncesi tıp eğitimi ulusal çekirdek programında (ÇEP) 2014 yılındaki rapora göre KMH'lar açısından değişiklikler bulunmaktadır. Doğuştan metabolik hastalıklarda eğitim düzeyi eski rehberde “Acil olmayan durumlarda ön tanı koyarak gerekli ön işlemleri yapıp uzmana yönlendirebilmeli”, “Korunma önlemlerini (birincil, ikincil ve üçüncül korunmadan uygun olan/olanları) uygulayabilmeli”, “Uzun süreli takip (izlem) ve kontrolünü yapabilmeli” olarak belirtilmiştir. Yeni rehberde ise “Uzun süreli takip (izlem) ve kontrolünü yapabilmeli” maddesi kaldırılmış bunun yerine “Tanı koyabilmeli ve tedavi hakkında bilgi sahibi olmalı, gerekli ön işlemleri yaparak, uzmana yönlendirebilmeli” maddesi direkt olarak eklenerek öğrenim düzeyi ön tanı seviyesinden direkt olarak tanı seviyesine yükseltilmiştir. Yenidoğanda metabolik bozukluklarda ise eski rehberde yer alan “Acil olmayan durumlarda ön tanı koyarak gerekli ön işlemleri yapıp uzmana yönlendirebilmeli” maddesi

kaldırılmış ve bunun yerine “Acil durumu tanımlayarak ilk tedavisini yapabilmeli, gerektiğinde uzmana yönlendirebilmeli” maddesi eklenerek tedaviye yönelik bir öğrenim düzeyi istenmiştir, ayrıca eski rehberde yer almayan “Tanı koyabilmeli ve tedavi hakkında bilgi sahibi olmalı, gerekli ön işlemleri yaparak, uzmana yönlendirebilmeli” maddesi rehberde eklenerek tanı koymaya yönelik öğrenim düzeyi istenmiştir. Bu maddeler dışında eski rehberde yer alan “Korunma önlemlerini (birincil, ikincil ve üçüncül korunmadan uygun olan/olanları) uygulayabilmeli” maddesi ise aynı şekilde korunmuştur. Doğuştan metabolik hastalıklar büyüme gelişme geriliği, emme güçlüğü, mikro-makrosefali; yenidoğanda metabolik bozukluklar ise; nöbet geçirme, tetani “klinik/semptom/bulgu/durum”larında “Çekirdek hastalıklar/klinik problemler” başlığı altında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar olarak belirtilmiştir. Tarama programları içerisinde yer alan “Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalık tarama programı” temel hekimlik uygulamaları öğrenme düzeyinde en yüksek düzey olan 4. düzeyde “Karmaşık durumlar/olgular da dahil uygulamayı (Ön değerlendirmeyi/değerlendirmeyi yapar, gerekli planları oluşturur, uygular ve süreç ve sonuçlarıyla ilgili hasta ve yakınlarını/toplumu bilgilendirir) yapar” şeklinde belirtilmiştir. “Koruyucu hekimlik ve toplum hekimliği uygulamaları” başlığı altında yer alan periyodik sağlık muayenesi maddesi, 4. düzeyde öğrenme düzeyine sahip olup “metabolik hastalıklar” bu muayeneler arasında belirtilmiştir (87). Sözel olarak sorgulandığında, ülkemizde KMH eğitimi tıp eğitimi müfredatı bünyesinde biyokimya, patoloji, genetik, pediatri ve göz hastalıkları derslerinde kısmi olarak verilmektedir. Merkezlerin

büyük bir kısmında klasik eğitim verilmekte ve olguya dayalı ya da uyarıcı semptomlardan tanıya gidilmesine yönelik eğitim yapılmamaktadır. Farklı tıp fakültelerinde farklı eğitim modellerinin uygulandığı; bir ya da iki dönem klasik teorik KMH dersleri veren fakültelerin yanı sıra KMH derslerinin tüm dönemlere entegre edilerek olgu bazlı öğretildiği fakültelerin de olduğu öğrenilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde KMH eğitiminin etkililiğini ölçen çalışma bulunmamaktadır. Uluslararası ve ülkemizdeki örneklerle bakıldığında hem ebeveynlerin hem de sağlık profesyonellerinin ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan ve erken tanı ve tedaviyle önüne geçilme imkânı olan KMH'lar hakkında farkındalığının artırılması gerekmektedir.

2.4. Amaç

Bu çalışmada, ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranları nedeniyle sık görülen, ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan KMH'ların, KMH belirti ve bulgularına sahip hastaların ilk başvurdukları doktorlar olan aile hekimleri ve çocuk doktorları arasındaki farkındalığını ölçmek amaçlanmıştır. Farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa etkisi de araştırılmıştır. Doktorların KMH tanısı koyabilme seviyesine, KMH'ların oldukça sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye'de tanı gecikmesi probleminin çözülmesine ve farkındalığının artırılabilmesinin önündeki engellere ışık tutmak hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların Belirlenmesi ve Çalışmanın Süreci

Çalışma saha tabanlı bir anket çalışmasıdır (Ek-1). Evrenini, ülkenin yedi bölgesinden de randomize seçilen aile hekimleri ve çocuk doktorları oluşturmaktadır. Çalışma bir yıl süresince devam etmiş ve 326 doktorun (pratisyen aile hekimi, aile hekimliği asistanı, aile hekimi uzmanı, çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanı, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dal asistanı ve çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dal uzmanı) ankete katılımı sağlanmıştır. Çocuk beslenme ve metabolizma yan dal asistanları ve uzmanları çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma, bilgilendirilmiş onamın (Ek-2) alınmasının ardından katılımcıların yaklaşık on dakikada tamamlayacağı çevrimiçi bir anket şeklindedir.

3.2. Anketin Ölçtüğü Veriler

Çalışmanın ilk kısmını; yaş, cinsiyet, branş, mezun olunan fakülte (isteğe bağlı cevaplanmıştır), meslekteki yıl, çalışılan şehir gibi demografik veriler oluşturmaktadır. Mezuniyet öncesi KMH eğitimi alma durumu ve mezuniyet öncesi KMH eğitimlerinin yeterlilik düzeyi, mezuniyet sonrası KMH eğitimi alma durumları, UNTP bünyesinde taranan hastalık sayısı ve isimleri, ülkemizdeki akraba evliliği oranı, dünyada KMH sıklığı, son bir yıl içinde KMH'lara dair bilgi kaynağına ulaşıp ulaşılmadığı, KMH'lara dair kullanılan kaynaklar, KMH'lara

dair bilgi düzeylerini nasıl gördükleri, KMH'dan şüphelenme sıklığı, KMH'lı hastalara sağlık hizmeti verirken kendilerini yetersiz hissedip hissetmedikleri, günlük pratiklerinde KMH'lı ama tanı almamış bir hastanın tanısını atlamış olma ihtimalleri, bu konuda eğitim eksikliği hissedip hissetmedikleri, bu konuyla ilgili eğitim alma talepleri, sık görülen semptomlarda KMH'dan şüphelenme oranları anketin ölçtüğü parametrelerdir. Çalışmanın son kısmında 5 ayrı vaka takdiminde 5 adet sık görülen KMH, bu KMH'ların en sık görülen semptomları verilerek sorgulanmış ve hastalığın tanınabilirliğinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/03/2021 tarih ve 285 karar no'su ile yürütülmüştür (Ek-3).

3.4. Verilerin Analizi

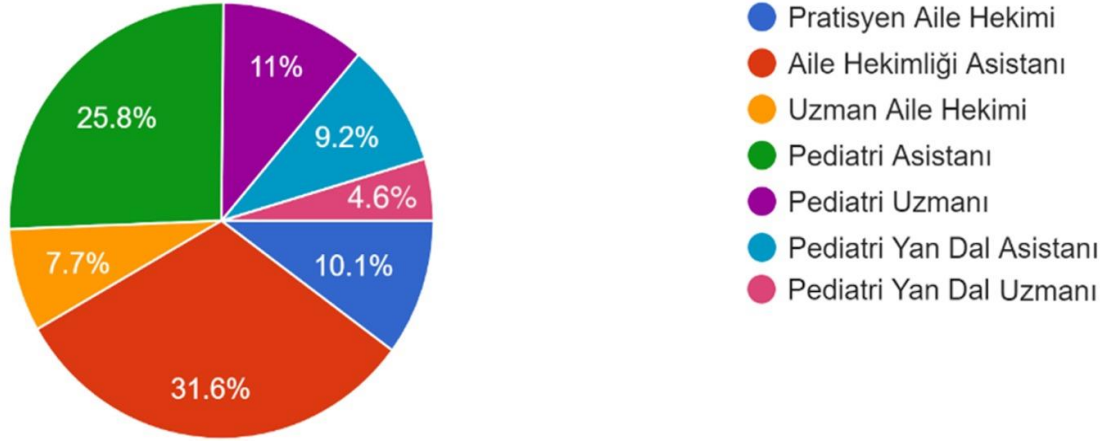
Verilerin Analizi IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (Statistical Package for Social Science, IBM Co., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ya da ortanca (çeyrekler açıklığı) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak verilmiştir. Normal dağılan değişkenler Student's t-Testi, anormal dağılan değişkenler Mann-Whitney U testi, kategorize edilen branşlar arasındaki veriler ise Pearson ki-kare testi ve Fisher kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Branşlar arasında çoklu karşılaştırma testi için Bonferroni düzeltmeli bağımlı t-testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında yaşları 24 ile 68 arasında değişen 326 doktor katılmıştır. Ortanca yaş 30 (dağılım: 28-33 yaş) olarak belirlenmiştir. Meslekteki yıl ortalaması 6.59 yıldır. Katılımcıların 236'sı (%72,4) kadın, 90'ı (%27,6) erkektir. Türkiye'nin yedi bölgesindeki 41 şehirden ve Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nden (KKTC) çalışmaya katılım sağlanmıştır. Demografik veriler Tablo 7'de verilmiştir. Katılımcıların branş dağılımları Grafik 1'de verilmiştir. Mezun olunan tıp fakültesi sorusuna cevap veren (bu soru isteğe bağlı olarak cevaplandığından) 191 katılımcının (%58) verilerine bakıldığında ikisi yurt dışı biri KKTC'den olmak üzere 49 farklı üniversiteden çalışmaya katılım sağlanmıştır.

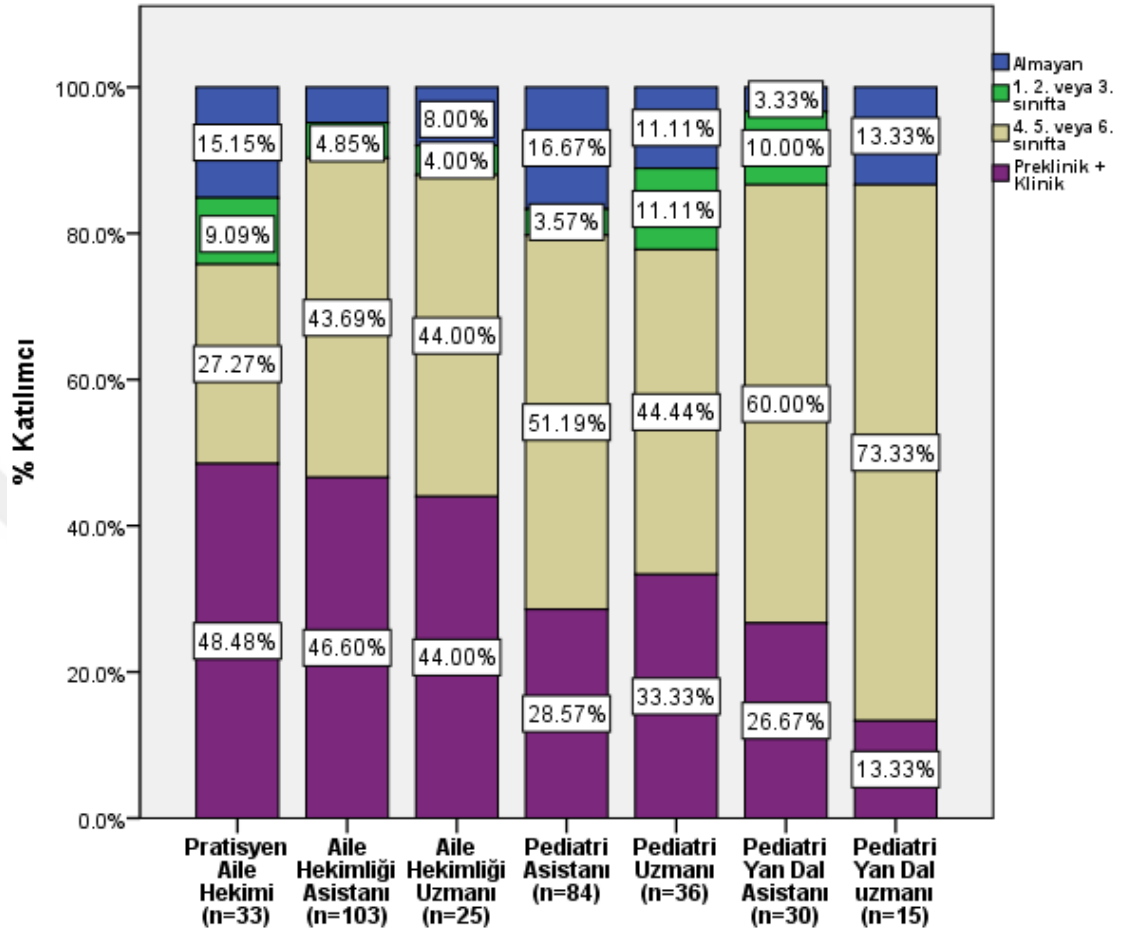
Tablo 7: Katılımcıların Demografik Verileri

Değişkenler	Katılımcılar (n = 326)
Cinsiyet – n (%)	
Kadın	236 (%72,4)
Erkek	90 (%27,6)
Yaş – ortanca (IQR)	30 (28-33)
Meslekteki yıl – ortanca (IQR)	5 (3-8)
Çalışılan Bölge	
İç Anadolu	175 (%53,7)
Marmara	82 (%25,2)
Akdeniz	15 (%4,6)
Karadeniz	8 (%2,5)
Ege	29 (%8,9)
Güneydoğu	10 (%3,1)
Doğu	6 (%1,8)
KKTC	1 (%0,3)



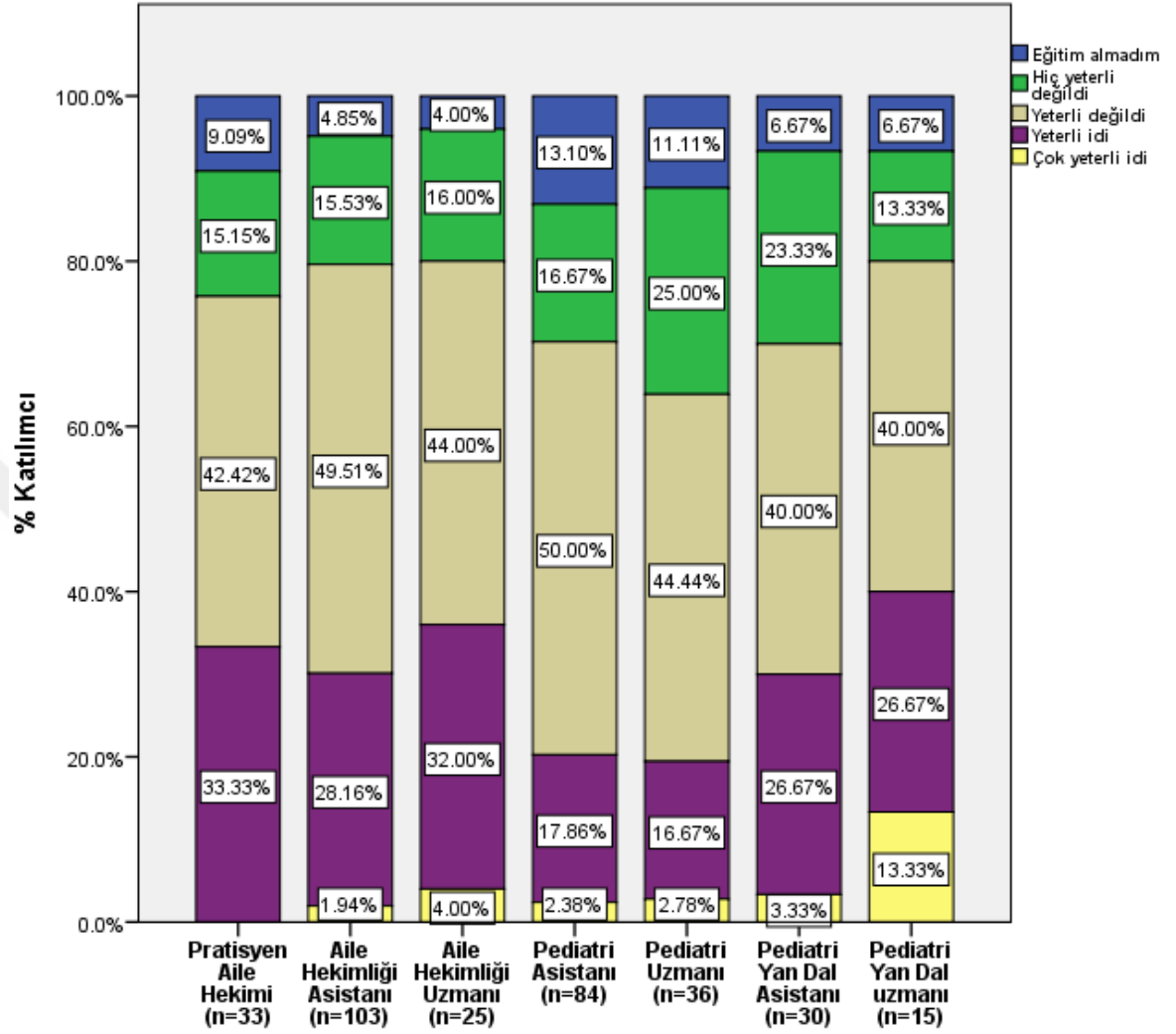
Grafik 1: Katılımcıların Branş Dağılımları

Katılımcıların %91,7'si KMH'lara dair mezuniyet öncesi eğitim aldığını belirtmiştir. Bunların %5,8'i preklinikte, %46,9'ü klinikte, %37,1'i ise hem prelinik hem de klinikte KMH eğitimi almışlardır. Katılımcıların branşlara göre mezuniyet öncesi eğitim alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.002$). Mezuniyet öncesi KMH eğitim alma durumu Grafik 2'de verilmiştir. Katılımcıların mezuniyet öncesi aldıkları KMH eğitimlerini değerlendirmeleri istendiğinde %17,5'u aldığı eğitimin hiç yeterli olmadığını, %46,6'sı yeterli olmadığını, %24,8'i yeterli olduğunu ve yalnızca %2,8'i çok yeterli olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların mezuniyet öncesi KMH eğitimini değerlendirmeleri arasında branşlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.001$). Branşlara göre mezuniyet öncesi KMH eğitiminden memnuniyet durumu Grafik 3'te verilmiştir.



Grafik 2: Katılımcıların Branşlara Göre Mezuniyet Öncesi Eğitim Alma Durumu.

Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p < 0.002$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.002$).

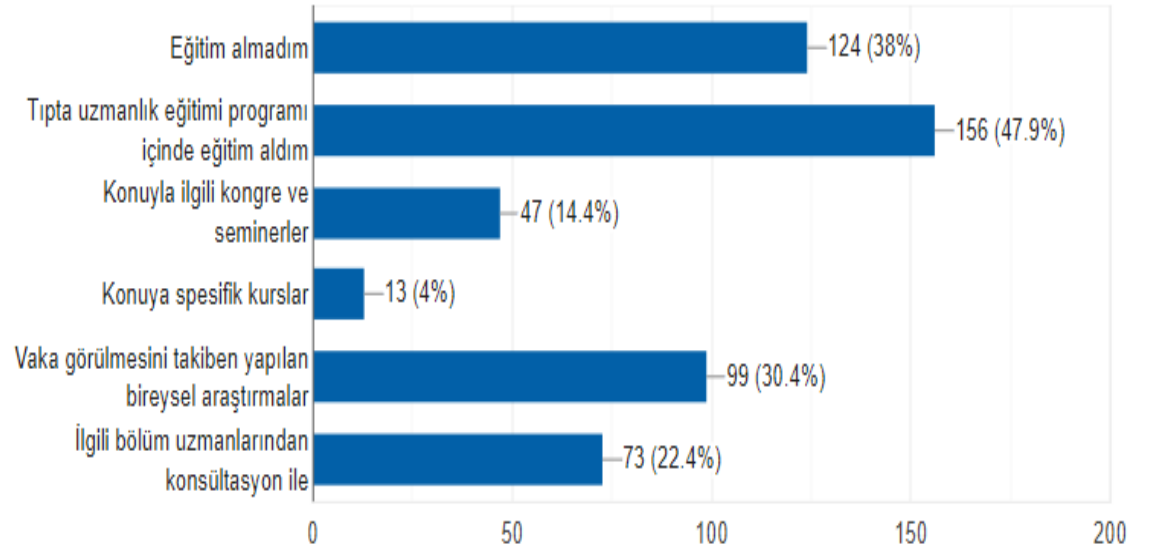


Grafik 3: Katılımcıların Mezuniyet Öncesi Eğitimlerinden Memnuniyet Durumları.

Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p < 0.001$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.001$).

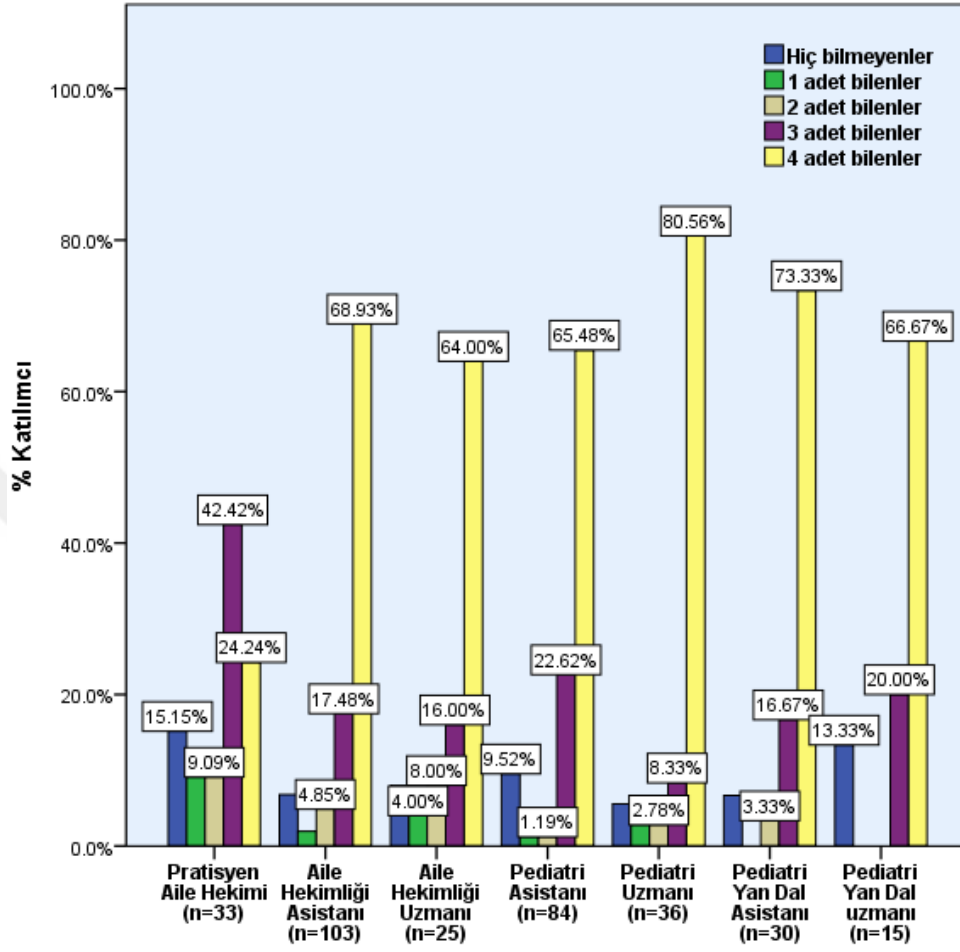
Kalıtsal metabolik hastalıklara dair mezuniyet sonrası eğitim alma durumu ve branş ilişkisine bakıldığında branşlaşma arttıkça eğitim alma oranı artmıştır. Mezuniyet sonrası KMH eğitimi aldınız mı sorusuna pratisyen aile hekimlerinin %75,8'i, aile hekimliği asistanlarının %55,3'ü, aile hekimliği uzmanlarının %40'ı hayır cevabını verirken bu oran pediatri asistanlarında %14,3, pediatri uzmanlarında %22,2, pediatri yan dal asistanlarında %13,3, pediatri yan dal uzmanlarında %0'dır ($p<0,001$).

KMH'lara dair mezuniyet sonrası eğitim alma durumu Grafik 4'te verilmiştir.



Grafik 4: Mezuniyet Sonrası Kalıtsal Metabolik Hastalık Eğitimi Alma Durumu (birden çok seçenek işaretlenmiştir)

Katılımcıların UNTP hakkındaki bilgileri sorgulandığında, %8,6'si taranan hastalıkların hiçbirini sayamamış, %64,7'si hepsini sayabilmiştir. Branşlara göre UNTP bilinirliği Grafik 5'te ve Tablo 8'de detaylarıyla verilmiştir. Pratisyen aile hekiminin UNTP'de dört hastalık bilme oranı %24,24 iken pediatri uzmanının dört hastalık bilme oranı %80,56 bulunmuş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman pratisyen aile hekiminin dört hastalığı da bilme oranı istatistiksel olarak anlamlı az bulunmuştur ($p<0.001$). Pratisyen aile hekiminin biyotinidaz eksikliği (%51,5) ve kistik fibrozis (%42,4) taramasının UNTP'de yer aldığı bilgisi diğer branşlara göre azdır ($p<0,002$). İlginç bir şekilde 14 katılımcı UNTP'de olmayan hastalıkları taranan hastalıklar içinde saymıştır. 10 katılımcı galaktozemi, iki katılımcı spinal muskuler atrofi (SMA), bir katılımcı MSUD, bir katılımcı ise tirozinemi cevabını vermiştir. Yanlış cevap veren katılımcıların detaylarına bakıldığında; Galaktozemi cevabını verenlerin %20'si pratisyen aile hekimi, %50'si aile hekimliği asistanı, %10'u çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanı, %20'si çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanıdır. SMA cevabı verenlerin hepsi pratisyen aile hekimidir. MSUD cevabı veren katılımcı aile hekimliği asistanı ve tirozinemi cevabı veren katılımcı ise pediatri asistanıdır.



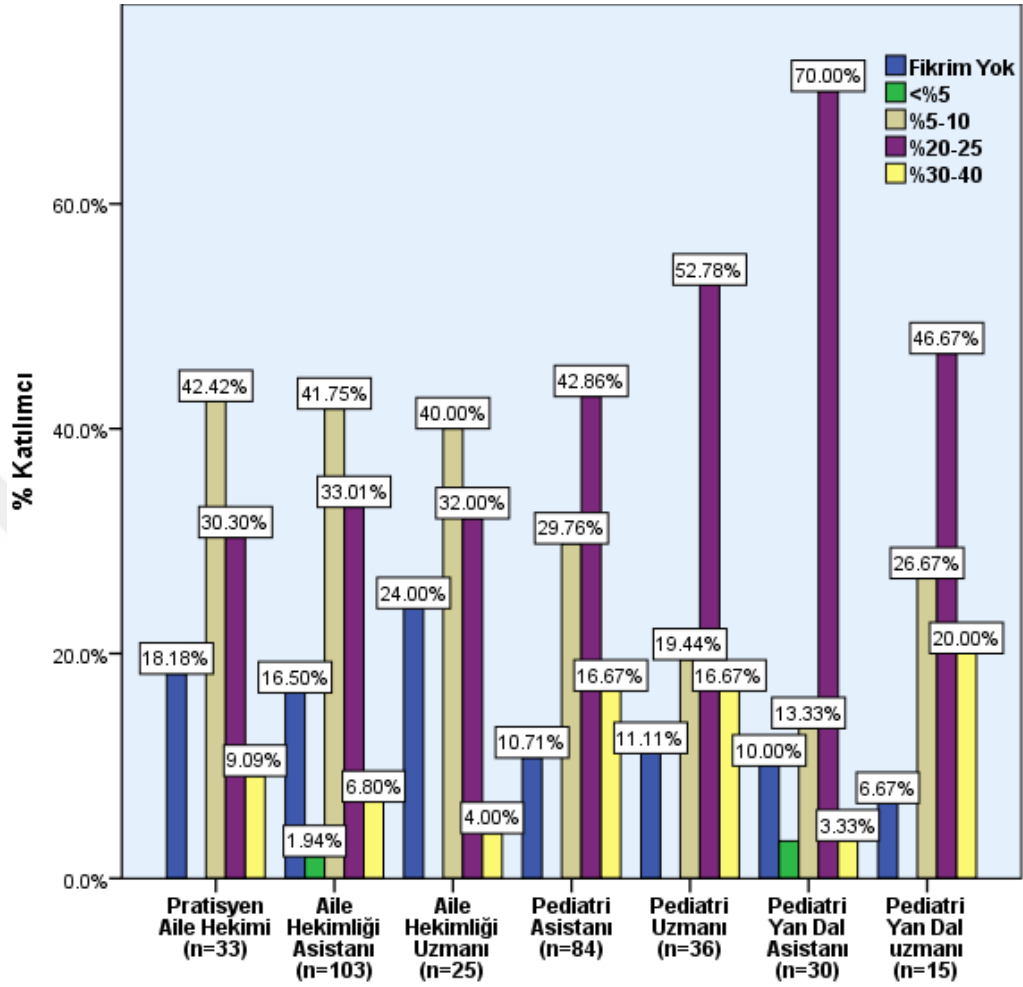
Grafik 5: Ulusal Neonatal Tarama Programı Bilgisinin Branşlara Göre Dağılımı.

Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p<0.001$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Pratisyen aile hekiminin UNTP’de dört hastalık bilme oranı %24,24 iken, pediatri uzmanının dört hastalık bilme oranı %80,56 bulunmuş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman pratisyen aile hekiminin dört hastalık da bilme oranı istatistiksel olarak anlamlı az bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 8: Branşlara Göre Ulusal Neonatal Tarama Programında Taranan Hastalıkların Bilinme Yüzdeleri

Branşlar	Fenilketonüri	Konjenital hipotiroidi	Kistik fibrozis	Biyotinidaz eksikliği
Pratisyen Aile Hekimi (n=33)	84.8%	72.7%	42.4%	51.5%
Aile Hekimliği Asistanı (n=103)	92.2%	88.3%	77.7%	81.6%
Aile Hekimliği Uzmanı (n=25)	88.0%	92.0%	72.0%	72.0%
Pediyatri Asistanı (n=84)	83.3%	84.5%	78.6%	85.7%
Pediyatri Uzmanı (n=36)	94.4%	91.7%	86.1%	83.3%
Pediyatri Yan Dal Asistanı (n=30)	83.3%	90.0%	86.7%	90%
Pediyatri Yan Dal uzmanı (n=15)	86.7%	86.7%	73.3%	80.0%

Ülkemizdeki akraba evliliği oranı sorgulandığında katılımcıların %41,4'ü doğru cevap vermiştir. %5'in altında cevabını verenler katılımcıların %14,1'ini, %5-10 cevabını verenler %32,8'ini, %30-40 cevabını verenler %10,7'sini, fikrim yok diyenler %14,1'ini oluşturmaktadır. Pediyatri yan dal asistanlarının doğru bilme oranı %70'tir ve diğer branşlara göre en yüksektir ($p<0.001$), diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.001$). Branşlara göre akraba evliliği tahminleri Grafik 6'da verilmiştir. Akraba evliliğinin böylesine sık görüldüğü ülkemizde katılımcıların %46,9'u akraba evliliği oranını olduğundan az tahmin etmiş ve fikri olmayanlar ile bakıldığında bu oran %61'e ulaşmıştır.



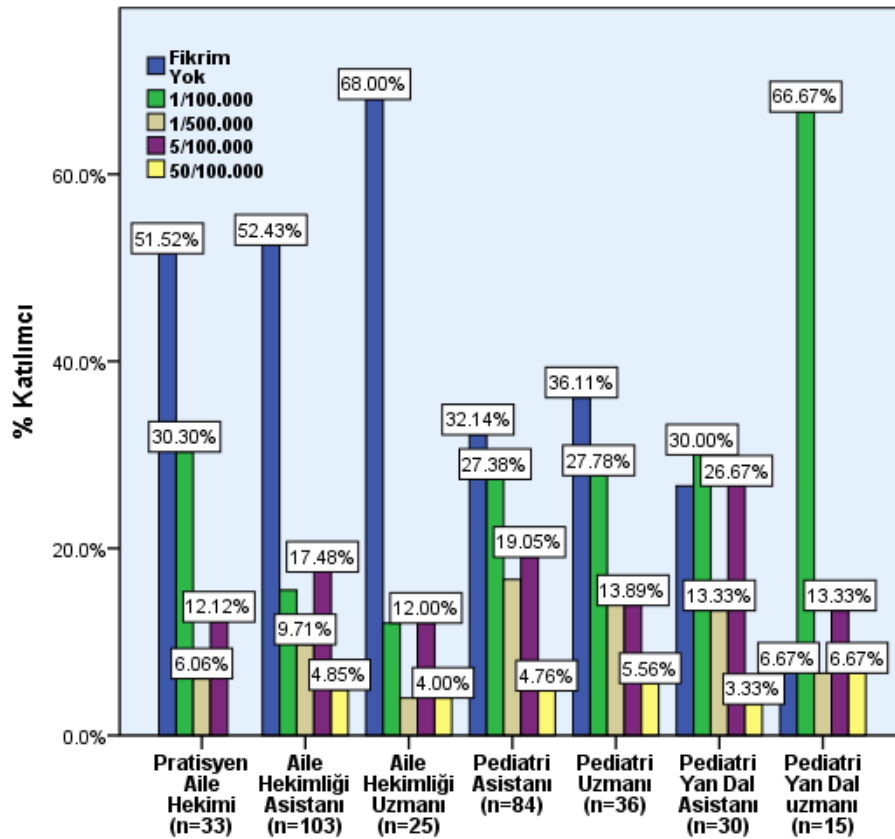
Grafik 6: Akraba Evliliği Oran Tahminlerinin Branşlara Göre Dağılımı.

Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p < 0.001$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Pediatric yan dal asistanlarının doğru bilme oranı %70'tir ve diğer branşlara göre en yüksektir ($p < 0.001$), diğer değişkenler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır ($p > 0.001$).

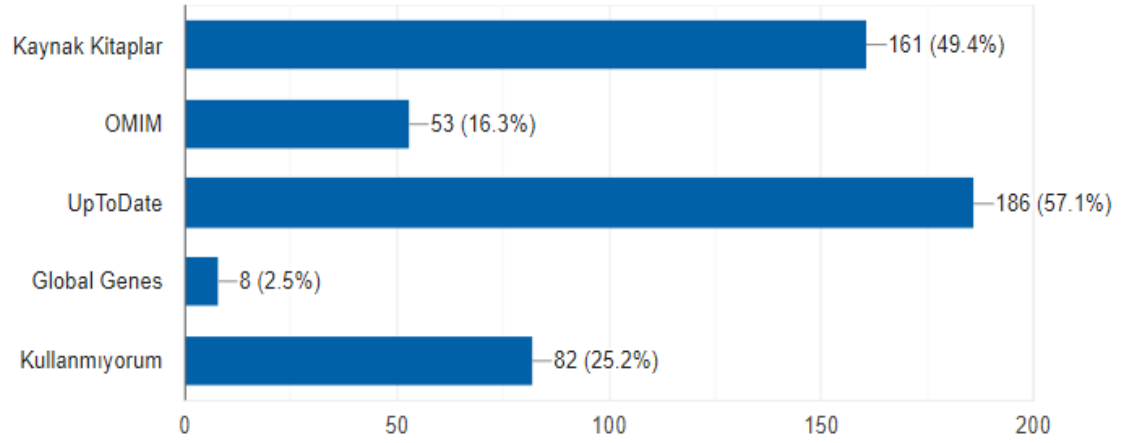
Dünyada KMH sıklığı sorgulandığında katılımcıların yalnızca %4,3'ü ($n=14$) doğru cevap vermiş, %53,7'si olduğundan az tahmin etmiş ve %42'si fikrinin olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda KMH sıklığının bilinirliği azdır ve

branşlar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.001$). Branşlara göre dünyada KMH sıklığı cevapları Grafik 7’de verilmiştir.

Katılımcıların KMH’lara dair son bir yılda bilgiye ulaşıp ulaşmadıkları sorulduğunda yalnızca %35,9’u olumlu cevap vermiştir. Ulaşılan kaynaklar arasında OMIM (Mendelyan kalıtım çevrimiçi veri bankası), UpToDate (kanıta dayalı çevrimiçi bir klinik kaynak), Global Genes (nadir görülen ve genetik hastalıklarla mücadele eden bireyler ve aileler için kâr amacı gütmeyen küresel bir organizasyon) gibi çevrimiçi kaynaklar bulunmaktadır. Katılımcıların KMH’ya dair kullandıkları kaynak tercihleri Grafik 8’de gösterilmiştir.

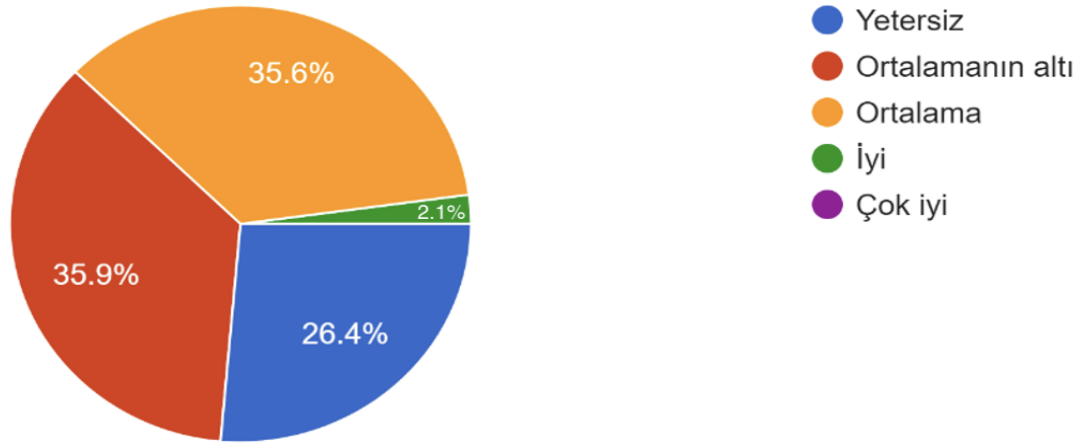


Grafik 7: Branşlara Göre Dünyada Kalıtsal Metabolik Hastalık Sıklığı Cevapları. Bilinirlik az bulunmuştur ve branşlar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.001$).

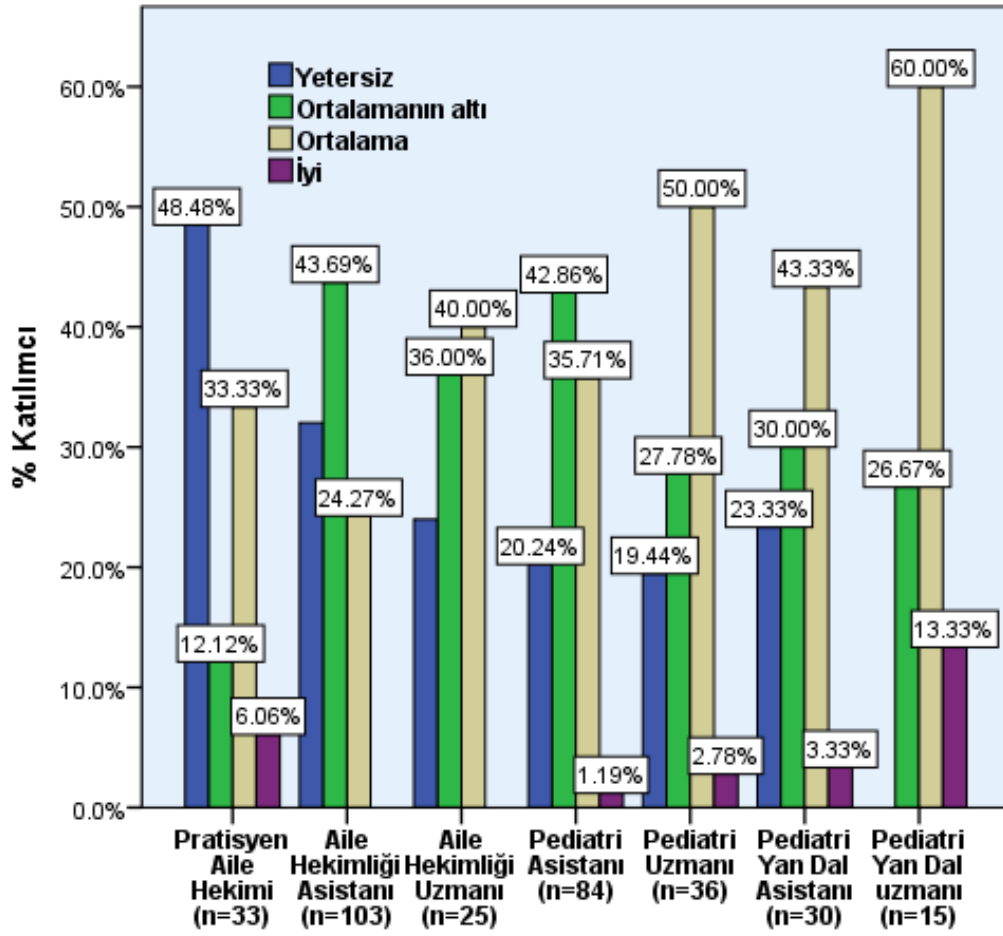


Grafik 8: Katılımcıların Kalıtsal Metabolik Hastalıklara dair kullandıkları kaynak tercihleri (birden çok seçenek işaretlenmiştir)

Katılımcıların KMH'lara dair kendi bilgi düzeylerini nasıl gördükleri sorulduğunda ise %26,4'ü bilgi düzeyini yetersiz, %35,69'u ortalamanın altı, %35,6'sı ortalama, %2,1'i iyi olarak değerlendirmiştir. Katılımcıların hiçbir bilgi düzeyini çok iyi olarak görmemiştir (Grafik 9). Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p < 0.002$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Branşlar arasında eğitim seviyesi arttıkça KMH bilgi düzeyi artmaktadır ($p < 0,002$). Pratisyen aile hekimlerinin bilgi düzeyi sorulduğunda %48,48'i yetersiz cevabını verirken hiçbir pediatri yan dal uzmanı kendisini yetersiz hissetmemiştir ($p < 0.001$). Pediatri yan dal uzmanlarından %13,3'ü bilgi düzeyini iyi bulurken bu oran pediatri asistanında %1.19'dur ($p < 0.001$). Branşlara göre KMH bilgi düzeyi değerlendirilmesi Grafik 10'da verilmiştir.



Grafik 9: Katılımcıların Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Dair Bilgi Düzeyleri



Grafik 10: Katılımcıların Branşlara Göre Kendi Kalıtsal Metabolik Hastalık Bilgi Düzeyleri.

Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi kullanılarak $p<0.002$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Branşlar arasında eğitim seviyesi arttıkça KMH bilgi düzeyi artmaktadır ($p<0,002$). Pratisyen aile hekimlerinin bilgi düzeyi sorulduğunda %48,48'i yetersiz cevabını verirken, hiçbir pediatri yan dal uzmanı kendisini yetersiz hissetmemiştir ($p<0.001$). Pediatri yan dal uzmanlarından %13,3'ü bilgi düzeyini iyi bulurken bu oran pediatri asistanında %1.19'dur ($p<0.001$).

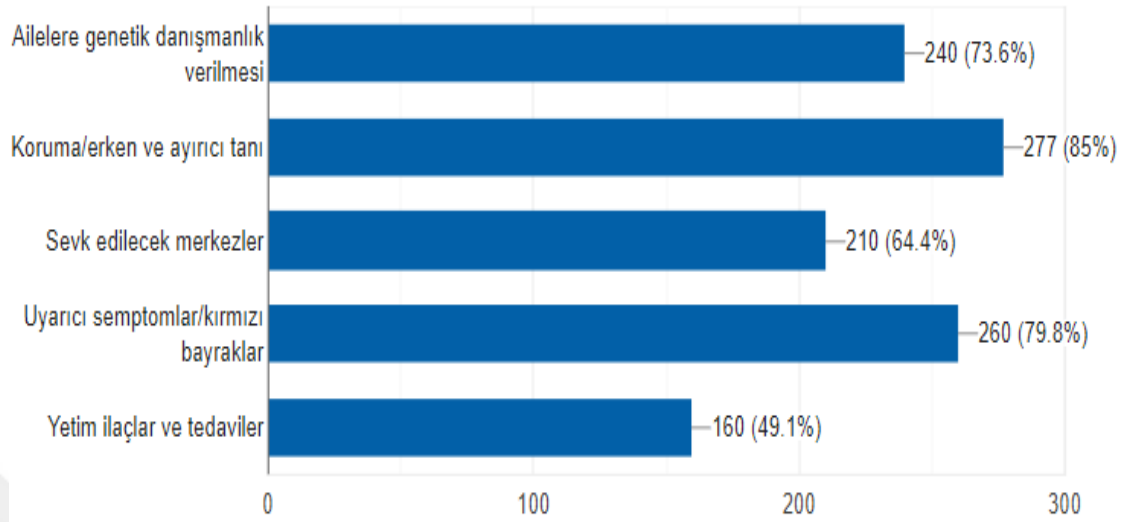
Katılımcılara KMH'ların günlük pratiklerindeki yeri sorulduğunda %53,4'ü KMH olduğundan şüphelendikleri ama tanı almamış bir hastası olduğunu belirtmiştir. Branşlara göre dağılımlara bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %30,3'ü, aile hekimliği asistanlarının %25,2'si, aile hekimliği uzmanlarının %44'ü, pediatri asistanlarının %70,2'si, pediatri uzmanlarının %86,1'i, pediatri yan dal asistanlarının %80'i, pediatri yan dal uzmanlarının %86,7'si KMH olabileceğinden şüphelendikleri ancak tanı almamış bir hastası olduğunu belirtmiştir. Klinik pratikte KMH'dan şüphelenme oranı branşlaşma arttıkça artmıştır ($p<0,001$).

Katılımcıların %70,9'u KMH tanılı bir hastası olduğunu; bunların %32,5'i ise KMH tanılı hastalarına sağlık hizmeti verirken yetersiz hissettiğini, %53,7'si ise kısmen yetersiz hissettiğini belirtmiştir. Yaygın görülen semptomlarla başvuran (kusma, büyüme geriliği vb.) bir hastada KMH tanısını atlamış olabileceğinizi düşünüyor musunuz sorusuna katılımcıların %61,7'si evet cevabını vermiştir. Branşlara göre bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %60,6'sı, aile hekimliği asistanlarının %62,1'i, aile hekimliği uzmanlarından %68'i, pediatri

asistanlarının %65,5'i, pediatri uzmanlarının %58,3'ü, pediatri yan dal asistanlarının %60'ı, pediatri yan dal uzmanlarının %40'ı evet cevabı vermiştir. Branşlara göre istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,657$).

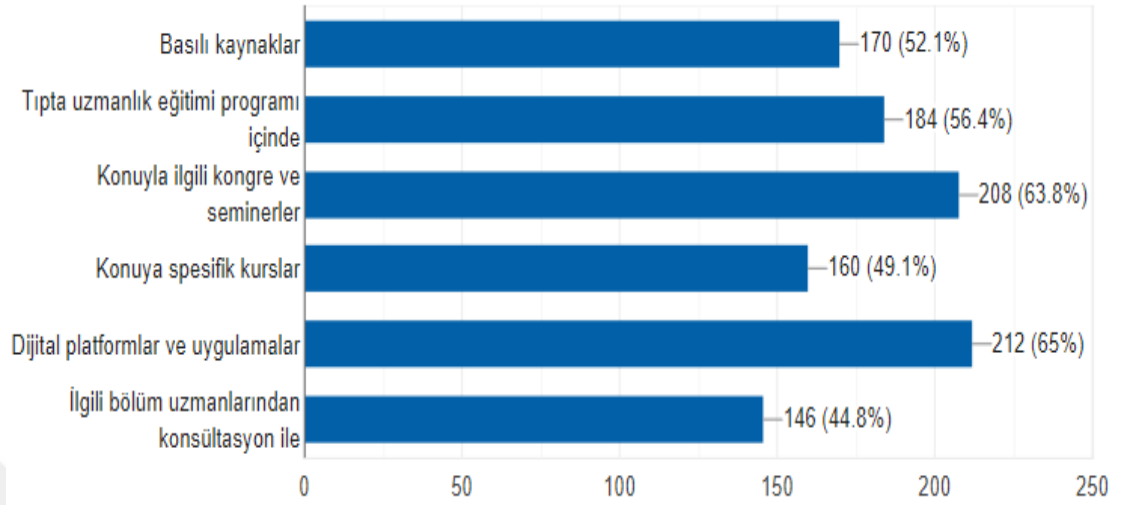
Şehirlerinde ya da bölgelerinde KMH hastalarını sevk edebilecekleri referans klinikleri bilip bilmedikleri sorulduğunda katılımcıların %36,5'i bilmediklerini ifade etmiştir. Branş dağılımına bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %57,6'sı, aile hekimliği asistanlarının %41,7'si, aile hekimliği uzmanlarının %64'ü, pediatri asistanlarının %70,2'si, pediatri uzmanlarının %83,3'ü pediatri yan dal asistanlarının %90'ı, pediatri yan dal uzmanlarının %86,7'si KMH'ları sevk edebilecekleri kliniklerden haberdardır. Branşlaşma arttıkça sevk edilecek referans merkezlerin bilinme oranı artmıştır ($p<0,001$).

Kalıtsal metabolik hastalıkları halk sağlığı sorunu olarak görüp görmedikleri sorulduğunda katılımcıların %0,6'sı kesinlikle hayır ($n=2$), %4,9'u hayır, %44,8'i evet, %45,4'ü kesinlikle evet ve %4,3'ü ise fikrim yok cevabını vermiştir. KMH'lara dair eğitim almak ister misiniz sorusuna katılımcıların %91,1'i ($n=297$) evet cevabını vermiştir. Katılımcıların bilgi almak istedikleri ve ihtiyaçları olan konular Grafik 11'de verilmiştir.



Grafik 11: Katılımcıların Bilgi Almak İstedikleri ve İhtiyaçları Olan Konular (birden çok seçenek işaretlenmiştir)

Katılımcıların hangi kaynaklardan bilgi almak istediklerine bakıldığında en yüksek oranı %65 ile dijital platformlar ve uygulamalar oluşturmaktadır. Branşlara göre dijital platformlar ve uygulamaların tercih edilirliğine bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %45,5'i, aile hekimliği asistanlarının %71,8'i, aile hekimliği uzmanlarının %64'ü, pediatri asistanlarının %56'sı, pediatri uzmanlarının %69,4'ü, pediatri yan dal asistanlarının %80'i, pediatri yan dal uzmanlarının %80'inin dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi almak istediği görülmektedir. Branşlaşma arttıkça dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi edinme isteği artmaktadır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,017$). Katılımcıların hangi kaynaklardan bilgi almak istedikleri Grafik 12'da verilmiştir.



Grafik 12: Katılımcıların Bilgi Almak İstedikleri Kaynaklar (birden çok seçenek işaretlenmiştir)

Anketin 5 olgu sorusundan oluşan bölümünde PKU, ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC), Gaucher hastalığı, Anderson-Fabry hastalığı ve tekrar PKU en sık görülen birçok semptomu ile açık bir şekilde sorulmuş ve hastalıklar sırasıyla %79,8, %62,6, %62,3, %56,5 ve %52 oranında bilinmiştir. Bu oranlar KMH hastalıklarının tanınabilirliğinin düşük olduğunu göstermektedir. İlk PKU sorusu hariç her soruda branşlaşma arttıkça olguların bilinme oranı artmış ve anlamlı sonuçlanmıştır ($p<0,001$). Örneğin 4. Soruda pratisyen aile hekimlerinin yalnızca %18,2'si doğru cevap verirken, pediatri uzmanları, pediatri yan dal asistanları ve pediatri yan dal uzmanlarının doğru cevap verme oranları sırasıyla %75, %83,3 ve %100 olarak bulunmuştur. Doğru cevap verenlerin branş dağılımları Tablo-9'da verilmiştir. Olgu soruları ve cevapları Ek-4'te verilmiştir.

Tablo 9: Branşlara Göre Olgu Sorularının Bilinme Yüzdeleri

Sorular	AH (n=33)	AHA (n=103)	AHU (n=25)	PA (n=84)	PU (n=36)	PYDA (n=30)	PYDU (n=15)	P değeri
Soru 1	%72,7	%75,7	%72,0	%83,3	%80,6	%93,3	%86,7	0.275
Soru 2	%27,3	%56,3	%44,0	%71,4	%77,8	%86,7	%80,0	0.001
Soru 3	%39,4	%53,4	%48,0	%69,0	%77,8	%80,0	%86,7	0.001
Soru 4	%18,2	%47,6	%44,0	%59,5	%75,0	%83,3	%100	0.001
Soru 5	%33,3	%39,8	%40,0	%53,6	%66,7	%73,3	%93,3	0.001

AH: Pratisyen Aile Hekimi, AHA: Aile Hekimliği Asistanı, AHU: Aile Hekimliği Uzmanı, PA: Pediatri Asistanı, PU: Pediatri Uzmanı, PYDA: Pediatri Yan Dal Asistanı, PYDU: Pediatri Yan Dal Uzmanı

Anketle ilgili yorum ve görüşlerin sorulduğu kısımda katılımcılar yapıcı eleştirilerde ve anketi takdir eden yorumlarda bulunmuşlardır. Yorumlar arasında olgu sunumları ile öğrenmenin önemi dikkat çekicidir. Yorum ve görüşler Ek-5'te verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kalıtsal metabolik hastalıklar ayrı ayrı bakıldığında nadir görüldüğü düşünülmesine rağmen bir bütün olarak bakıldığında çocukluktaki genetik bozuklukların büyük bir bölümünü oluşturan önemli morbidite ve mortalite nedenidirler. Bu hastalıkların nadir görüldüğü düşüncesiyle ayırıcı tanılarda yer verilmemesi; tanı gecikmesine, birden çok doktor başvurusuna, birincil vakanın teşhisinin gecikmesine, etkilenen çocuğa teşhis konulmadan önce ailelerin birden fazla hasta çocuğa sahip olmasına neden olur. Bu durum hem aile hem de toplum için ciddi sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlara yol açar.

Çalışmada ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranları nedeniyle sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan KMH'ların, KMH belirti ve bulgularına sahip hastaların ilk başvurdıkları doktorlar olan aile hekimleri ve çocuk doktorları arasındaki farkındalığı ölçülmüştür. Farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa etkisi de araştırılmıştır. Doktorların KMH tanısı koyabilme seviyesine, KMH'ların oldukça sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye'de tanı gecikmesi probleminin çözülmesine ve farkındalığının artırılabilmesinin önündeki engellere ışık tutmak hedeflenmiştir.

Çalışmada katılımcıların %91,7'si KMH'lara dair mezuniyet öncesi eğitim aldığını belirtmiştir. Bunların %5,8'i preklinikte, %46,9'u klinikte, %37,1'i ise hem prelinik hem de klinikte KMH eğitimi almışlardır. Mezuniyet öncesi KMH eğitim durumu memnuniyeti sorulduğunda katılımcıların %8,3'ü eğitim almadığını, %17,5'u aldığı eğitimin hiç yeterli olmadığını, %46,6'sı yeterli

olmadığını, %24,8'i aldığı eğitimi yeterli bulduğunu ve yalnızca %2,8'i çok yeterli bulduğunu belirtmiştir. Branşlar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte mezuniyet öncesi alınan eğitimden memnuniyet düşüktür. Katılımcıların KMH'lara dair kendi bilgi düzeylerini nasıl gördükleri sorulduğunda ise %26,4'ü bilgi düzeyini yetersiz, %35,69'u ortalamanın altı, %35,6'sı ortalama, %2,1'i iyi olarak değerlendirmiştir. İlginç bir biçimde katılımcıların hiçbiri bilgi düzeyini çok iyi olarak görmemiştir. Branşlar arasında eğitim seviyesi arttıkça KMH bilgi düzeyi artmaktadır. Benzer şekilde Vandeborne ve arkadaşlarının Belçika'da 295 doktor arasında yaptığı bir elektronik anket çalışması pratisyen hekimlerin %86'sının NH hakkında bilgilerini standartların altında veya zayıf olarak, çocuk doktorlarının ise %72'sinin bilgilerini standart altı veya ortalama olarak derecelendirdiğini göstermiştir (68). Domaradzki ve arkadaşlarının Polonya'da 350 tıp öğrencisi (5 ve 6. sınıf tıp öğrencileri) arasında yaptığı bir anket çalışmasında ilginç bir şekilde geleceğin doktorlarının %95,4'ünün NH hakkındaki bilgilerini yetersiz (%56,6) veya çok zayıf (%38,7) olarak algılamasına ve %92,2'sinin NH hastalarının bakımı için kendini yeterli hissetmemesine rağmen, yanıt verenlerin neredeyse yarısı (%45,7) tıp müfredatına NH ile ilgili fazladan bir ders eklemenin gerekli olmadığına inanmaktadır (69). Alqrache ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da içlerinde tıp öğrencilerinin de bulunduğu 400 öğrenci arasında yaptığı kesitsel bir çalışma hem tıp öğrencilerinin hem de tıp dışı öğrencilerin KMH ve yönetimi hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını göstermiştir (70). Engel ve arkadaşlarının NH'lere dair hastalar, hasta yakınları ve doktorlar arasında yaptıkları uluslararası anket çalışmasında

katılımcılardan hastaya ilk teşhis konulduğunda tedavi ettikleri nadir hastalık veya hastalıklar hakkındaki bilgi düzeylerini derecelendirmeleri istenmiş ve birinci basamak hekimlerinin (%56,4), uzman hekimlere (%6) kıyasla bilgi düzeylerini orta veya zayıf olarak değerlendirme oranları çok daha yüksek bulunmuştur. Aldıkları NH eğitimini değerlendirmeleri istendiğinde ise birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorların çoğu (%56,7) eğitimlerini etkisiz veya çok etkisiz olarak derecelendirirken, bu oran uzmanlarda %40'tır (72). Gómara ve arkadaşlarının İspanya'da asistan doktorlar, hemşireler ve sağlık bilimleri dışı üniversite öğrencileri arasında yaptığı bir çalışma asistan doktorların NH hakkında ankete katılan diğer gruplardan biraz daha fazla genel bilgiye sahip olmalarına rağmen geleceğin sağlık ve sağlık dışı profesyonellerinin bu konuda düşük bilgi düzeyine sahip olduğunu göstermiştir (74). Nadir hastalıklara ve KMH'lara dair eğitimden memnuniyet ve NH'ler ve KMH'lar hakkındaki bilgi düzeyi dünya genelinde düşüktür.

Çalışmamızda katılımcıların bilgi almak istedikleri kaynaklar: dijital platformlar ve uygulamalar (%65), konuyla ilgili kongre ve seminerler (%63,8), tıpta uzmanlık eğitimi programı bünyesinde (56,4), basılı kaynaklar (%52,1), konuya spesifik kurslar (%49,1), ilgili bölüm uzmanlarından konsültasyon (%44,8) şeklinde sonuçlanmıştır. Branşlaşma arttıkça dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi edinme isteği artmaktadır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde de benzer şekilde çevrimiçi kaynakların faydalılığı ve tercih ediliyor oluşu gösterilmiştir(71). Avustralya'da NH ile ilgili eğitimleri ve ihtiyaçları sorulan çocuk doktorlarının sadece %40'ı NH'lerin mezuniyet öncesi

eğitimde yeterince kapsandığını belirtmektedir öte yandan ihtisas eğitiminde yeterince kapsandığını belirtenlerin oranı %50'dir ayrıca %28'i de NH olan hastalara bakım verirken kendini yetersiz hissetmektedir. Aynı çalışmada çocuk doktorlarına, ihtiyaç duydukları kaynaklar sorulduğunda doktorlar; NH çevrimiçi eğitim modüllerine (%78) (birden fazla kaynağı birleştiren tek bir çevrimiçi portal) ve sevk edecekleri uzman konsültan listelerine (%82) olan ihtiyacı vurgulamışlardır. Günlük klinik pratiklerinde meslektaşları ile konsültasyon (%92), web tabanlı kaynaklar (%91), ders kitapları (%49) ve cep telefonu veya tablet uygulamaları (%30) ile bilgi aldıklarını belirtmişlerdir. NH ile ilgili akıllı telefon uygulamaları ise 50 yaş altı çocuk doktorları ve kadın çocuk doktorları tarafından daha çok tercih edilmektedir (71). Evans ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları bir araştırmada aile hekimlerine genomik tıpla ilgili gelişmeleri nasıl takip etmek istedikleri sorulmuş ve %70'inin çevrimiçi eğitim modüllerine ilgi duyduğu gösterilmiştir (88). Çin'de Li ve arkadaşlarının 2021 yılında doktorlar arasında yaptığı bir anket çalışmasına katılan NH uzmanlarının %66,7'si semptomlar ve test sonuçlarının yüklenmesinin ardından olası tanılarla birlikte sevk edilecek merkezlerle ilgili bir sonucun verileceği arama motoru fikrini öne sürmüşlerdir. Çalışmada özellikle periferde çalışan doktorlar için şüpheli vakalarda uzaktan konsültasyonun önemine değinilmiştir (89). Kanıta dayalı çevrimiçi kaynakların böylesine ulaşılabilir olduğu günümüzde doktorlar dijital kaynakları tercih etmekte, dijital kaynaklardan konsültasyon aracılığıyla uzman doktorlara ulaşabilmeyi istemektedirler.

Kalıtsal metabolik hastalıklara dair mezuniyet sonrası eğitim alma durumu ve branş ilişkisine bakıldığında branşlaşma arttıkça eğitim alma oranı artmıştır. Olgu sorularındaki cevabı fenilketonüri olan ilk soru hariç her soruda branşlaşma arttıkça olguların bilinme oranı artmış ve anlamlı sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların %70,9'u KMH tanılı bir hastası olduğunu; bunların %32,5'i ise KMH tanılı hastalarına sağlık hizmeti verirken yetersiz hissettiğini, %53,7'si ise kısmen yetersiz hissettiğini belirtmiştir. Yaygın görülen semptomlarla başvuran (kusma, büyüme geriliği vb.) bir hastada KMH tanısını atlamış olabileceğinizi düşünüyor musunuz sorusuna katılımcıların %61,7'si evet cevabını vermiştir. Katılımcılara KMH'ların günlük pratiklerindeki yeri sorulduğunda %53,4'ü KMH olduğundan şüphelendikleri ama tanı almamış bir hastası olduğunu belirtmiştir. Klinik pratikte KMH'dan şüphelenme oranı branşlaşma arttıkça artmıştır. Literatürdeki tanı gecikmesi verilerine bakıldığında Meksika'da bazı hastaların 5 yıl veya daha uzun süre boyunca tanı alabilmek için farklı bölgelerdeki farklı doktorlara ulaşma süreçleri "tıbbi göç" olarak adlandırmaktadırlar. 2012 Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü'nün 12.000 hastayı temsil eden sekiz nadir hastalık araştırması hastaların %25'inin teşhis için 5 ila 30 yıl arasında beklemek zorunda kaldığını, %40'ının başlangıçta hatalı bir teşhis aldığını (yanlış tıbbi müdahalelere yol açan) ve %25'inin tanı almak için farklı bir bölgeye seyahat etmek zorunda kaldığını göstermiştir (90). Benzer şekilde Kanada Nadir Hastalıklar Örgütü tarafından yürütülen bir anket ise hastaların yaklaşık %20'sinin tanı almak için 6 ila 14 yıl arasında beklediğini

ayrıca %60'ının teşhise giden yolda 3 ila 20+ uzmana konsülte edildiğini ortaya koymuştur (91).

Dharssi ve arkadaşlarının 2017 yılında Türkiye'nin de içinde bulunduğu 11 ülkenin ulusal NH politikalarını incelediği derlemesinde ülkelerin NH politikaları, hastaların NH tedavilerine erişim imkanları, NH tanı programları, branşlar arası koordinasyon, NH araştırmaları ve hastaların sürece dahil olma oranları araştırılmıştır. Çözüm önerilerinde farkındalığın artırılması, araştırmaların teşviği, NH'da uzmanlaşmış merkezlerin oluşturulması, hasta organizasyonlarının güçlendirilmesi kavramlarına yer verilmiştir. Raporda Arjantin'deki gelişmelere bakıldığında sağlık bakanlığının ülkedeki uzman ağını güçlendirmeye ek olarak hastaların sevk, teşhis ve takibini kolaylaştırmak için yenilikçi bir araç olan "Cibersalud"un piyasaya sürülmesi dikkat çekicidir. Cibersalud, ülkedeki farklı kuruluşlardan sağlık profesyonelleri arasında istişareleri teşvik etmekle birlikte teknolojik ekipmanların sağlanması ve kuruluşlar arasında video konferansa izin veren uygulamaların geliştirilmesi yoluyla öğretim faaliyetlerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Ayrıca bakanlık NH teşhisini güçlendirmeyi amaçlayarak pediatri, aile hekimliği ve kamu hastanelerinin pratisyen hekimlerine interaktif bir kurs da başlatmıştır. Bu kurs; klinik vakalar, teletıp toplantıları ve çevrimiçi tartışmalar yoluyla yürütülmektedir. Aynı raporda NH için yapılan araştırmaların gayri safi yurt içi hasılanın yanı sıra yenilik, bilim ve sağlık hizmetlerine yapılan yatırımla orantılı olması; bazı ülkelerde (Fransa, Almanya, Birleşik Krallık, Kanada) devlet yatırımlarıyla nispeten iyi finanse edilmiş ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu diğer ülkelerde resmi olarak desteklenmemiş olması

vurgulanmıştır. Türkiye’de yetim ilaç mevzuatının olmaması eksik yönler olarak bahsedilirken erken tedavi için imkanların tanımlanması, koordineli bakım için uzmanlaşmış merkezlerin belirlenmesi ve ulusal nadir hastalık planının uygulanmasının gecikmesine rağmen tarama-teşhis programları sunulmasından takdirle bahsedilmiştir. Ulusal nadir hastalık kayıtları Türkiye’de iyi gelişmemiştir ancak ülkemiz nöromüsküler hastalık için TREAT-NMD ve kistik fibroz için EURO CARE CF gibi Avrupa kayıtlarına katılmıştır (91-93).

Birinci basamak sağlık hizmeti veren aile hekimleri ve çocuk doktorlarının sorumlulukları arasında özgül olmayan semptomlarla başvuran hastalarına bu bir NH olabilir mi diye düşünüp tanı koyma, NH tanılı hastasına bütüncül yaklaşım aşılama ve tarama gibi hizmetlerin devamlılığını sağlama, hastaya sosyal ve psikolojik destek vererek hastalığına karşı güçlendirme, sosyal hizmetler aracılığıyla hastalarla birlikte bakım verenleri destekleme yer alır (94). Birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorların %89’unun kronik hastalıklı hastalara bakım verenleri desteklerken yetersiz hissettiği gösterilmiştir (95). Birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorların KMH’lı hastaların bakım verenlerine destek vermesi gerekmektedir. Bu hastalar hastalıklarının seyrinde özelleşmiş takip kliniklerinden neredeyse iki kat çok olacak şekilde birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorlarına başvurumaktadırlar (48, 96). Bazı doktorlar KMH’larla ilgili bilgileri hastalarından öğrendiklerini belirtmişlerdir. Hastalar hastalıkları ile ilgili gelişmeleri birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorlarından daha yakından takip etmektedirler (89). KMH tanılı çocuk sahibi ebeveynler çocukları için yeni bir sağlık hizmeti sağlayıcısı ile karşılaştıklarında genellikle hastalık

hakkında “uzman olma” pozisyonuna zorlanmaktadırlar, bu birçok ebeveynin ve bakıcının doldurmaya hazır olmadığı bir roldür (97). Ebeveynler çocuklarının nadir görülen hastalıkları hakkında çocuk doktorlarını/hekimlerini sık sık eğittiklerini bildirmektedirler (59). Klinisyenler ise hastalarının hastalık hakkında kendilerinden daha fazla bilgiye sahip olmasına alışkın değillerdir. Hastaları/ebeveynleri her zaman şikayetleri konusunda söylediklerine inanarak dinlemek hem uyarıcı semptomları hızla çözmenin hem de hastanın hekimine güvenmesinin anahtarıdır (98). Çizerek açıklamanın KMH hastalarında, özellikle ergenlerde hastalığın anlaşılmasını ve tedaviye uyumu artırdığı gösterilmiştir (99). Doktor iletişim becerileri eğitiminin sınırlı sağlık okuryazarlığı olan hastaların ihtiyaçlarını netleştirmenin ve hastalar ile doktorları arasındaki iletişim zorluklarını iyileştirmenin etkili bir yolu olmasının yanı sıra hastanın hastalığını anlamasına, tedaviye uyumunun artmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (76). Tüm bu bilgiler ışığında KMH hastalarının en çok başvurduğu hekimler olan birinci basamak hekimlerinin konuyla ilgili eğitiminin ve farkındalığının önemi tekrar karşımıza çıkmaktadır.

Hangi hastalıkların UNTP’de tarandığını, bu hastalıkların seyrini ve hastalıklarla ilgili yapılması gerekenleri bilmeyen bir hekimin hastalarına bu konuda rehberlik edemeyeceği açıktır. Çalışmamızda katılımcıların UNTP hakkındaki bilgileri sorgulandığında, %8,6’si taranan hastalıkların hiçbirini sayamamış, yalnızca %64,7’si hepsini sayabilmiştir. Pratisyen aile hekiminin UNTP’de dört hastalık bilme oranı %24,24 iken, pediatri uzmanının dört hastalık bilme oranı %80,56 bulunmuş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman pratisyen

aile hekiminin dört hastalığı da bilme oranı istatistiksel olarak anlamlı az bulunmuştur. Anormal yenidoğan tarama sonuçları hakkında bir aileyle genellikle ilk temasa geçen hekimler olan birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları için, ailenin bu bilgilere nasıl tepki verdiğini değerlendirmeleri, onlara rehberlik etmeye yardımcı olması açısından önemlidir (97). Katılımcıların %4,2 (n=14)'si olmayan hastalıkların tarama programında yer aldığını belirtmiştir. 10 katılımcı galaktozemi, iki katılımcı spinal muskuler atrofi (SMA), bir katılımcı MSUD, bir katılımcı ise tirozinemi cevabını vermiştir. İki katılımcı ebeveyn taramasına yeni eklenen SMA ile UNTP'de bebeklerde taranan hastalıkları karıştırmıştır. Yanlış cevap veren katılımcıların detaylarına bakıldığında; galaktozemi cevabını verenlerin %20'si pratisyen aile hekimi, %50'si aile hekimliği asistanı, %10'u çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanı, %20'si çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanıdır. SMA cevabı verenlerin hepsi pratisyen aile hekimidir. MSUD cevabı veren katılımcı aile hekimliği asistanı ve tirozinemi cevabı veren katılımcı ise pediatri asistanıdır. Çalışmada açık uçlu yorumlar kısmında bir katılımcı tarafından çalışma hakkında “eksikliklerimi farketmemeye faydası oldu” yorumu yapılmıştır. Bir çalışmada metabolik hastalık taraması sorulduğunda 3 doktor metabolik olmayan kistik fibrozisten bahsetmiştir; bir çocuk doktoru ise, yapılan anket çalışmasının kendisini genişletilmiş yenidoğan taramasından haberdar ettiğini belirtmiştir (48). ABD'de yapılan bir çalışmaya katılan ebeveynlerin %76'sı UNTP hakkında “çok az” veya “biraz” bilgisi olduğunu bildirirken, %21'i “orta düzeyde” ve %4'ü çok bilgisi olduğunu belirtmektedir. %78'i UNTP ile ilgili çevrimiçi kaynaklar, televizyon ya da sosyal

medyadan değil bizzat doktorlarından yüz yüze bilgi almayı tercih etmektedir (100). Çalışmamızda şehirlerinde ya da bölgelerinde KMH hastalarını sevk edebilecekleri referans klinikleri bilip bilmedikleri sorulduğunda katılımcıların %36,5'i bilmediklerini ifade etmiştir. Branş dağılımına bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %57,6'sı, aile hekimliği asistanlarının %41,7'si, aile hekimliği uzmanlarının %64'ü, pediatri asistanlarının %70,2'si, pediatri uzmanlarının %83,3'ü pediatri yan dal asistanlarının %90'ı, pediatri yan dal uzmanlarının %86,7'si KMH'ları sevk edebilecekleri kliniklerden haberdardır. Branşlaşma arttıkça sevk edilecek referans merkezlerin bilinme oranı artmıştır. Bu bulgular birinci basamak sağlık hizmeti veren doktorların UNTP hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olması, hastalarına rehberlik etmesi, sevk edeceği merkezleri bilmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Yenidoğan döneminde görüldüğü düşüncesi de geç yaşta başvuran hastalarda ön tanımlar arasında KMH düşünülme ihtimalini düşürür. Bir çalışmada KMH'lı hastaların %37'sine 16 yaşından sonra tanı konulduğu gösterilmiştir (101). Erken tanı ve tedavi ile ortalama yaşam süresi uzayan bu hastalar yetişkinlik dönemine ulaşmakta ve sadece pediatristler ve aile hekimlerinin değil; dahiliye, cildiye, fiziksel tedavi ve rehabilitasyon, ortopedi, nöroloji vb. birçok branşın da farkındalığının artırılması gerekmektedir. Yetişkin hastalarla ilgilenen branşların KMH eğitimleri incelendiğinde çoğu ülkede KMH'lara özel yetişkin yan dal uzmanlık eğitiminin olmadığı görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde KMH yan dal uzmanlığı için akredite eğitime giriş klinik genetikçilerle sınırlıdır ve çoğu eğitim programı yetişkinlere odaklanmaz. Kanada

ve bazı Avrupa ülkelerinde genetik, dahiliye gibi tıp disiplinlerinden birinde temel eğitimin başarıyla tamamlanmasından sonra KMH'larda eğitim mümkündür ancak bu eğitim programları yetişkinlere odaklı değildir. Birleşik Krallık yetişkinlere yönelik metabolik tıp alanında özel eğitime sahip birkaç ülkeden biridir. Bu zorlu hasta popülasyonunun ihtiyaçlarını karşılamak için KMH'lı hastalara maruz kalmayı kolaylaştıran yetişkin yan dal uzmanlık eğitim programları teşvik edilmelidir (102).

Ülkemizdeki akraba evliliği oranı sorgulandığında katılımcıların sadece %41,4'ü doğru cevap vermiştir. Ülkemizde bazı bölgelerde %42'lere varan akraba evliliği oranı ve KMH'ların çok büyük bir kısmının OR kalıtıldığı göz önünde bulundurulduğunda akraba evliliği oranının bilinmemesinin bu hastalıkların olduğundan az akla gelmesine, öykü alırken akrabalık sorgulamasının yapılmamasına, ön tanımlar arasında daha az yer almasına ve dolayısıyla tanı gecikmesine sebep olacağı düşünülebilir. Dünya'daki rakamlara bakıldığında farklı çalışmalardan Suudi Arabistan, Mısır, Libya, Bahreyn, Tunus ve Hindistan'ın sırasıyla %92, %88, %86, %84, %81 ve %73 ile en yüksek akraba evliliği oranlarına sahip olduğu; en düşük oranların ise Çin (%1,6), İtalya (%3), Kanada (%6) ve Birleşik Krallık'ta (%11) kaydedildiği görülmektedir. Bazı ülke veya bölgelerdeki daha yüksek akraba evliliği oranları insidans oranlarını 50 kata kadar artırabilir (5). Genellikle sosyokültürel olarak karmaşık olmasına rağmen akraba evliliği ile topluluk düzeyinde mücadele etmeye yönelik müdahaleler küresel olarak KMH ile doğum sayısını azaltmada önemli bir rol oynayabilir (20).

Kalıtsal metabolik hastalıkların gerçek sıklığını bilmeyen bir doktor buzdağının görünmeyen kısmı hakkında fikir sahibi olamaz bu problemi bir halk sağlığı sorunu olarak görmekten de kaçınır. Dünyada KMH sıklığı sorgulandığında katılımcıların yalnızca %4,3'ü (n=14) doğru cevap vermiş, %53,7'si olduğundan az tahmin etmiş ve %42'si fikrinin olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda KMH sıklığının bilinirliği azdır ve branşlar arasında anlamlı bir fark yoktur. KMH'ların sık görüldüğünü bilmeyen bir doktor günlük pratiğinde bu hastalıkları ön tanısında düşünemez ve özgül olmayan KMH semptomlarıyla başvuran hastasında tanıyı atlayabilir. Bu durumun birden çok merkeze başvuruya, tanısı konmamış KMH hastaları kısır döngüsüne, tanı gecikmesi kaynaklı morbidite ve mortalite artışına, birincil vakanın tespit edilememesi nedeniyle ailelerin birden çok hasta çocuk sahibi olmasına sebep olacağı açıktır. Belçika'da bir çalışmaya katılan doktorların çoğu ülkelerinde nadir hastalıklardan kaç hastanın etkilendiğini doğru bir şekilde tahmin edememektedir. Nadir görülen hastaların sayısının eksik tahmin edilmesi düşük düzeyde NH farkındalığının göstergesi olabilir (68). KMH'ları halk sağlığı sorunu olarak görüp görmedikleri sorulduğunda katılımcıların %0,6'sı kesinlikle hayır (n=2), %4,9'u hayır, %44,8'i evet, %45,4'ü kesinlikle evet ve %4,3'ü ise fikrim yok cevabını vermiştir. Avustralya'da nüfusun yaklaşık %8'i bilinen yaklaşık 10.000 nadir hastalıktan herhangi biriyle yaşamaktadır; bu, diyabet veya astım tanılı hasta oranına benzerdir (98, 103). Nasıl astım ya da diyabeti halk sağlığı problemi olarak görmemek düşünülemez ise KMH'ların da bir halk sağlığı problemi olduğu, yaygın görüldüğü ve yıkıcı etkileri olabileceği; her hastalıkta olduğu gibi

toplumu korumak, hastalığı önlemek ve hastalığın verebileceği zararları en aza indirmek gerektiği bilinmelidir.

Çalışmaya katılan doktorlar 2020 ÇEP öncesi KMH eğitimi almışlardır. 2020 ÇEP dikkate alınarak mezuniyet öncesi tıp eğitiminde KMH eğitimi yaygınlaştırılmalı ve literatürün ve çalışmamızın ışığında olgu bazlı, uyarıcı semptomlara dayalı öğrenme modelleri yaygınlaştırılmalıdır. Katılımcıların ankete dair yorumlarında da olgu bazlı öğrenmenin önemi ve etkililiği vurgulanmıştır. Vandeborne ve arkadaşlarının çalışmasında önerileri alınan NH uzmanları hasta merkezli bir yaklaşımın benimsenmesinin ve birinci basamak hekimlerine NH “uyarıcı semptomlarının” öğretilmesine odaklanmanın önemini vurgulamışlardır (68). Başka bir çalışmada farkındalığın artırılması için KMH’ların kalıtsal doğasına, rutin yenidoğan tarama programının önemine, ülkede uygun tedavinin mevcut olduğuna vurgu yapılarak odaklı ve benzersiz bir eğitim programı oluşturulması gerektiği belirtilmektedir (70). Tıp öğrencileri arasında yapılan başka bir farkındalık çalışması, uyarıcı semptomlar ve “hasta öğreticiler” kullanılarak yapılan bir NH eğitiminin oldukça etkili olduğunu göstermiştir (75). Çalışmamızda katılımcıların KMH’lara dair son bir yılda bilgiye ulaşp ulaşmadıkları sorulduğunda yalnızca %35,9’u olumlu cevap vermiştir. Bir çalışmaya katılan tıp öğrencilerinin %92,2’sinin NH hastalarının bakımı için kendini yeterli hissetmemesine rağmen yanıt verenlerin neredeyse yarısı (%45,7) tıp müfredatına NH ile ilgili fazladan bir ders eklemenin gerekli olmadığına inanmaktadır (69). KMH’ların nadir, klinik pratikte karşılaşılma olasılığı düşük hastalıklar olmadığı vurgulanarak ülkemizde sık görülen, halk sağlığı problemi

oluşturan bir hastalık grubu olduğu belirtilmeli ve doktorlarda bir davranış değişikliği oluşturulmalıdır.

Katılımcıların çalışma ile ilgili açık uçlu yorumlarına bakıldığında: ‘‘Bilgi eksikliklerimi fark etmeme faydası oldu.’’, ‘‘Ciddi bir eğitime ihtiyaç var.’’, ‘‘Son sorulan vaka sorularının doğru cevaplarını da seçeneği işaretledikten sonra bildirmeniz güzel olabilirdi. Vaka soruları da öğrenme metotlarından biri olabilir.’’, ‘‘Olgular çok hoş.’’ gibi olgu sorularının etkisini vurgulayan yorumlar öne çıkmaktadır. Olgu sorularıyla öğrenmenin etkililiği göz önünde bulundurulduğunda NH ve KMH eğitiminde de artarak kullanılmasının farkındalığa katkı sağlayacağı açıktır.

Çalışmanın daha fazla güçlendirilebilecek yönlerine bakıldığında katılımcı sayısının artırılması, yaş dağılımının genişletilmesi, daha çok şehrin dahil edilmesi, daha fazla branşın dahil edilmesi, olgu sorularının kapsayıcılığının artırılması örnek verilebilir.

Çalışma göstermektedir ki bir kısmı tedavi edilebilen, bir kısmı ise tespitinden sonra hastanın etkilenmesinin azaltılabileceği ve sonraki kardeş ve nesillerin sağlığının korunması için erken tanının hayati önem taşıdığı çok önemli bir hastalık grubu olan KMH’ların doktorlar arasındaki farkındalığı ve mezuniyet öncesi eğitimdeki durumundan memnuniyet oldukça düşüktür. Olgu temelli, uyarıcı semptomlara dayalı eğitim de yaygın olarak uygulanmamaktadır. Doktorlar kendi KMH bilgi seviyelerini de düşük görmektedirler. Ülkemizdeki doktorlar arasında UNTP farkındalığı da düşüktür. KMH bilgisinin artması, KMH ve UNTP farkındalığının artması branşlaşma ile doğru orantılıdır. Birinci

basamaktan özelleşmiş kliniklere kadar KMH farkındalığının artırılması yönünde girişimlerde bulunulmalıdır. Bulgularımızın yeni çalışmalara ışık tutacağı, farkındalığın artırılmasına katkı sağlayacağı, bu hastaların daha erken teşhisine imkân sağlayacağı ve KMH eğitime yeni bir bakış açısı kazandıracağı düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranları nedeniyle sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan KMH'ların, KMH belirti ve bulgularına sahip hastaların ilk başvurdıkları doktorlar olan aile hekimleri ve çocuk doktorları arasındaki farkındalığı ölçülmüştür. Farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa etkisi de araştırılmıştır. Doktorların KMH tanısı koyabilme seviyesine, KMH'ların oldukça sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye'de tanı gecikmesi probleminin çözülmesine ve farkındalığının artırılabilmesinin önündeki engellere ışık tutmak hedeflenmiştir.

1. Çalışmaya Temmuz 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında Türkiye'nin 7 bölgesindeki 41 şehirden ve Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nden yaşları 24 ile 68 arasında değişen 326 doktor katılmıştır. Çocuk beslenme ve metabolizma yan dal asistanları ve uzmanları çalışma dışı bırakılmıştır.

2. Mezun olunan tıp fakültesi sorusuna 191 katılımcı (%58) cevap vermiş (bu soru isteğe bağlı olarak cevaplandırıldığından) ve bu doktorların ikisi yurt dışı biri Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nden olmak üzere, 49 farklı üniversiteden çalışmaya katılım sağlanmıştır.

3. Ortanca yaş 30 (dağılım: 28-33 yaş) olarak bulunmuştur. Meslekteki yıl ortalaması 6.59 yıldır. Katılımcıların 236'sı (%72,4) kadın, 90'ı (%27,6) erkektir.

4. Katılımcıların %10,1'i pratisyen aile hekimi, %31,6'sı aile hekimliği asistanı, %7,7'si aile hekimliği uzmanı, %25,8'i pediatri asistanı, %11'i pediatri uzmanı, %9,2'si pediatri yan dal asistanı, %4,6'sı pediatri yan dal uzmanıdır.

5. Katılımcıların %91,7'si KMH'lara dair mezuniyet öncesi eğitim aldığını belirtmiştir. Bunların %5,8'i preklinikte %46,9'u klinikte, %37,1'i ise hem prelinik hem de klinikte KMH eğitimi almışlardır. Katılımcıların branşlara göre mezuniyet öncesi eğitim alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.002$).

6. Katılımcıların mezuniyet öncesi aldıkları KMH eğitimlerini değerlendirmeleri istendiğinde %17,5'u aldığı eğitimin hiç yeterli olmadığını, %46,6'sı yeterli olmadığını, %24,8'i yeterli olduğunu ve yalnızca %2,8'i çok yeterli olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların mezuniyet öncesi KMH eğitimini değerlendirmeleri arasında branşlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.001$).

7. Kalıtsal metabolik hastalıklara dair mezuniyet sonrası eğitim alma branşlaşma arttıkça artmıştır ($p<0,001$).

8. Katılımcıların UNTP hakkındaki bilgileri sorgulandığında, %8,6'si taranan hastalıkların hiçbirini sayamamış, %64,7'si hepsini sayabilmiştir. Pratisyen aile hekiminin UNTP'de dört hastalık bilme oranı %24,24 iken, pediatri uzmanının dört hastalık bilme oranı %80,56 bulunmuş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman pratisyen aile hekiminin dört hastalığı da bilme oranı

istatistiksel olarak anlamlı az bulunmuştur ($p<0.001$). Pratisyen aile hekiminin biyotinidaz eksikliği (%51,5) ve kistik fibrozis (%42,4) taramasının UNTP’de yer aldığı bilgisi diğer branşlara göre azdır ($p<0,002$). 14 katılımcı UNTP’de olmayan hastalıkları taranan hastalıklar içinde saymıştır.

9. Ülkemizdeki akraba evliliği oranı sorgulandığında katılımcıların %41,4’ü doğru cevap vermiştir. %5’in altında cevabını verenler katılımcıların %14,1’ini, %5-10 cevabını verenler %32,8’ini, %30-40 cevabını verenler %10,7’sini, fikrim yok diyenler %14,1’ini oluşturmaktadır. Pediatri yan dal asistanlarının doğru bilme oranı %70’tir ve diğer branşlara göre en yüksektir ($p<0.001$), diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.001$).

10. Dünyada KMH sıklığı sorgulandığında katılımcıların yalnızca %4,3’ü ($n=14$) doğru cevap vermiş, %53,7’si olduğundan az tahmin etmiş ve %42’si fikrinin olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda KMH sıklığının bilinirliği azdır ve branşlar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.001$).

11. Katılımcıların KMH’lara dair kendi bilgi düzeylerini nasıl gördükleri sorulduğunda ise %26,4’ü bilgi düzeyini yetersiz, %35,69’u ortalamanın altı, %35,6’sı ortalama, %2,1’i iyi olarak değerlendirmiştir. Katılımcıların hiçbiri bilgi düzeyini çok iyi olarak görmemiştir. Branşlar arasında eğitim seviyesi arttıkça KMH bilgi düzeyi artmaktadır ($p<0,002$).

12. Katılımcıların %53,4’ü KMH olduğundan şüphelendikleri ama tanı almamış bir hastası olduğunu belirtmiştir. Branşlara göre dağılımlara bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %30,3’ü, aile hekimliği asistanlarının %25,2’si, aile hekimliği uzmanlarının %44’ü, pediatri asistanlarının %70,2’si, pediatri

uzmanlarının %86,1'i, pediatri yan dal asistanlarının %80'i, pediatri yan dal uzmanlarının %86,7'si KMH olabileceğinden şüphelendikleri ancak tanı almamış bir hastası olduğunu belirtmiştir. Klinik pratikte KMH'dan şüphelenme oranı branşlaşma arttıkça artmıştır ($p<0,001$).

13. Katılımcıların %70,9'u KMH tanılı bir hastası olduğunu; bunların %32,5'i ise KMH tanılı hastalarına sağlık hizmeti verirken yetersiz hissettiğini, %53,7'si ise kısmen yetersiz hissettiğini belirtmiştir. Yaygın görülen semptomlarla başvuran (kusma, büyüme geriliği vb.) bir hastada KMH tanısını atlamış olabileceğinizi düşünüyor musunuz sorusuna katılımcıların %61,7'si evet cevabını vermiştir. Branşlara göre bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %60,6'sı, aile hekimliği asistanlarının %62,1'i, aile hekimliği uzmanlarından %68'i, pediatri asistanlarının %65,5'i, pediatri uzmanlarının %58,3'ü, pediatri yan dal asistanlarının %60'ı, pediatri yan dal uzmanlarının %40'ı evet cevabı vermiştir. Branşlara göre istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p=0,657$).

14. Katılımcıların %36,5'i şehirlerinde ya da bölgelerinde KMH hastalarını sevk edebilecekleri referans klinikleri bilmemektedir. Branş dağılımına bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %57,6'sı, aile hekimliği asistanlarının %41,7'si, aile hekimliği uzmanlarının %64'ü, pediatri asistanlarının %70,2'si, pediatri uzmanlarının %83,3'ü pediatri yan dal asistanlarının %90'ı, pediatri yan dal uzmanlarının %86,7'si KMH'ları sevk edebilecekleri kliniklerden haberdardır. Branşlaşma arttıkça sevk edilecek referans merkezlerin bilinme oranı artmıştır ($p<0,001$).

15. Kalıtsal metabolik hastalıkları halk sağlığı sorunu olarak görüp görmedikleri sorulduğunda katılımcıların %0,6'sı kesinlikle hayır (n=2), %4,9'u hayır, %44,8'i evet, %45,4'ü kesinlikle evet ve %4,3'ü ise fikrim yok cevabını vermiştir.

16. KMH'lara dair eğitim almak ister misiniz sorusuna katılımcıların %91,1'i (n=297) evet cevabını vermiştir. Katılımcıların hangi kaynaklardan bilgi almak istediklerine bakıldığında en yüksek oranı %65 ile dijital platformlar ve uygulamalar oluşturmaktadır. Branşlara göre dijital platformlar ve uygulamaların tercih edilirliğine bakıldığında pratisyen aile hekimlerinin %45,5'i, aile hekimliği asistanlarının %71,8'i, aile hekimliği uzmanlarının %64'ü, pediatri asistanlarının %56'sı, pediatri uzmanlarının %69,4'ü, pediatri yan dal asistanlarının %80'i, pediatri yan dal uzmanlarının %80'inin dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi almak istediği görülmektedir. Branşlaşma arttıkça dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi edinme isteği artmaktadır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,017).

17. Olgu sorularında cevabı PKU olan ilk soru hariç her soruda branşlaşma arttıkça olguların bilinme oranı artmış ve anlamlı sonuçlanmıştır (p<0,001).

Çalışma göstermektedir ki bir kısmı tedavi edilebilen, bir kısmı ise tespitinden sonra hastanın etkilenmesinin azaltılabileceği ve sonraki kardeş ve nesillerin sağlığının korunması için erken tanının hayati önem taşıdığı çok önemli bir hastalık grubu olan KMH'ların doktorlar arasındaki farkındalığı ve mezuniyet öncesi eğitimdeki durumundan memnuniyet oldukça düşüktür. Olgu temelli, uyarıcı

semptomlara dayalı eğitim de yaygın olarak uygulanmamaktadır. Doktorlar kendi KMH bilgi seviyelerini de düşük görmektedirler. Ülkemizdeki doktorlar arasında UNTP farkındalığı da düşüktür. KMH bilgisinin artması, KMH ve UNTP farkındalığının artması branşlaşma ile doğru orantılıdır. Birinci basamaktan özelleşmiş kliniklere kadar KMH farkındalığının artırılması yönünde girişimlerde bulunulmalıdır. Bulgularımızın yeni çalışmalara ışık tutacağı, farkındalığın artırılmasına katkı sağlayacağı, bu hastaların daha erken teşhisine imkân sağlayacağı ve KMH eğitimine yeni bir bakış açısı kazandıracağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW et al. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed New York; McGraw-Hill; 2001.
2. Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 2nd ed Cambridge; University Press; 2002.
3. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 1963, 32, 338–343.
4. Ismail I.T., Showalter M.R., Fiehn O. Inborn errors of metabolism in the era of untargeted metabolomics and lipidomics. *Metabolites*. 2019;9:242.
5. Afzal, R.M.; Lund, A.M.; Skovby, F. The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2018, 15, 6–10.
6. Mohamed S. Recognition and diagnostic approach to acute metabolic disorders in the neonatal period. *Sudan. J. Paediatrics*. 2011;11:20–28.
7. Ezgu, F. Inborn Errors of Metabolism. *Adv. Clin. Chem.* 2016, 73, 195–250. 51.
8. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
9. National Organization for Rare Disorders, Significance of Rare Diseases.
10. W. Bateson, Mendel's Principles of Heredity (Cambridge, 1902).
11. Bearn, A. G., & Miller, E. D. "Archibald Garrod and the Development of the Concept of Inborn Errors of Metabolism." *Bulletin of the History of Medicine* 53, no. 3 (1979): 315–28.
12. A. E. Garrod, "About alkaptonuria," *Lancet*, 1901, 2: 1484.
13. G. W. Beadle, "Genes and chemical reactions in *Neurospora*," Nobel Lecture, December 11, 1958, Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942-1962 (Amsterdam-London-New York: Elsevier, 1964), p.596.

14. J.M. Saudubray, F. Sedel, J.H. Walter, Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction, *J. Inherit. Metab. Dis.* 29 (2006) 261–274.
15. J.V. Leonard, A.A. Morris, Inborn errors of metabolism around time of birth, *Lancet* 12 (356) (2000) 583–587.
16. T.S. Raghuveer, U. Garg, W.D. Graf, Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update, *Am. Fam. Physician* 73 (2006) 1981–1990.
17. Tiwari, S.; Kallianpur, D.; DeSilva, K.A. Communication Impairments in Children with Inborn Errors of Metabolism: A Preliminary Study. *Indian J. Psychol. Med.* 2017, 39, 146–151.
18. Vernon, H.J. Inborn Errors of Metabolism: Advances in Diagnosis and Therapy. *JAMA Pediatrics* 2015, 169, 778–782.
19. A.M. Martins, Inborn errors of metabolism: a clinical overview, *Sao Paulo Med. J.* 117 (1999) 251–265.
20. Waters D, Adeloje D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health.* 2018 Dec;8(2):021102.
21. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388:3027-35.
22. United Nations. World Population Prospects 2017 Revision 2017.
23. H. Moammar, G. Cheriyan, R. Mathew, N. Al-Sannaa, Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983–2008, *Ann. Saudi Med.* 30 (2010) 271–277.
24. M. Lindner, G. Gramer, G. Haege, J. Fang-Hoffmann, K.O. Schwab, U. Tacke, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany, *Orphanet J. Rare Dis.* 6 (2011) 44.
25. B.L. Therrell Jr., M.A. Lloyd-Puryear, K.M. Camp, M.Y. Mann, Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning, *Mol. Genet. Metab.* 113 (2014) 14–26.
26. B. Tezel, D. Dilli, H. Bolat, H. Sahman, S. Ozbas, D. Acican, M. Ertek, M.R. Kose, U. Dilmen, The development and organization of newborn screening programs in Turkey, *J. Clin. Lab. Anal.* (2014) 63–69.

27. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism/Resources/Inborn Errors Classification
28. J.V. Leonard, A.A. Morris, Inborn errors of metabolism around time of birth, *Lancet* 12 (356) (2000) 583–587.
29. K. Mouchegh, M. Zikanova, G.F. Hoffmann, B. Kretzschmar, T. Kühn, E. Mildemberger, et al. Lethal fetal and early neonatal presentation of adenylosuccinate lyase deficiency: observation of 6 patients in 4 families, *J. Pediatr.* 150 (2007) 57–61.
30. S. Illsinger, A.M. Das, Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development, *IUBMB Life* 62 (2010) 403–413.
31. C. Whybra, E. Mengel, A. Russo, F. Bahlmann, C. Kampmann, M. Beck, E. Eich, E. Mildemberger, Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature, *Orphanet J. Rare Dis.* 7 (2012) 86.
32. A. Chakrapani, M.A. Cleary, J.E. Wraith, Detection of inborn errors of metabolism in the newborn, *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 84 (2001) F205–F210.
33. M. Barends, J. Pitt, S. Morrissey, N. Tzanakos, A. Boneh, Newborn Screening Laboratory Staff, Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidurias and urea cycle disorders identified through newborn screening, *Mol. Genet. Metab.* 113 (2014) 46–52.
34. J. Hynynen, T. Komulainen, E. Tukiainen, A. Nordin, J. Arola, R. Kalviainen, et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation, *Liver Transpl.* 20 (2014) 1402–1412.
35. S.M. Sirrs, A. Lehman, S. Stockler, C.D. van Karnebeek, Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults, *Mol. Genet. Metab.* 110 (2013) 431–438.
36. M.P. Champion, An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease, *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 95 (2010) 40–46.
37. G.M. Enns, S. Packman, Diagnosing inborn errors of metabolism in the newborn: laboratory investigations, *NeoReviews* 2 (2001) e192–e199.
38. D. Ombrone, E. Giocaliere, G. Forni, S. Malvagia, G. la Marca, Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives, *Mass Spectrom. Rev.* 9999 (2015) 1–14.

39. M. Fakruddin, K.S. Mannan, A. Chowdhury, R.M. Mazumdar, M.N. Hossain, S. Islam, et al. Nucleic acid amplification: alternative methods of polymerase chain reaction, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 5 (2013) 245–252.
40. B.L. Therrell, C.D. Padilla, J.G. Loeber, I. Kneisser, A. Saadallah, G.J. Borrajo, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015, *Semin. Perinatol.* 39 (2015) 171–187.
41. D.B. Bailey Jr., L. Gehtland, Newborn screening: evolving challenges in an era of rapid discovery, *JAMA* 21 (2015) 1511–1512.
42. B.L. Therrell, J. Adams, Newborn screening in North America, *J. Inherit. Metab. Dis.* 30 (2007) 447–465.
43. A.M. Lund, D.M. Hougaard, H. Simonsen, B.S. Andresen, M. Christensen, M. Dunø, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland—experience and development of a routine program for expanded newborn screening *Mol. Genet. Metab.* 107 (2012) 281–293.
44. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html
45. Desposito F, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF, Rhein F, Mann M (2001) Survey of paediatrician practices in retrieving statewide authorized newborn screening results. *Pediatrics* 108: E22.
46. Dolan SM, Gross S, Damus K, Merkatz I (2002) Survey of obstetrical providers' knowledge and attitudes regarding newborn screening. *Am J Human Genet* 71: 379.
47. Farrell M, Certain L, Farrell P (2001) Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155: 120–126.
48. Gennaccaro, M., Waisbren, S.E. & Marsden, D. The knowledge gap in expanded newborn screening: Survey results from paediatricians in Massachusetts. *J Inherit Metab Dis* 28, 819–824 (2005).
49. Fukushi M. An international training and support programme for the establishment of neonatal screening in developing countries. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):593-5.
50. Training programmes for developing countries. Solanki, K.K. *Journal of inherited metabolic disease* 30(4): 596-599 2007.
51. M.R. Baumgartner, F. Hörster, C. Dionisi-Vici, G. Haliloglu, D. Karall, K.A.

- Chapman, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia, *Orphanet J. Rare Dis.* 2 (2014) 130.
52. B.K. Burton, Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis, *Pediatrics* 102 (1998) E69.
 53. M.J. Bennett, P. Rinaldo, The metabolic autopsy comes of age, *Clin. Chem.* 47 (2001) 1145–1146.
 54. J.B. Lundemose, S. Kølvrå, N. Gregersen, E. Christensen, M. Gregersen, Fatty acid oxidation disorders as primary cause of sudden and unexpected death in infants and young children: an investigation performed on cultured fibroblasts from 79 children who died aged between 0–4 years, *Mol. Pathol.* 50 (1997) 212–217.
 55. C.M. Loughrey, M.A. Preece, A. Green, Sudden unexpected death in infancy (SUDI), *J. Clin. Pathol.* 58 (2005) 20–21.
 56. I. Scala, G. Parenti, G. Andria, Universal screening for inherited metabolic diseases in the neonate (and the fetus), *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 25 (Suppl. 5) (2012) 4–6.
 57. E. Fragouli, Preimplantation genetic diagnosis: present and future, *J. Assist. Reprod. Genet.* 24 (2007) 201–207.
 58. Inés Adriana Cismondi, Romina Kohan, Heather Adams, Mike Bond, Rachel Brown, Jonathan D. Cooper, et al. Guidelines for incorporating scientific knowledge and practice on rare diseases into higher education: neuronal ceroid lipofuscinoses as a model disorder, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, Volume 1852, Issue 10, Part B, 2015, Pages 2316–2323, ISSN 0925-4439.
 59. ISEBOX Ltd/Shire. Rare disease impact report: insights from patients and the medical community 2013.
 60. Muir E. Reality -an insight into the patient and family experience of rare disease. London: Rare Disease UK for Genetic Alliance UK; 2016.
 61. Koning Boudewijnstichting (KBS). ZOOM zeldzame ziekten: nieuwe perspectieven op gelijke kansen. Brussel: Koning Boudewijnstichting; 2014. Available <https://en.calameo.com/read/001774295050dd649b312?authid=bVhUQGuPkXoR>
 62. C. Rodwell, S. Aymé (Eds.), 2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe, 2014.
 63. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview:

Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):179-208.

64. Schön, D. A. (1991). *The Reflective practitioner*. Aldershot: Ashgate Publishing Ltd.
65. Farndon PA, Bennett C. Genetics education for health professionals: strategies and outcomes from a national initiative in the United Kingdom. *J Genet Couns.* 2008 Apr;17(2):161-9.
66. Burke, S., Bedward, J., Thomas, H., & Farndon, P. (2005b). Genetic education for non-genetics SpRs: A needs analysis. University of Birmingham.
67. Sechi A, Fabbro E, Langeveld M, Tullio A, Lachmann R, Mochel F, et al. Education and training in adult metabolic medicine: results of an international survey. *JIMD Rep.* 2019;49(1):63–9.
68. Vandeborne, L., van Overbeeke, E., Doms, M. *et al.* Information needs of physicians regarding the diagnosis of rare diseases: a questionnaire-based study in Belgium. *Orphanet J Rare Dis* 14, 99 (2019).
69. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: A case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res.* 2019 Nov;8(4):252-259.
70. Alqrache, Abdulraof & Mostafa, Mostafa & Alqahtani, Maha & Atta, Hazem. Knowledge and Awareness of Metabolic Inborn Errors among Male and Female Students at King Abdulaziz University – Rabigh. *The Egyptian Journal of Medical Education* 4 (2020) 1-5.
71. Zurynski Y, Gonzalez A, Deverell M, et al. Rare disease: a national survey of paediatricians' experiences and needs. *BMJ Paediatr Open.* 2017;1(1):e000172.
72. Engel PA, Bagal S, Broback MAS, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis.* 2013;1:2.
73. Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O (2020) Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS ONE* 15(5):e0233342.
74. Ramalle-Gómara E, Ruiz E, Quiñones C, Andrés S, Iruzubieta J, Gil-de-Gómez J. General knowledge and opinion of future health care and non-health care professionals on rare diseases. *J Eval Clin Pract.* 2015 Apr;21(2):198-201.

75. Sanges S, Farhat MM, Assaraf M, Galland J, Rivière E, Roubille C, et al. Raising rare disease awareness using red flags, role play simulation and patient educators: results of a novel educational workshop on Raynaud phenomenon and systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jun 23;15(1):159.
76. Tavakoly Sany, S., Behzad, F., Ferns, G. et al. Communication skills training for physicians improves health literacy and medical outcomes among patients with hypertension: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 20, 60 (2020).
77. Kisa PT, Uzun OU, Gunduz M, Bulbul FS, Kose E, Arslan N. Frequency and status of depression and anxiety in mothers of children with inborn errors of metabolism with restricted diet, with and without risk of metabolic crises. *Arch Pediatr*. 2021
78. Morrison, A., Oussoren, E., Friedel, T. *et al.* Pathway to diagnosis and burden of illness in mucopolysaccharidosis type VII – a European caregiver survey. *Orphanet J Rare Dis* 14, 254 (2019)
79. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iran J Pediatr*. 2011;21:379---84.
80. Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, Vanli L, Kalbiye Y. The influence of socioeconomic and cultural factors on compliance with dietary treatment, and growth and development in PKU children. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21 Suppl. 3:7---8.
81. Tejada-Ortigosa EM, Flores-Rojas K, Moreno-Quintana L, Muñoz-Villanueva MC, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Necesidades sanitarias y socioeducativas de niños con enfermedades raras de tipo metabólico y sus familias: estudio cualitativo en un hospital de tercer nivel. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:42–50.
82. Mohammed Al Essa, Pinar T. Ozand, Salah I. Al-Gain. Awareness of Inborn Errors of Metabolism among Parents in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 1997;17 562-564.
83. Saleem R, Gofin R, Ben-Neriah Z, Boneh A. Variables influencing parental perception of inherited metabolic diseases before and after genetic counseling. *J Inherit Metab Dis*. 1998 Oct;21(7):769-80.
84. Bulbul FS, Dursun O, Dursun ZE. Kırıkkale’de Çalışan Hekimlerin Fabry Hastalığı ve Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Konusunda Farkındalık Durumu. *J LSD* 2012;4:1-8.
85. Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ, Horneff G, Manger B, Thorne JC, et al. Awareness of Fabry disease among rheumatologists--current status and perspectives. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):467-75.

86. Köse E., Bülbül S., Arslan N. (2019). Knowledge of Primary Care Physicians on Lysosomal Storage Disorders. *The Journal of Pediatric Research*, 6(4), 292 - 298.
87. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020. Yükseköğretim Kurumu Ulusal Çekirdek Eğitim Programları.
88. Evans WRH, Tranter J, Rafi I, Hayward J, Qureshi N. How genomic information is accessed in clinical practice: an electronic survey of UK general practitioners. *J Community Genet*. 2020 Jul;11(3):377-386.
89. Li, X., Zhang, X., Zhang, S. et al. Rare disease awareness and perspectives of physicians in China: a questionnaire-based study. *Orphanet J Rare Dis* 16, 171 (2021).
90. Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('EURORDISCARE 2'). Fact sheet. Available at: http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf.
91. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 31;12(1):63.
92. Orphanet Activity Report. OrphaNews, The Newsletter of the Rare Diseases Community. 2016; <http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2016/160524.html>.
93. Cibersalud. Republic Argentina. Presidency of the Nation. 2016; <http://www.cibersalud.gob.ar/>.
94. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust*. 2006 Jul 17;185(2):82-3.
95. Greenwood N, Mackenzie A, Habibi R, Atkins C, Jones R. General practitioners and carers: a questionnaire survey of attitudes, awareness of issues, barriers and enablers to provision of services. *BMC Fam Pract*. 2010 Dec 20;11:100.
96. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019 Sep 26;24(10):3637-3650.
97. Beck, Natalie and Applegate, Carolyn. 'Elements of Genetic Counseling for Inborn Errors of Metabolism'. 1 Jan. 2019: 197 – 208.
98. Ramalle-Gómara E, Domínguez-Garrido E, Gómez-Eguílaz M, Marzo-Sola ME, Ramón-Trapero JL, Gil-de-Gómez J. Education and information needs for physicians about rare diseases in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan

17;15(1):18.

99. Zeltner NA, Welsink-Karssies MM, Landolt MA, Bosshard-Bullinger D, Keller F, Bosch AM, et al. Reducing complexity: explaining inborn errors of metabolism and their treatment to children and adolescents. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 8;14(1):248.
100. DeLuca JM. Public Attitudes Toward Expanded Newborn Screening. *J Pediatr Nurs*. 2018 Jan-Feb;38:e19-e23.
101. Gariani, K., Nascimento, M., Superti-Furga, A. et al. Clouds over IMD? Perspectives for inherited metabolic diseases in adults from a retrospective cohort study in two Swiss adult metabolic clinics. *Orphanet J Rare Dis* 15, 210 (2020).
102. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Sechi A, Langeveld M, Hiwot TG, Tchan MC, Mochel F, Lynd LD, Sirrs S. Subspecialty training in adult inherited metabolic diseases: a call to action for unmet needs. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7(2):82-84.
103. Elliott EJ, Nicoll A, Lynn R, Marchessault V, Hirasing R, Ridley G. Rare disease surveillance: An international perspective. *Paediatr Child Health*. 2001 May;6(5):251-60.

8. ÖZET

AİLE HEKİMLİĞİ VE ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ASİSTAN VE UZMAN DOKTORLARI ARASINDA KALITSAL METABOLİK HASTALIK FARKINDALIK DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

Kalıtsal metabolik hastalıklar; bir enzimin, onun kofaktörünün veya taşıyıcısının eksikliğinden ya da anormalliğinden kaynaklanan ve bir substratın birikmesine veya ürünün eksikliğine neden olan tek gen bozukluklarıdır. Her biri tek başına nadir görülmekle birlikte tüm KMH'lar çocukluktaki genetik bozuklukların büyük bir bölümünü oluşturan önemli morbidite ve mortalite nedenidirler.

Bu çalışmada, ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranları nedeniyle sık görülen KMH'ların, KMH belirti ve bulgularına sahip hastaların ilk başvurdukları doktorlar olan aile hekimleri ve çocuk doktorları arasındaki farkındalığını ölçmek amaçlanmıştır. Farkındalığın yanı sıra mezuniyet öncesi eğitimin bu farkındalığa etkisi de araştırılmıştır.

Çalışma; evrenini, ülkenin yedi bölgesinden de randomize seçilen aile hekimleri ve çocuk doktorları oluşturan saha tabanlı bir anket çalışmasıdır. Çalışmaya Temmuz 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında yaşları 24 ile 68 arasında değişen 326 doktor katılmıştır.

Katılımcıların %91,7'si KMH'lara dair mezuniyet öncesi eğitim aldığını belirtmiştir. Katılımcıların mezuniyet öncesi aldıkları KMH eğitimlerini

değerlendirmeleri istendiğinde %17,5'u aldığı eğitimin hiç yeterli olmadığını, %46,6'sı yeterli olmadığını, %24,8'i yeterli olduğunu ve yalnızca %2,8'i çok yeterli olduğunu belirtmiştir. Kalıtsal metabolik hastalıklara dair mezuniyet sonrası eğitim alma branşlaşma arttıkça artmıştır ($p<0,001$). Katılımcıların UNTP hakkındaki bilgileri sorgulandığında, %8,6'si taranan hastalıkların hiçbirini sayamamış, %64,7'si hepsini sayabilmiştir. Pratisyen aile hekiminin UNTP'de dört hastalık bilme oranı %24,24 iken, pediatri uzmanının dört hastalık bilme oranı %80,56 bulunmuş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman pratisyen aile hekiminin dört hastalığı da bilme oranı istatistiksel olarak anlamlı az bulunmuştur.

Ülkemizdeki akraba evliliği oranı sorgulandığında katılımcıların %41,4'ü doğru cevap vermiştir. Pediatri yan dal asistanlarının doğru bilme oranı %70'tir ve diğer branşlara göre en yüksektir ($p<0.001$).

Çalışmamızda KMH sıklığının bilinirliği azdır. Katılımcıların hiçbiri bilgi düzeyini çok iyi olarak görmemiştir. Branşlar arasında eğitim seviyesi arttıkça KMH bilgi düzeyi artmaktadır ($p<0,002$). Klinik pratikte KMH'dan şüphelenme oranı branşlaşma arttıkça artmıştır ($p<0,001$). Katılımcıların %70,9'u KMH tanılı bir hastası olduğunu; bunların %32,5'i ise KMH tanılı hastalarına sağlık hizmeti verirken yetersiz hissettiğini, %53,7'si ise kısmen yetersiz hissettiğini belirtmiştir. Branşlaşma arttıkça sevk edilecek referans merkezlerin bilinme oranı artmıştır ($p<0,001$). Branşlaşma arttıkça dijital platformlar ve uygulamalardan bilgi edinme isteği artmaktadır. Olgu sorularında cevabı PKU olan ilk soru hariç her soruda

branşlaşma arttıkça olguların bilinme oranı artmış ve anlamlı sonuçlanmıştır ($p<0,001$).

Çalışma göstermektedir ki bir kısmı tedavi edilebilen, bir kısmı ise tespitinden sonra hastanın etkilenmesinin azaltılabileceği ve sonraki kardeş ve nesillerin sağlığının korunması için erken tanının hayati önem taşıdığı çok önemli bir hastalık grubu olan KMH'ların doktorlar arasındaki farkındalığı ve mezuniyet öncesi eğitimdeki durumundan memnuniyet oldukça düşüktür. Olgu temelli, uyarıcı semptomlara dayalı eğitim de yaygın olarak uygulanmamaktadır. Doktorlar kendi KMH bilgi seviyelerini de düşük görmektedirler. Ülkemizdeki doktorlar arasında UNTP farkındalığı da düşüktür. Çalışma sonuçlarının yeni çalışmalara ışık tutacağı, farkındalığın artırılmasına katkı sağlayacağı ve KMH eğitimine yeni bir bakış açısı kazandıracağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalık, Farkındalık, Eğitim

9. SUMMARY

MEASURING THE AWARENESS LEVEL OF INBORN ERRORS OF METABOLISM AMONG FAMILY MEDICINE DOCTORS AND PEDIATRICIANS

Inborn errors of metabolism (IEM); are single gene disorders that result from a deficiency or abnormality of an enzyme, its cofactor or transporter, resulting in accumulation of a substrate or deficiency of the product. Although each of them is rare on its own, all IEMs are important causes of morbidity and mortality, which constitute a large part of childhood genetic disorders.

In this study, it was aimed to measure the awareness of IEMs, which are common in our country due to the high rates of consanguineous marriage, among family physicians and pediatricians, who are the first physicians to whom patients with IEM symptoms and findings are referred. In addition to awareness, the effect of undergraduate education on the awareness was also investigated.

It is a field-based survey study whose universe consists of family physicians and pediatricians randomly selected from all seven regions of the country. Between July 2021 and March 2022, 326 physicians aged between 24 and 68 participated.

Of all, 91.7% of the participants stated that they received undergraduate training on IEMs. When the participants were asked to evaluate the IEM training they received before graduation, 17.5% stated that the training was not sufficient at all, 46.6% stated that it was not sufficient, 24.8% said it was sufficient, and

only 2.8% stated that it was very sufficient. Having postgraduate education on IEMs increased as the level of specialisation increased ($p<0.001$). When the participants' knowledge about newborn screening (NBS) was questioned, 8.6% could not count any of the diseases screened, and 64.7% could count all of them. While the general practitioner's knowledge of four diseases in NBS was 24.24%, the pediatrician's knowledge of four diseases was 80.56%, and when compared with other groups, the general practitioner's knowledge of four diseases was found to be statistically significantly lower.

When the rate of consanguineous marriage in our country was questioned, only 41.4% of the participants gave the correct answer. The correct knowledge rate of pediatric subspecialty assistants is 70% and it is the highest compared to the other branches ($p<0.001$).

In our study, the knowledge of the frequency of IEM is low. None of the participants saw the level of their knowledge on IEMs as very good. As the level of education increases among the branches, the level of IEM knowledge increases ($p<0.002$). In clinical practice, the rate of suspecting IEMs increased as specialisation increased ($p<0.001$). 70.9% of the participants had a patient with IEM; 32.5% of them stated that they felt inadequate while providing health care to their patients with IEM, while 53.7% of them stated that they felt partially inadequate. As the specialisation increased, the rate of knowing the reference centers to be referred increased ($p<0.001$).

As the specialisation increases, the desire to obtain information from digital platforms and applications increases. In case questions, the rate of knowing

the cases increased as the specialisation increased in each question, except for the first question with PKU, which resulted in statistically significant results ($p < 0.001$).

The study shows that the awareness among doctors and satisfaction with the situation in undergraduate education of IEMs which are very important disease group are very low. Case-based, red flag-based education is also not widely used. Doctors also see their own IEM knowledge level as low. Awareness of NBS among doctors in our country is also low. It is thought that our findings will shed light on new studies, contribute to raising awareness, and provide a new perspective to IEM education.

Keywords: Inborn errors of metabolism, Awareness, Education

10.EKLER

EK-1:

Bu çalışma bir tıpta uzmanlık tez çalışmasıdır. Çalışmanın amacı ülkemizde sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklarda (KMH) doktorların farkındalık durumunun tespiti ve gerek mezuniyet öncesi gerek mezuniyet sonrası yaşam boyu eğitim programlarıyla farkındalığın artırılmasına katkıda bulunmaktır. Böylelikle bu hastalıkların erken tespiti ile mortalitenin ve sekel kalma oranının azaltılması amaçlanmaktadır.

Araştırmadan sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesi için sorulara gerçekçi yanıt vermeniz çok önemlidir. Tüm bilgiler yalnızca bilimsel amaçlı kullanılacak ve kişisel hiçbir soru sorulmayacak ve dolayısıyla anonim bir katkı sağlamış olacaksınız. Hiçbir kaynağa başvurmadan kendi cevaplarınızı vermeniz anketin bilimselliği için önemlidir.

Anketin tamamlanma süresi yaklaşık 10 dakikadır.

Çalışmamıza ve çocukların sağlığına katkı sağladığınız için yürekten teşekkür ederiz. İyi çalışmalar.

Yaş

Cinsiyet

Branş

pratisyen aile hekimi - aile hekimliği asistanı - aile hekimliği uzmanı - pediatri asistanı - pediatri uzmanı - pediatri yan dal asistanı (lütfen branş belirtiniz) - pediatri yan dal uzmanı (lütfen branş belirtiniz)

Mezun olunan fakülte (isteğe bağlı cevaplanacak)

Meslekteki yıl

Şehir

Kalıtsal Metabolik Hastalıklara (KMH) dair mezuniyet öncesi eğitim aldınız mı?

Evet

Hayır

Eğer aldıysanız hangi sınıfta aldınız? (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

1-2-3-4-5-6

KMH'lara dair mezuniyet öncesi aldığınız eğitimi yeterli görüyor musunuz? (1-Eğitim almadım 2-Hiç yeterli değildi 3-Yeterli değildi 4-Yeterli idi 5-Çok yeterli idi)

1-2-3-4-5

KMH'lara dair mezuniyet sonrası eğitim alma durumunuzu belirtiniz (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

Eğitim almadım

Tıpta uzmanlık eğitimi programı içinde eğitim aldım

Konuyla ilgili kongre ve seminerler

Konuya spesifik kurslar

Vaka görülmesini takiben yapılan bireysel araştırmalar

İlgili bölüm uzmanlarından konsültasyon ile

Ülkemizde tüm yurttan yenidoğan taramasında taranan hastalık sayısı ve isimlerini yazar mısınız?
(pilot çalışmalar hariç)

Ülkemizde akraba evliliği oranı nedir?

<%5

%5-10

%20-25

%40-50

Fikrim yok

Dünyada ortalama KMH sıklığı nedir?

1/500.000

1/100.000

5/100.000

50/100.000

Fikrim yok

Son 1 yıl içinde KMH'lar ile ilgili bilgi kaynağına ulaştınız mı?

Evet- Hayır

KMH'larla ilgili hangi kaynakları kullanıyorsunuz (kaynak kitaplar, OMIM, UpToDate, Orphanet, Global Genes, Pubmed, ilgili bölüm doktorlarından konsültasyon vb) (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

KMH'lara dair bilgi düzeyinizi nasıl değerlendirirsiniz?

Yetersiz

Ortalamanın altı

Ortalama

İyi

Çok iyi

KMH olabileceğinden şüphelendiğiniz daha önce tanı almamış bir hastanız oldu mu?

Evet

Hayır

KMH tanılı bir hastanız oldu mu?

Evet

Hayır

KMH'lı hastanıza sağlık hizmeti verirken yetersiz hissettiğiniz oldu mu?

Hayır

Kısmen

Evet

Yaygın görülen semptomlarla başvuran (kusma, büyüme geriliği vb) bir hastanızda KMH'lı hastalıkları atlamış olabileceğinizi düşünüyor musunuz?

Evet

Hayır

Bu hastalıklara dair eğitim almak ister misiniz?

Evet

Hayır

Bu hastalıklarla ilgili hangi bilgilere ihtiyacınız var? (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

Ailelere genetik danışmanlık verilmesi

Koruma/erken ve ayırıcı tanı

Sevk edilecek merkezler

Uyarıcı semptomlar/kırmızı bayraklar

Yetim ilaçlar ve tedaviler

Yaşam boyu tıp öğrenimi çerçevesinde hangi kaynaklardan bilgi edinmek istersiniz? (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

Basılı kaynaklar

Tıpta uzmanlık eğitimi programı içinde

Konuyla ilgili kongre ve seminerler

Konuya spesifik kurslar

Dijital platformlar ve uygulamalar

İlgili bölüm uzmanlarından konsültasyon ile

Şehrinizde ya da bölgenizde şüpheli KMH'ları sevk edebileceğiniz metabolizma kliniklerinden haberdar mısınız?

Evet

Hayır

Sizce KMH'lar ülkemizde bir halk sağığı sorunu mudur?

Kesinlikle hayır

Hayır

Evet

Kesinlikle evet

Fikrim yok

Anketin bu kısmına kadar katılımınız için teşekkürler. Şimdi 5 kısa vaka sorusu ile anket tamamlanacaktır.

1. 2 aylık bir bebek ekzamatöz karakterde bir döküntü ve kusma şikayetiyle tarafınıza başvurmakta. Sarı saçlı ve açık tenli olduğu dikkat çekiyor. Sistem sorgulamasında annesi kötü kokulu idrar yaptığını ve bunun için birkaç kez antibiyotik tedavisi reçete edildiğini söylüyor. En olası tanınız nedir?

A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği

B) Anderson-Fabry Hastalığı

C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)

D) Gaucher hastalığı

E) Fenilketonüri

F) Fikrim yok

2. 6 günlük bir bebek oral alımı azlığı kusma ve uykuya meyil ile başvuruyor. Enfeksiyon parametreleri normal, kan gazında pH 7.49, amonyak 1200. En olası tanınız nedir?

A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği

B) Anderson-Fabry Hastalığı

C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)

D) Gaucher hastalığı

E) Fenilketonüri

F) Fikrim yok

3. 25 yaşında erkek hasta burun kanaması karın ağrısı ile tarafınıza başvuruyor. Hasta ayrıca zaman zaman olan kemik ağrılarından da bahsediyor. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali mevcut. Kan tetkiklerinde trombositopeni ve anemi tespit ettiniz. En olası tanınız nedir?

A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği

B) Anderson-Fabry Hastalığı

C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)

D) Gaucher hastalığı

E) Fenilketonüri

F) Fikrim yok

4. 44 yaşında erkek hasta tarafınıza raporlu ilaçlarını yazdırmak için başvuruyor. Kendisinin ve abisinin böbrek nakilli olduğunu bildiğiniz hastanız 4 ay önce geçici iskemik atak geçirdiğinden bahsediyor. Ayrıca kızının el ve ayaklarında uyuşma/yanma olduğundan yakınıyor, onun için de bir ilaç yazıp yazamayacağınızı soruyor. Sizce bu hasta ve ailesinde gözden kaçan tanı hangisi olabilir?

- A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği
- B) Anderson-Fabry Hastalığı
- C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)
- D) Gaucher hastalığı
- E) Fenilketonüri
- F) Fikrim yok

5. 3,5 yaşında erkek hasta konuşamama şikayetiyle tarafınıza başvuruyor. Hastanın sosyal becerileri zayıf ve göz kontağı kurmamakta, tekrarlayıcı hareketleri var hasta otizm spektrum bozukluğu kriterlerine uyuyor. Hastanın anne-babasının kuzen olduğunu öğreniyorsunuz ve öykü derinleştirildiğinde aile, yenidoğan taraması için topuk kanı vermeyi reddettiklerini belirtiyor. Hastada en olası tanınız nedir?

- A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği
- B) Anderson-Fabry Hastalığı
- C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)
- D) Gaucher hastalığı
- E) Fenilketonüri
- F) Fikrim yok

EK-2:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Aile Hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzmanları Arasında Kalıtsal Metabolik Hastalık (KMH) Farkındalık Düzeyinin Ölçülmesi ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde KMH Eğitiminin Farkındalık Üzerine Etkililiğinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof Dr Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör Dr. Duygu Özbek Siddiqui

“Aile Hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzmanları Arasında Kalıtsal Metabolik Hastalık (KMH) Farkındalık Düzeyinin Ölçülmesi ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde KMH Eğitiminin Farkındalık Üzerine Etkililiğinin Araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin aile hekimi ya da pediatrist olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. Leyla Tümer’in sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

‘Aile Hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzmanları Arasında Kalıtsal Metabolik Hastalık (KMH) Farkındalık Düzeyinin Ölçülmesi ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde KMH Eğitiminin Farkındalık Üzerine Etkililiğinin Araştırılması” isimli anket çalışmasının Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı tarafından aile hekimleri ve pediatristler arasında yapılması planlanmıştır. Sizin vereceğiniz cevaplar ile doktorların KMH farkındalık düzeyleri, bu konuyla ilgili ihtiyaçları tespit edilecek, mezuniyet öncesi tıp eğitiminde KMH'lara dair ne gibi değişiklikler yapılabileceği ortaya konacaktır. Vereceğiniz her bir cevap KMH'ların erken teşhisini ve ölüm ve sekel oranının azaltılmasını sağlamaya yönelik araştırmalara katkı sağlayacaktır.

Çalışmaya 200 doktorun katılması planlanmıştır. Çalışma tek merkezli olarak yürütülecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmamız daha önceden hazırladığımız KMH farkındalığı hakkında sorulardan oluşan anketi cevaplamanız şeklinde yapılacak olup herhangi bir tıbbi işlem ve prosedür gerektirmemektedir. Bu çalışmada kalma süresi anket cevaplama süresi olan 10-15 dk. olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmada herhangi bir tıbbi müdahale yapılmayacak olup sadece KMH'lar ve mezuniyet öncesi tıp eğitiminde KMH eğitiminin faydalılığı hakkındaki görüşleriniz alınacaktır. Çalışma kaynaklı potansiyel bir risk beklenmemektedir.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Ülkemizde %25'lere varan (bu oran bazı coğrafi bölgelerde %42'ye kadar çıkmaktadır) akraba evliliği oranı düşünüldüğünde KMH'lar ülkemizde sık görülür. KMH'ların az bir kısmının tedavisi vardır, bir kısmı da erken tanı ile saptandığında hastanın etkilenmesinin en aza indirilerek yaşaması mümkün olabilmektedir. Tedavisi mümkün olmayan vakaların tanı alıp indeks vaka olarak tespiti, aileye başka çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlık verilebilmesini sağlar. Aksi takdirde teşhis gecikmesi, etkilenen çocuğa teşhis konulmadan önce ailelerin birden fazla hasta çocuğu olabileceği anlamına gelir. Bu tablonun aile ve toplum için büyük bir yük oluşturduğu açıktır. Bu verilerden hareketle, bu çalışmaya katılmakla ulusal KMH farkındalığımızın tespitine ve KMH'ların erken teşhisini ve ölüm ve sekel oranının azaltılmasını sağlamaya yönelik araştırmalara katkı sağlayacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Duygu ÖZBEK SİDDİQUI
GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.
TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Duygu ÖZBEK SİDDİQUI tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Duygu ÖZBEK SİDDİQUI’yi, numaralı telefonda ve Gazi Üniversitesi Hastanesi Beşevler/Ankara adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aile Hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzmanları Arasında Kalıtsal Metabolik Hastalık (KMH) Farkındalık Düzeyinin Ölçülmesi ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde KMH Eğitiminin Farkındalık Üzerine Etkiliğinin Araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÖN VANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Leyla TÜMER					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları - Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.02.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	08.02.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı tarihi: 22.03.2021						
	Karar No: 285						
	Aile Hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzmanları Arasında Kalıtsal Metabolik Hastalık (KMH) Farkındalık Düzeyinin Ölçülmesi ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde KMH Eğitiminin Farkındalık Üzerine Etkiliğinin Araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Benin GÜNAYDIN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruluş	Cinsiyet	Araştırmaya İlişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Benin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülen TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Ö. Serai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALA ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐

EK-4:

Soru 1: 2 aylık bir bebek ekzamatöz karakterde bir döküntü ve kusma şikayetiyle tarafınıza başvurmakta. Sarı saçlı ve açık tenli olduğu dikkat çekiyor. Sistem sorgulamasında annesi kötü kokulu idrar yaptığını ve bunun için birkaç kez antibiyotik tedavisi reçete edildiğini söylüyor. En olası tanınız nedir?

- A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği
- B) Anderson-Fabry hastalığı
- C) Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)
- D) Gaucher hastalığı
- E) Fenilketonüri**
- F) Fikrim yok

Soru 2: 6 günlük bir bebek oral alımı azlığı kusma ve uykuya meyil ile başvuruyor. Enfeksiyon parametreleri normal, kan gazında pH 7.49, amonyak 1200. En olası tanınız nedir?

- A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği**
- B) Anderson-Fabry hastalığı
- C) Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)
- D) Gaucher hastalığı
- E) Fenilketonüri
- F) Fikrim yok

Soru 3: 25 yaşında erkek hasta burun kanaması karın ağrısı ile tarafınıza başvuruyor. Hasta ayrıca zaman zaman olan kemik ağrılarından da bahsediyor. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali mevcut. Kan tetkiklerinde trombositopeni ve anemi tespit ettiniz. En olası tanınız nedir?

- A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği
- B) Anderson-Fabry hastalığı
- C) Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)
- D) Gaucher hastalığı**
- E) Fenilketonüri
- F) Fikrim yok

Soru 4: 44 yaşında erkek hasta tarafınıza raporlu ilaçlarını yazdırmak için başvuruyor. Kendisinin ve abisinin böbrek nakilli olduğunu bildiğiniz hastanız 4 ay önce geçici iskemik atak geçirdiğinden bahsediyor. Ayrıca kızının el ve ayaklarında uyuşma/yanma olduğundan yakınıyor, onun için de bir ilaç yazıp yazamayacağınızı soruyor. Sizce bu hasta ve ailesinde gözden kaçan tanı hangisi olabilir?

A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği

B) Anderson-Fabry hastalığı

C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)

D) Gaucher hastalığı

E) Fenilketonüri

F) Fikrim yok

Soru 5: 3,5 yaşında erkek hasta konuşamama şikayetiyle tarafınıza başvuruyor. Hastanın sosyal becerileri zayıf ve göz kontağı kurmamakta, tekrarlayıcı hareketleri var hasta otizm spektrum bozukluğu kriterlerine uyuyor. Hastanın anne-babasının kuzen olduğunu öğreniyorsunuz ve öykü derinleştirildiğinde aile, yenidoğan taraması için topuk kanı vermeyi reddettiklerini belirtiyor. Hastada en olası tanınız nedir?

A) Ornitin transkarboksilaz eksikliği

B) Anderson-Fabry hastalığı

C) Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD eksikliği)

D) Gaucher hastalığı

E) Fenilketonüri

F) Fikrim yok

EK-5:

Anket ile ilgili yorum ve görüşler:

“Anketiniz için teşekkür ederim. Uzun yıllar Neonatal Tarama Programı sorumluluğunu yürüten ve konjenital hipotiroidiyi programa ekleyen kişi olmaktan gurur duyuyorum.”, “Sağlık konusunda en büyük sıkıntılarımızdan birisi akraba evliliği. Ne yazık ki bu konuda ilerleme sağlanamıyor.”, “Bilgi eksikliklerimi fark etmeme faydası oldu, teşekkürler, kolaylıklar dilerim.”, “Ciddi bir eğitime ihtiyaç var.”, “Son sorulan vaka sorularının doğru cevaplarını da seçeneği işaretledikten sonra bildirmeniz güzel olabilirdi. Vaka soruları da öğrenme metotlarından biri olabilir. Kolaylıklar diliyorum.”, “Olgular çok hoş.”, “Böyle bir anketle tez hazırladığınız için ben teşekkür ederim.”, “ Durduk yere sınava girdik.” gibi yorumlarda bulunmuşlardır. Vaka sorularıyla öğrenmenin etkililiği göz önünde bulundurulduğunda NH ve KMH eğitiminde de artarak kullanılmasının farkındalığa katkı sağlayacağı açıktır.

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Duygu

Soyadı: Özbek Siddiqui

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2018-
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2016
- Kırıkkale Fen Lisesi 2006-2010
- Öğretmenler İlköğretim Okulu 2003-2006
- Hasanoğlu İlköğretim Okulu 1998-2003

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

1. Gücüyener K., Kargı B., Özdönmez T., Özbek D. (Kasım 2019) Ani ve Şiddetli Başlangıçlı Bir Longitudinal Myelit Olgusu [Poster]. 63. Milli Pediatri Kongresi, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
2. Özbek Siddiqui D., Bedir Demirdağ T., Karamercan S., Kirkiz Kayalı S., Kaya Z., Koçak Ü. Persistent Rhinovirus Infection in a Child with Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol;2022 (Yayın için kabul edildi)

Email: