



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MUKOPOLİSAKKARİDOZ HASTALIĞINDA ÖLÇEK GELİŞTİREREK
HEKİMLERİN FARKINDALIK VE BİLGİ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ece Aslan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay

İSTANBUL 2023



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MUKOPOLİSAKKARİDOZ HASTALIĞINDA ÖLÇEK GELİŞTİREREK
HEKİMLERİN FARKINDALIK VE BİLGİ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ece Aslan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay

İSTANBUL 2023

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLO DİZİNİ	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI	7
2.2. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN TANIMI VE TARİHÇESİ	9
2.3. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN PATOGENEZİ	10
2.4. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.5. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN TİPLERİ	17
2.5.1. MPS TİP I (HURLER, HURLER/SCHÉİE, SCHEİE SENDROMU).....	17
2.5.2. MPS TİP II (HUNTER SENDROMU).....	22
2.5.3. MPS TİP III (SANFİLİPPPO SENDROMU).....	24
2.5.4. MPS TİP IV (MORQUİO SENDROMU)	26
2.5.5. MPS TİP VI (MAROTEAUX-LAMY SENDROMU).....	28
2.5.6. MPS TİP VII (SLY SENDROMU)	30
2.5.7. MPS TİP IX (NATOWİCZ SENDROMU).....	31
2.5.8. MPS TİP X.....	32
2.6. KLİNİK BULGULAR.....	33
2.6.1. KAS İSKELET SİSTEMİ.....	34
2.6.2. KABA YÜZ GÖRÜNÜMÜ	36
2.6.3. KULAK BURUN BOĞAZ.....	37
2.6.4. İŞİTME KAYBI.....	38
2.6.5. SOLUNUM SİSTEMİ	38
2.6.6. NÖROLOJİK SİSTEM.....	40
2.6.7. GÖZ BULGULARI	43
2.6.8. KARDİYAK BULGULAR.....	44
2.6.9. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM.....	44
2.6.10. ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI	45
2.7. AYIRICI TANI.....	46

2.8. TANI.....	47
2.8.1. İDRAR GAG ANALİZİ	47
2.8.2. ENZİM AKTİVİTESİ.....	48
2.8.3. MUTASYON ANALİZİ.....	48
2.8.4. BİYOBELİRTEÇLER	49
2.9. YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI.....	49
2.10. TEDAVİ	50
2.10.1. DESTEK TEDAVİLERİ	50
2.10.2. HEMATOPETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	51
2.10.3. ENZİM REPLASMAN TEDAVİLERİ.....	52
2.11. TANISAL GECİKME VE MPS FARKINDALIĞI.....	54
2.12. ÖLÇEK GELİŞTİRME	56
2.12.1. Madde Havuzu Oluşturma	56
2.12.2. Teorik Analiz	58
2.12.3. Psikometrik Analiz.....	60
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	64
3.1. NİTEL ÇALIŞMA İLE MADDE (ÖĞE) HAVUZU OLUŞTURMA	65
3.2. TEORİK ANALİZ.....	65
3.3. ANKETİN UYGULANMASI VE PSİKOMETRİK ANALİZ.....	66
3.3.1. Geçerlilik Analizi	67
3.3.2. Güvenirlilik Analizi.....	69
3.4. ÖLÇEK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	70
3.5. ETİK KURUL ONAYI	70
4. BULGULAR.....	71
4.1. NİTEL VERİ SONUÇLARI	71
4.1.1. MPS'nin hekimler açısından zorlukları.....	72
4.1.2. MPS'nin hastalar açısından zorlukları	76
4.1.3. MPS'nin hekim ve hastalar açısından ortak zorlukları	78
4.1.4. Hekimlerin MPS farkındalığını arttırmak	81
4.1.5. MPS hastalığı hakkında bilinenler	84
4.1.6. Bilgi Kaynakları	85
4.2. TEORİK ANALİZ SONUÇLARI VE ANKET OLUŞTURMA	87
4.3. PSİKOMETRİK ANALİZ SONUÇLARI VE ÖLÇEK OLUŞTURMA	94
4.3.1. EĞİTİM ÖNCESİ ANKET SONUÇLARI	95

4.3.2. GEÇERLİLİK ANALİZLERİ.....	111
4.3.3. GÜVENİLİRLİK ANALİZLERİ.....	120
4.4. MPS FARKINDALIK ÖLÇEĞİ SONUÇLARI	122
4.5. MPS BİLGİ DÜZEYİ SONUÇLARI.....	135
4.6. EĞİTİM ÖNCESİ VE SONRASI SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	138
5. TARTIŞMA	147
5.1. MPS Bilgi Düzeyi.....	150
5.2. Ölçek geliştirme.....	153
5.3. Ölçek sorularına verilen yanıtlar	154
5.4. Eğitim öncesi ve sonrası	158
6. SONUÇ	160
KAYNAKLAR.....	162
EKLER	173
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	173
Ek-2: Yarı Yapılandırılmış Görüşme Soruları.....	174
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	175
Ek-4: Çevrimiçi Katılımcı Onam Sorusu	177
Ek-5: Mukopolisakkaridoz Farkındalık Eğitim Sunumu.....	178
Ek-6: Hekimlerin Mukopolisakkaridoz Farkındalık Ölçeği	184
ÖZGEÇMİŞ	186

ÖNSÖZ

Öncelikle bir kadın olarak bu ülkede eğitim görebilmemin önünü açan, sayesinde bugün bir hekim olarak çalışabildiğim, daima izinden gitmeye and içtiğim Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Mustafa Kemal Atatürk'e,

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini her zaman hissettiğim ve üzerimde büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce ve 2020-2023 yılları arası Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bana değerli zamanını ayıran, karşılaştığım her zorlukta deneyimli ve hoşgörülü yaklaşımlarıyla yol gösteren ve destek olan, öğrencisi olmaktan çok büyük gurur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Gülден Fatma Gökçay'a,

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cihan Balcı ve Dr. Öğr. Üyesi Meryem Karaca olmak üzere Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Eğitim toplantılarını gerçekleştirebilmem için bana güvenerek desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Çiğdem Aktuğlu Zeybek ve Doç. Dr. Burcu Öztürk Hişmi'ye,

Beraber başladığımız bu zorlu ve uzun yolculukta, her anında omuz omuza ilerlediğimiz meslektaş olmaktan gurur duyduğum başta Bengisu, Buse, Ceren, Fırat, Humeyra, Leyla, Şebnem ve Şeyma olmak tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinde tüm itirazlarıma rağmen yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Serdar'a, bugüne gelmemde çok büyük emekleri olan anneme ve babama, ablası olmaktan gurur duyduğum kardeşim Mehmet'e ve bana hiç bilmeden iyi gelen hayatı anlamlandıran biricik yeğenim Görkem'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Ece Aslan

İstanbul 2023

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AFA	Açımlayıcı Faktör Analizi
BiPAP	Bilevel pozitif havayolu basıncı
BOS	Beyin omurilik sıvısı
C6S	Kondroitin-6-sülfat
CFI	Comparative Fit Index (karşılaştırılmalı uyum indeksi)
DBS	Kuru kan örneği
DFA	Doğrulayıcı Faktör Analizi
DS	Dermatan sülfat
GAG	Glikozaminoglikan
GFI	Goodness of Fit Index (iyilik uyum indeksi)
GVHD	Graft versus host hastalığı
ERT	Enzim replasman tedavisi
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HS	Heparan sülfat
LDH	Lizozomal depo hastalıkları
LCMSMS	Sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometrisi
IFI	Incremental Fit Index (fazlalık uyum indeksi)
ICC	Sınıf içi korelasyon testi (Inter-class correlation)
IQ	Intelligence Quotient
İĞİ	İçerik geçerlilik indeksi

İGO	İçerik geçerlilik oranı
KMO	Kaiser-Mayer-Olkin örneklem yeterlilik testi
KR-20	Kuder Richardson 20
KS	Keratan sülfat
(O)MIM	(Online) Mendelian Inheritance in Man
ML	Maksimum likelihood (en fazla olasılık)
MPS	Mukopolisakkaridoz
MPSPS	Mukopolisakkaridoz-plus sendromu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopisi
MS/MS	Tandem kütle spektrometrisi
n-CPAP	Nazal sürekli pozitif havayolu basıncı
NNFI	Non-Normed Fit Index (normlaştırılmamış uyum indeksi)
PFIC1	İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz tip 1
RMSEA	Root mean square error of approximation (yaklaşık hataların ortalama karekökü)
SRMR	Standardized root mean square residual (standartlaştırılmış kök artık kareler ortalaması)
SS	Standart sapma
SSS	Santral sinir sistemi
TLI	Tucker Lewis indeksi
TUS	Tıpta uzmanlık sınavı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: GAG yıkımında rol alan enzimler ve eksik olan enzimin neden olduğu MPS tipi (1)	11
Şekil 2: Mukopolisakkaridozların patogeneğinde ikincil etkilenmeler	12
Şekil 3: Hurler sendromu tanılı 9 yaşında hasta	18
Şekil 4: Hurler sendromu tanılı 8 yaşında erkek hastanın kemik grafileri	19
Şekil 5: Hunter sendromu tanılı 4 yaşında hasta	23
Şekil 6: Maroteaux-Lamy sendromu tanılı 15 yaşında hasta	29
Şekil 7: Maroteaux-Lamy sendromu tanılı 13 yaşında hastanın iskelet grafileri	34
Şekil 8: Dizostozis multipleks	35
Şekil 9: Hunter sendromu tanılı 16 aylık erkek hastanın kranial MR görüntüleri	41
Şekil 10: Hurler sendromu tanılı 7 yaşında erkek hastanın kranial MR görüntülemesi	42
Şekil 11: Araştırma akış şeması	64
Şekil 12: Klinik bulgular	85
Şekil 13: Anket uygulanması akış şeması	94
Şekil 14: "Hekimlerin bilgi düzeyi" sorularından aldıkları puanların dağılımı	107
Şekil 15: Ölçeğe ait standartlaştırılmamış yol katsayıları	118
Şekil 16: Ölçeğe ait standartlaştırılmış yol katsayıları	119
Şekil 17: "Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi" sorularına eğitim öncesi ve sonrası verdikleri doğru cevap yüzdeleri	146

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Lizozomal depo hastalıkları sınıflandırması (21)	8
Tablo 2: MPS tiplerine göre etkilenen enzimler, genetik mutasyon ve bulunduğu kromozom lokusu, kalıtım şekli, biriken GAG ve sıklığı.....	16
Tablo 3: Tiplere göre mukopolisakkaridozlarda görülen bazı klinik bulgular.....	33
Tablo 4: Model uyum kriterleri	69
Tablo 5: Cronbach's alfa yorumu	69
Tablo 6: Spearman's rho korelasyon katsayısı (r) yorumu	70
Tablo 7: Temalar şeması	72
Tablo 8: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ve bilgi düzeyi anketi.....	88
Tablo 9: "Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi" cevap anahtarı	93
Tablo 10: Anket katılımcılarının sosyodemografik özellikleri	95
Tablo 11: Katılımcıların nadir hastalıklar deneyimleri	97
Tablo 12: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı sorularına verilen cevapların dağılımı	98
Tablo 13: "Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi" sorularına verilen cevapların dağılımı.....	104
Tablo 14: Katılımcıların bilgi sorularından aldıkları puan (20 üzerinden)	108
Tablo 15: "MPS'lerin klinik belirtilerinden 5 tanesini yazınız" sorusuna verilen cevaplar ...	109
Tablo 16: "MPS ile ilgili bilgiye ihtiyacım olması halinde şu kaynaklara başvururum." sorusuna verilen cevapların dağılımı.....	110
Tablo 17: Benzer maddeler arasındaki uyumun incelenmesi.....	111
Tablo 18: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği	112
Tablo 19: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğine ait açımlayıcı faktör analizi sonucu.....	114
Tablo 20: "Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği" alt boyutlarının özellikleri	115
Tablo 21: Ölçeğe ait doğrulayıcı faktör analizi sonucu	117
Tablo 22: Ölçeğe ait güvenirlik analizi sonucu.....	121
Tablo 23: Ölçeğe ait tanımlayıcı istatistikler	123
Tablo 24: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğine ve bilgi puanına ait tanımlayıcı istatistikler	124
Tablo 25: Bilgi puanı ile hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutları arasındaki ilişkinin incelenmesi	125

Tablo 26: Ölçeğinin alt boyutlarının birbirleri ile ilişkileri.....	126
Tablo 27: Bilgi puanı ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutlarının yaşla ilişkisi	127
Tablo 28: Bilgi puanı ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutlarının hekimlik tecrübesi ile ilişkisi.....	127
Tablo 29: Demografik özelliklere göre “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların karşılaştırılması- 1	129
Tablo 30: Demografik özelliklere göre “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların karşılaştırılması- 2	132
Tablo 31: Demografik özelliklere göre bilgi puanının karşılaştırılması	136
Tablo 32: Branşlara göre eğitim öncesi ve sonrası “MPS bilgi düzeyi” ve “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği” puanları.....	139
Tablo 33: Aile hekimliği, pediatri branşları içerisinde ve branş ayrımı yapmaksızın eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırması	142
Tablo 34: Eğitim öncesi ve sonrası “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına verilen doğru cevaplar	144

ÖZET

Mukopolisakkaridoz Hastalığında Ölçek Geliştirerek Hekimlerin Farkındalık ve Bilgi Düzeylerinin Araştırılması

Giriş: Mukopolisakkaridozlar (MPS), lizozomal enzimlerdeki eksiklik nedeniyle glukozaminoglikanların (GAG) yıkılamayarak lizozomlarda birikmesi ile oluşan kronik, ilerleyici ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyişini sınırlayan enzim replasman tedavileri (ERT) ve seçili olgularda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Tedavilere bulgular oluşmadan önce başlanması prognozu iyileştirmektedir. Ancak semptomların başlaması ile tanı alana kadar geçen sürede hastalar çok sayıda hekime başvurmakta ve tanıları gecikmektedir. Hastalığın ilk bulgularının özgül olmayan ve şiddetli olmayan bulgular olması, hastalığın nadir olması ve hekimlerin MPS farkındalıklarının düşük olması tanısal gecikmenin başlıca nedenlerindendir. Farkındalık gibi bir tutum veya davranışı ölçmek için anket uygulaması, odak grup görüşmesi gibi pek çok yöntem mevcuttur. Nicel olarak o tutum ve davranışa bir puan verebilmek ve kıyaslayabilmek için ise ölçek geliştirmeye gereksinim vardır.

Amaç: Mukopolisakkaridozlarda tanısal gecikmenin sebebi olduğu öngörülen, hekimlerin MPS konusundaki farkındalık ve bilgi düzeylerinin ölçülmesi ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığını ölçebilen nicel bir ölçüm aracı geliştirilerek hekimlerin MPS farkındalık ve bilgi düzeyine etki eden faktörlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında hekimlerin MPS farkındalık ve bilgi düzeylerinin arttırılması amacıyla eğitim toplantıları düzenlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmamız bir ölçek geliştirme çalışmasıdır. Ölçek, MPS hastalarının en çok ilk başvuru yaptığı hekimler olan pediatristler ve aile hekimlerinde geliştirilmiştir. Ölçeği oluşturması planlanan maddelerin seçileceği madde havuzunun oluşturulması için derinlemesine yüzyüze görüşme tekniği kullanılarak nitel veri analizi yapılmıştır. Teorik analizde kapsam geçerliliği ve test-tekrar-test güvenilirlik analizleri yapılmıştır. Oluşturulan anket pediatristlere ve aile hekimlerine uygulanmıştır. Anket sonuçlarının analizi ile ölçek oluşturulmuştur. Ölçeğin geçerliliği açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleriyle, güvenilirliği ise iç tutarlılık analizi olan Cronbach's alfa korelasyonu ile değerlendirilmiştir. Hekimlere MPS eğitim toplantıları düzenlenmiş ve eğitim sonrası anket sonuçları yeniden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hekimlerin MPS bilgi düzeyi ve farkındalığının sorgulandığı yarı yapılandırılmış açık uçlu sorularla yüzyüze görüşme tekniği kullanılarak toplamda 8 hekimle 166 dakika görüşme yapıldı. Sonuçlar tüme varımsal analiz tekniği ile değerlendirildi ve 6 ana tema altında 23 tema oluşturuldu. Oluşturulan temalardan 48 farkındalık ölçek madde ile teorik analiz yapıldı. Teorik analiz aşamasının sonunda 33 madde kaldı. Farkındalık ölçek 33 maddeye bilgi soruları da eklenerek anket oluşturuldu. Anket 436 hekime uygulandı, 182 hekime eğitim toplantısı düzenlendi, 91 hekime eğitim sonrası anket uygulandı. Farkındalık ölçeği oluşturmak için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik analizleri sonucunda 5 faktörden oluşan 22 maddelik bir farkındalık ölçeği oluşturuldu. Farkındalık ölçeğinin “tanıma”, “eğitim gereksinimi”, “MPS’nin önemi”, “MPS yönetimi” ve “endişeler” alt boyutları oluştu ve her bir alt boyut ayrı puanlandı. Anket çalışmasına katılan 436 hekimin 318’i kadın (%72,9), 251’i asistan (%57,6), 322’si pediatrist (%73,9) ve 330’u üniversite hastanesinde çalışmaktaydı (%75,7). Farkındalık ölçeğinin en düşük ortanca puana sahip iki faktör “MPS yönetimi” ve “MPS’nin önemi” faktörleriydi. Hekimler, MPS ile ilgili ve MPS’nin tedavileri ile ilgili yeterince bilgi sahibi olmadıklarını söylemişlerdir, bu maddeler ölçeğin en düşük puan alan maddeleridir. En yüksek puan alınan faktörler ise “eğitim gereksinimi” ve “endişeler” faktörleriydi. Hekimler en çok MPS’nin ilk prezentasyon bulgularına ve MPS’den istenecek tetkiklerle ilgili bilgiye gereksinimleri olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan hekimlerin bilgi sorularından aldıkları puan ortancası 20 üzerinden 14’tür. Pediatrist olmak, kadın olmak, 25 yaşından büyük olmak, daha önce nadir hastalık tanılı hasta görmüş olmak, LDH tanılı hasta görmüş olmak, MPS tanılı hasta görmüş olmak, çalışılan merkezde MPS takibi yapılıyor olması durumları hekimlerin MPS bilgi puanlarını arttırmıştır. Eğitim sonrası hekimlerin “eğitim gereksinimi” azalmış, bilgi puanları, “tanıma”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” puanları artmıştır.

Sonuç: Hekimlerin MPS farkındalığını ölçen geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçek literatüre kazandırılmıştır. Çalışmamızda hekimlerin “eğitim gereksinimi” ve “endişeler” farkındalıkları yüksek, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” farkındalıkları düşük saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Mukopolisakkaridoz, ölçek geliştirme, farkındalık ve bilgi, nitel analiz, anket

ABSTRACT

Scale Development: Physicians Awareness and Knowledge of Mucopolysaccharidosis

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are chronic, progressive and multisystemic disorders caused by the deposition of glycosaminoglycans (GAG) due to deficiency of lysosomal enzymes. Enzyme replacement therapies (ERT) and hematopoietic stem cell transplantation are disease limiting treatment modalities in use today. Early initiation of definitive treatment is associated with better outcomes, especially before the signs and symptoms occur. From the initial presentation patients experience diagnostic delay till the definitive diagnosis. Diagnostic delays are often associated with nonspecific and mild symptoms, disease rarity and lack of physician awareness. Attitudes and behaviors such as “awareness” are difficult to measure. There are methods to measure an attitude or behavior such as “awareness”, using questionnaires or focus group interviews. A quantitative measurement is only available via scale development.

Objectives: The main object of this study was to develop a scale to measure the awareness and knowledge of physicians on MPS, in order to determine the factors that influence awareness and knowledge of MPS. By organizing meetings about MPS, the aim was to increase the awareness and knowledge of physicians.

Methods: This was a methodologic study to develop a scale. This study was conducted with pediatricists and family physicians who are the first physicians that MPS patients refer at the time of first symptoms. Qualitative face-to-face in-depth interviews with semi-structured questions were performed to generate an item pool. The items are analyzed by content validity and test-retest reliability at the theoretical analysis step. The questionnaire obtained after theoretical analysis was applied to physicians. The scale was developed by the psychometric analysis of the survey. For the construct validity, exploratory and confirmatory factor analysis and for reliability, internal consistency by Cronbach’s alpha were conducted. Training meetings about MPS have been organized and survey results were analyzed before and after the training.

Results: Physicians' awareness and knowledge of MPS have been discussed via face-to-face in-depth interviews with 8 physicians for 166 minutes. The output was analyzed by the inductive data analysis method. 23 themes have been shaped under the 6 main themes. 48 items had undergone theoretical analysis and 33 items were left. The survey was formed by adding

demographic and knowledge questions to 33 awareness items. The survey was answered by 436 physicians, 182 physicians attended training meetings and 91 answered the survey after the training. A scale consisting of 5 factors and 22 items have been shaped after the validity and reliability analysis. The factor that the scale had were “recognition”, “training need”, “importance of MPS”, “MPS management” and “concerns”. Each factor had to be scored separately. Of the physicians who participated in the survey, 318 were women (72.9%), 251 were residents (57.6), 322 were pediatricians (73.9%) and 330 were working at a university hospital (75.7%). The two factors with the lowest median scores on the awareness scale were "MPS management" and "importance of MPS". Physicians stated that they did not have enough knowledge about MPS and its treatments, and these items were the lowest-scoring items of the scale. The highest scoring factors were "training need" and "concerns". Physicians mostly needed information about the first presentation findings of MPS and the diagnostic tests of MPS. The median score of the knowledge questions was 14 out of 20. Being a pediatrician, being a woman, being over 25 years old, having seen a patient with a rare disease, having seen a patient with a lysosomal storage disease, having seen an MPS patient, and working in a center where MPS follow-up can be done increase the MPS knowledge scores of physicians. After the MPS training, physicians' "training need" decreased and their knowledge scores, "recognition", "importance of MPS" and "MPS management" scores increased.

Conclusion: A valid and reliable scale on physicians' MPS awareness has been developed. This is the first scale development study about MPS awareness. In our study physicians' “training needs” and “concerns” were high but the “importance of MPS” and “MPS management” were low.

Key words: mucopolysaccharidosis, scale development, awareness and knowledge, theroretical analysis, questionnaire

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mukopolisakkaridozlar (MPS), bağ doku elemanı olan glukozaminoglikanların (GAG) yıkımında görev alan lizozomal hidrolazların eksikliğine bağlı olarak, lizozomlar içerisinde GAG birikimi ile ortaya çıkan nadir lizozomal depo hastalıklarıdır (1, 2). Glukozaminoglikanlar, biriktiği her yerde bulguya sebep olduğundan çoklu organ sistemlerinin etkilendiği, kronik ve ilerleyici hastalıklara neden olurlar. Oniki farklı lizozomal hidrolazın eksikliğine bağlı 8 farklı MPS tipi vardır. Mukopolisakkaridozların X'e bağlı resesif olarak kalıtılan Hunter sendromu (MPS II) hariç, hepsi otozomal resesif kalıtılır (3). Aynı ayrı nadir hastalıklar olsalar da MPS'lerin toplam sıklığı 20.000-25.000 canlı doğumda birdir (4).

Mukopolisakkaridozlar doğumda erken tanı konmasına yardımcı olabilecek klinik bulgu vermezler. İlk bulgular genelde süt çocukluğu döneminde çıkmaya başlar. Ağır forma sahip hastalar yaşamın ilk yıllarında kaybedilirler. Hastalığın çok daha hafif seyreden, ergenlik döneminde tanı alan ve erişkin döneme kadar yaşayabilen hafif formları da mevcuttur (5). Klinik bulguları arasında; kaba yüz görünümü, dizostozis multipleks adı verilen iskelet sistemi bulguları, mental retardasyon, korneal opasite, hepatosplenomegali, kalp kapak hastalıkları gibi farklı sistemleri ilgilendiren bulgular vardır (6).

Yıkılamayarak biriken GAG'lar idrar, kan ve beyin omurilik sıvısında saptanabilir. Artmış idrar GAG atılımının tespiti hastalığı taramada kullanılır. Atılan GAG tipinin belirlenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Lökositlerde enzim aktivitesinin düşük olduğunun veya hiç olmadığına gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Moleküler analizlerle hastalıkların tipine yönelik patolojik varyantlar saptanır (6).

Önceleri yalnızca destek tedavileri ile izlenen bu nadir hastalık grubunda günümüzde birçoğu için hastalık bulgularının gelişimini sınırlayan daha etkin tedaviler bulunmaktadır. Tip I, II, IVa, VI ve VII için enzim replasman tedavileri (ERT) geliştirilmiştir ve uygulanmaktadır. Tip I'in ağır formu olan Hurler sendromunda ve bazı seçili hastalarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanır. Hem ERT hem de HKHN tedavileri için, tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör tedavinin erken başlanmasıdır. Özellikle nörolojik bulgular başlamadan önce tedaviye başlanması hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmada önemlidir (7).

Hastalık bulguların başlama zamanı ile tanı arasında geçen süreye tanısız gecikme denilmektedir. Tanısız gecikme tüm MPS tiplerinde ortalama 2,9 yıldır, bu süre 38 yıla kadar uzayabilmektedir. Özellikle bazı tiplerde bu süre daha da uzundur, örneğin Morquio sendromunda (MPS IV) ortalama tanısız gecikme süresi 6 yıldan daha uzundur. Tüm tipler göz önüne alındığında vakaların %20'sinde tanısız gecikme 10 yıldan uzundur (8). Tanısız gecikme özellikle atipik seyir gösteren hafif formlarda daha fazladır. Örneğin MPS tip I'in ağır formu olan Hurler sendromunda tanısız gecikme 6 ayken, hafif form olan Scheie sendromunda 4,1 yıldır (5).

Mukopolisakkaridozlarda tanıda gecikmenin sebebi olarak hekimlerin tanıyı gözden kaçırmaması, hastane başvurusunun geciktirilmesi, semptomların geç başlaması ve kaynak sıkıntısı gibi pek çok sebep gösterilmiştir. En sık neden olarak ise hekimlerin tanıyı gözden kaçırmaması gösterilmiştir (9).

Mukopolisakkaridoz hastalarının en sık ilk hastane başvuru sebebi genellikle çocukluk çağıının sık görülen ve hastalığa özgül olmayan semptomlardır. Kulak enfeksiyonları, gürültülü nefes alma, herniler en sık görülen prezentasyon bulgularındandır (10). Hastalar sıklıkla bu bulgularla önce pediatri hekimlerine veya aile hekimlerine başvururlar. Hastaların ilk şikayetleri ile başvurdukları hekimler ise çoğunlukla ya her şeyin normal olduğunu söylerler ya da hastayı izleme olarak semptomları tedavi ederler. Hekimlerin çok az bir kısmı ilk başvuruda klinik tablonun tamamını öngörebilmektedir (11). Hastalar ilk başvuru ile tanı arasında ortalama 4,5 hekim gördükleri bildirilmektedir (12).

Bu tez çalışması ile hekimlerinin mukopolisakkaridoz hastalığı konusundaki farkındalık ve bilgi düzeylerinin ölçülmesi ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığını ölçebilen nicel bir ölçüm aracı geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, nitel araştırma metodu kullanılarak hekimlerin mukopolisakkaridozlarla ilgili deneyimlerinin, görüşlerinin ve bilgi düzeylerinin ortaya çıkarılması planlanmıştır. Ortaya çıkan özgün nitel görüşlerden elde edilen maddelerden nicel bir ölçüm aracı oluşturularak, hekimlerin farkındalık ve bilgi düzeylerinin nicel olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Mukopolisakkaridoz farkındalık düzeyini ölçmek amacıyla geçerli ve güvenilir bir ölçek oluşturulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

Lizozomal depo hastalıkları (LDH), lizozom fonksiyonlarındaki bozukluklar nedeniyle çeşitli maddelerin lizozomlar içerisinde birikmesi ile karakterize bir grup kalıtsal metabolik hastalıktır (1, 2). Lizozomlar tarihte ilk olarak de Duve tarafından 1955’de intrasellüler bir organel olarak elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Bundan 10 yıl sonra Hers glikojen depo hastalıkları üzerine çalışırken Pompe hastalığında defektif enzimin asidik pH’da çalıştığını ve biriken glikojenin sitoplazmada değil, lizozomlarda biriktiğini göstererek ilk kez 1965’de “lizozomal depo hastalığı” tanımını yapmıştır. (13, 14)

Lizozom, hücrelerin katabolik süreçlerinde görevli; proteazlar, glikozidazlar, lipazlar, asit fosfatazlar, esterazlar, glukuronidazlar gibi hidrolitik enzimler barındıran intrasellüler bir organeldir. Bu enzimler aracılığı ile kompleks yapıda protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asit içeren makromoleküllerin katabolizması lizozomlar içerisinde gerçekleşir (2, 15). Lizozomlarda bulunan; hidrolitik enzimler ve non-enzimatik proteinler (integral membran proteinleri, enzim düzenleyiciler ve aktivatörler) lizozomal proteinleri oluşur. Yaklaşık 1300 farklı gen tarafından kodlanan lizozomal proteinlerin işlevsel bozuklukları sonucunda makromoleküllerin yıkımı aksayabilir ve bu süreç lizozomlar içerisinde madde depolanması ile sonuçlanır. (15, 16)

Lizozomal depo hastalıkları ayrı ayrı değerlendirildiğinde sıklıkları oldukça değişken olabilir, örneğin Gaucher hastalığı 57.000’de bir görülürken sialidoz hastalığı 4,2 milyonda bir görülür. Tek tek nadir olmalarına rağmen, LDH’nın grup olarak 5.000 ila 5.500’de bir kadar sık görüldüğü bilinmektedir (17, 18). Lizozomal proteinleri kodlayan tek gen mutasyonları sonucu oluşan bu grup hastalık genellikle otozomal resesif, daha az sıklıkta X’e bağlı (Fabry hastalığı, Hunter hastalığı gibi) olarak kalıtılır (1).

Lizozomal depo hastalıkları, biriken metabolik önmaddeye ve işlevsel soruna göre; mukopolisakkaridozlar, sfingolipidozlar, glikoproteinozlar, lizozomal transport bozuklukları, posttranslasyonel modifikasyon bozuklukları, integral membran proteini hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, nöronal seroid lipofuskinozlar ve lizozom ilişkili organel hastalıkları olarak sınıflandırılabilir (2, 16, 19, 20). Tablo-1’de lizozomal depo hastalıklarının sınıflandırması gösterilmiştir.

Tablo 1: Lizozomal depo hastalıkları sınıflandırması (21)

Mukopolisakkaridozlar	Glikoproteinozlar
Hurler/Hurler-Scheie/Scheie hastalığı	α - Mannozydoz
Hunter hastalığı	β - Mannozydoz
Sanfilippo hastalığı	Aspartoglukozaminüri
Morquio hastalığı	Fukosidoz
Maroteaux-Lamy hastalığı	Schindler hastalığı
Sly hastalığı	Siyalidoz tip I ve II
Natowicz hastalığı	Galaktosiyalidoz
Sfingolipidozlar	Posttranslasyonel modifikasyon bozuklukları
Fabry hastalığı	Multipl sülfataz eksikliği
Farber hastalığı	Mukolipidozis tip II α/ β (I-cell hastalığı)
Gaucher hastalığı	Mukolipidozis tip II α/ β (varyant psödo-Hurler polidistrofi)
GM1 gangliosidoz	Mukolipidozis tip III (psödo-Hurler polidistrofi)
Tay-Sachs hastalığı (GM2 gangliosidoz)	İntegral membran proteini hastalıkları
Sandhoff hastalığı (GM2 gangliosidoz)	Sistinozis
Krabbe hastalığı	Danon hastalığı
Metakromotik lökodistrofi	Aksiyon miyoklonisi renal yetmezlik sendromu
Niemann-Pick tip A/B	Siyalik asit depo hastalığı
Lizozomal transport defektleri	Niemann-Pick tip C
Asit lipaz eksikliği (Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı)	Mukolipidozis tip IV
Lizozom ilişkili organel hastalıkları	Glikojen depo hastalıkları
Hermansky-Pudlak hastalığı	Pompe hastalığı
Griscelli sendromu	Nöronan seroid lipofuskinozisler
Chediak-Higashi hastalığı	

Lizozomal depo hastalıklarında, depolanan madde öncelikle biriktiği dokuda işlevsel bozukluğa sebep olur. Klinik spektrum, asemptomatikten yaşamla bağdaşmayan ağır tablolara kadar değişkenlik gösterir. Lizozomal depo hastalıkları, doğumdan sonra bir süre normal büyüme ve gelişmeyi izleyerek başlayan, ilerleyici ve kronik bir süreç ile karakterizedir. Genelde çocukluk çağıının nörodejeneratif hastalık grupları arasında sayılsa da organomegali, iskelet dismorfizmi, kaba yüz görünümü başlıca diğer bulgularıdır (2).

Lizozomal depo hastalıklarında destek tedavilerinin yanı sıra patofizyolojiyi düzeltmeye yönelik tedavilerde son yıllarda ciddi ilerlemeler olmuştur. Bu tedaviler; enzim yerine koyma tedavileri, farmakolojik şaperon tedavileri, hematopoetik kök hücre nakli, proteostaz düzenleyicileri, önmadde azaltma tedavisi, gen tedavileridir(22).

2.2. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN TANIMI VE TARİHÇESİ

Glikozaminoglikanlar (GAG) (diğer bir ismiyle mukopolisakkaritler), tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan bağ dokunun ana yapısını oluşturan kompleks moleküllerdir. Bu moleküllerin lizozomlar içerisindeki degradasyonunda görevli lizozomal hidrolazlar bulunur. Lizozomal hidrolazları kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu GAG'lar yıkılamaz. Lizozomlar içerisinde GAG'ın birikerek depolandığı bu grup hastalık mukopolisakkaridozlar (MPS) olarak tanımlanır (1, 6, 23, 24).

Tarihsel olarak mukopolisakaridozlar önce bir grup klinik bulgu olarak tanımlanmıştır (25-28). İlk olarak 1917'de Hunter iki erkek kardeşte, X'e bağlı kalıtıma uyan bir semptom kompleksi tanımlamıştır (26). 1919 yılında Hurler, iki ayrı erkek çocukta iskelet deformitelerinin ön planda olduğu semptomlar kümesi tanımlamış, bunun bir dizostoz tipi olabileceği gibi yeni bir sendrom da olabileceğini söylemiştir (27). 1952'de histomorfolojik olarak karaciğerde depolanmanın gösterilmesi ile ilk kez Brante tarafından "mukopolisakkaridoz" ismi kullanılmıştır (29). Lizozomun bir organel olarak keşfi 1955'de deDuve tarafından olup ilk lizozomal depo hastalığı tanımı elektron mikroskopunun da yardımıyla Hers tarafından 1965'de yapılmıştır (13, 14). Günümüzde halen kullanımda olan MPS sınıflamasının temelleri de bu dönemde atılmıştır (30, 31).

2.3. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN PATOGENEZİ

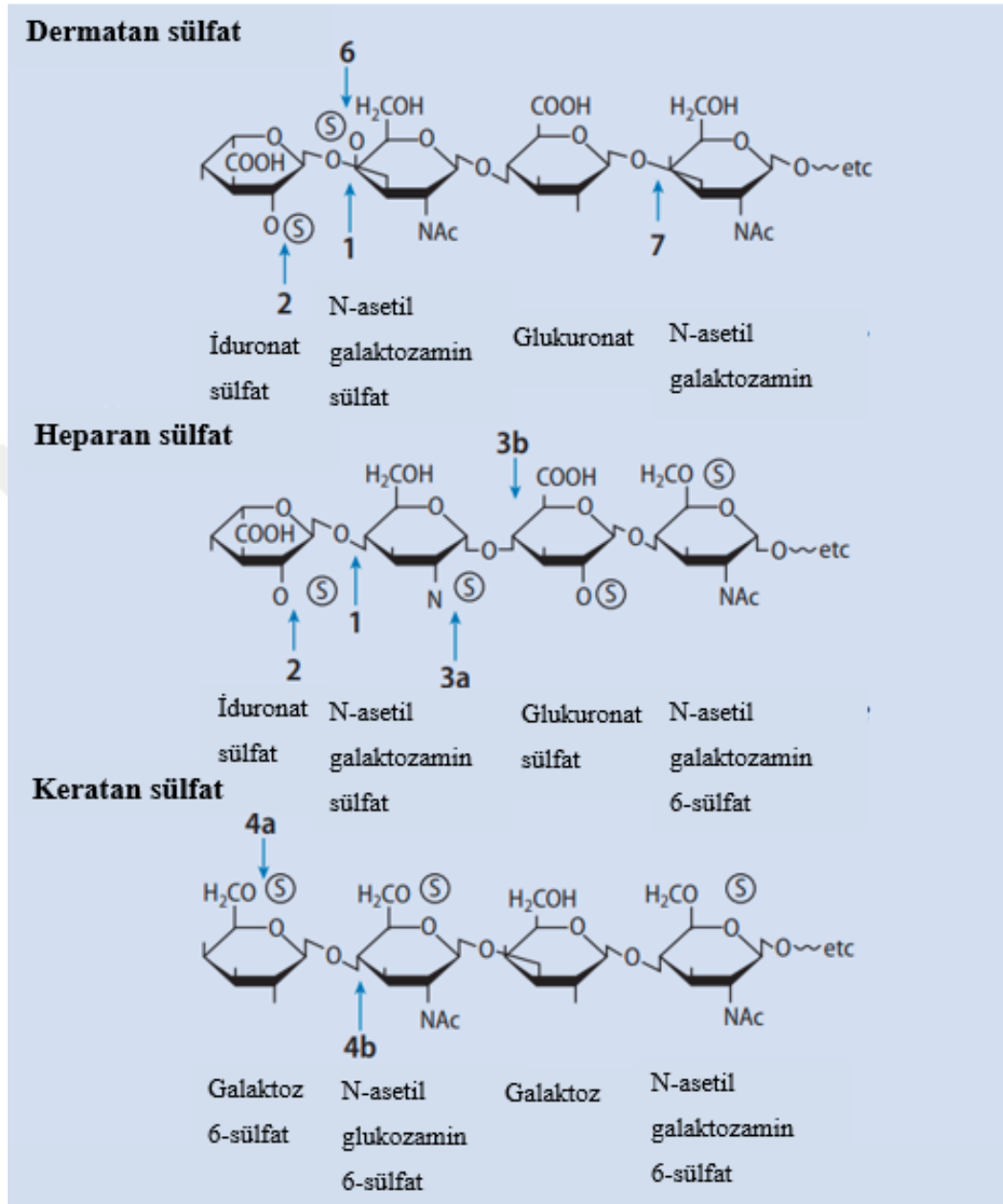
Glikozaminoglikanlar; uzun, dallanmamış, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşurlar. Çok fazla negatif yük içeren GAG'lar sıvı ortamda birbirini iterek uzar ve “kaygan” bir yapı gösterirler. Basıya uğradığında ise sudan ayrılır ve daha küçük bir hacim kaplayarak “esnek” bir yapı gösterirler, bası ortadan kalktığında eski formlarına dönerler. Çok miktarda su bağlayarak jel benzeri bir matriksin oluşmasını sağlayan GAG'lar bağ dokunun temel yapısal bileşikleridir (23).

Glikozaminoglikanların sentezi endoplazmik retikulum ve golgide olur. Uzun lineer GAG zincirleri bir çekirdek protein sayesinde birbirlerine bağlanarak proteoglikan monomerlerini, proteoglikan monomerleri ise hyaluronik asit aracılığı ile birbirlerine bağlanarak proteoglikan kümelerini oluştururlar (23).

Glukozaminoglikanlar bir üronik asit (glukuronat veya iduronat) ve bir N-asetilheksozaminin (glukozamin veya galaktozamin) birleşmesiyle oluşur. Başlıca glukozaminoglikanlar; kondroitin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat, heparin, heparan sülfat ve hyaluronik asittir (23). Kondroitin-6-sülfat (C6S); vücutta en fazla bulunan GAG'dır. Kıkırdak, tendon, ligament ve aortta bulunur. Ayrıca nöronal plastisite ve beyin hasarı sonrası glial skarlaşmada da görev alır (32, 33). Dermatan sülfat (DS); biyolojik olarak en aktif ve ciltte en fazla bulunan GAG'dır. Kardiyovasküler sistemde ve korneanın şeffaflığının sağlanmasında görevlidir (34). Keratan sülfat (KS); kornea, iskelet sistemi ve sinir sisteminde bulunur. 3 izoformu vardır. Korneal KS (KS I), DS ile beraber korneal şeffaflığı sağlar. Kıkırdak dokuda KS II, beyin dokusunda KS III bulunur (35). Heparan sülfat; bazal membranda ve bütün hücre yüzeylerinde bulunur. Ekstrasellüler matriksin önemli bir komponentidir. Anjiyogeneizde ve antikoagülasyonda görevlidir. Heparin; antikoagulan olarak işlev görür. Hyaluronik asit; eklemlerin sinovyal sıvılarında, gözün hümeör aközünde, kordon kanında, gevşek bağ dokusunda ve kıkırdakta bulunur.

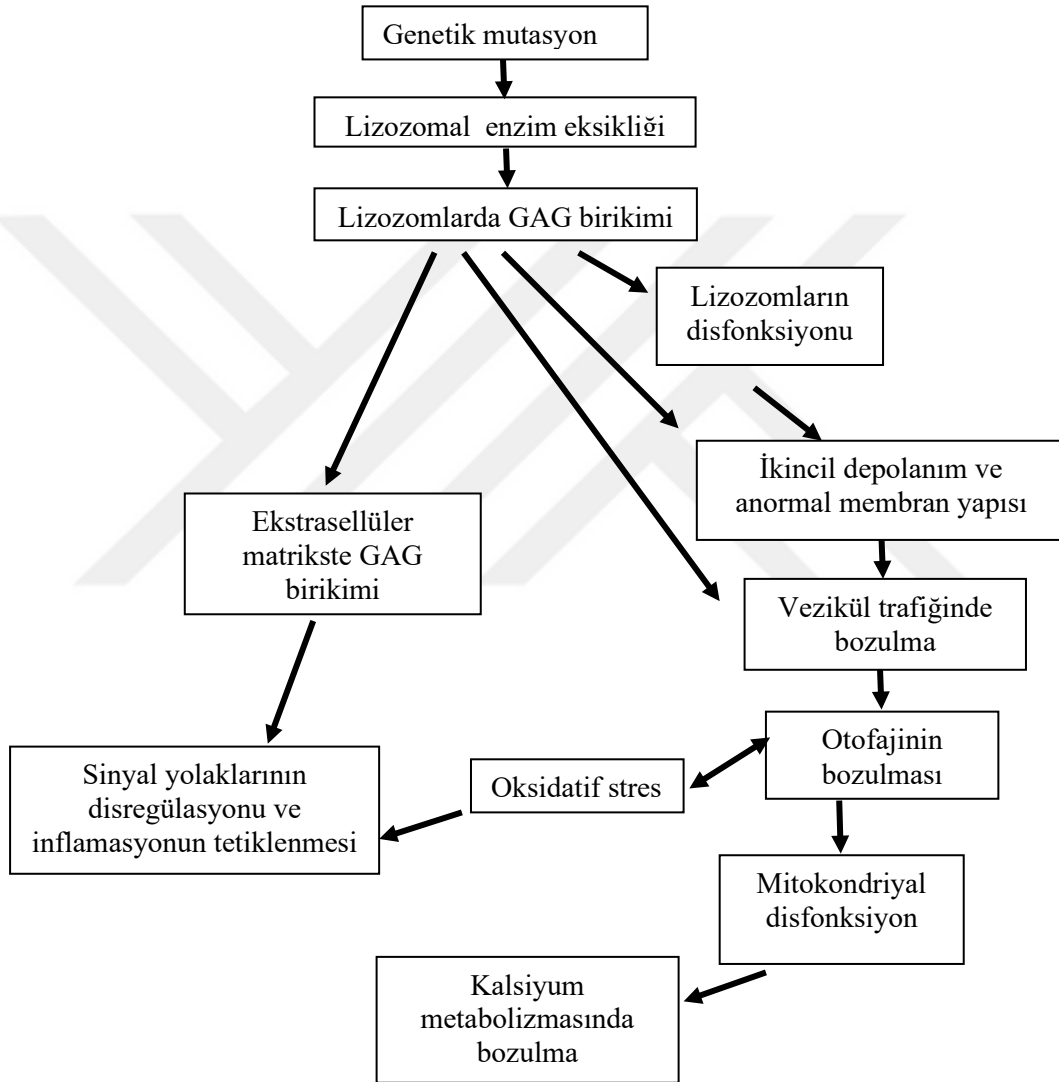
Bağ dokusu elemanı olarak hücre dışında veya hücre yüzeyinde kullanılan GAG'ların yıkımı için öncelikle hücre dışı olan GAG'lar fagosite edilir, daha sonra hücre içi lizozomlarda bulunan asit hidrolazlar sayesinde hidrolize edilir. Hidroliz sırasında “ekzoglikozidazlar” oligosakkarit zincirlerinin ucundaki şeker kalıntısını parçalar ya da “sülfatazlar” belirli şeker kalıntılarından sülfatı uzaklaştırırlar. Bu enzimler birbirinin peşi sıra görev alırlar ve birinin aktivitesindeki bozukluk GAG'ın ileri yıkımını engeller (36).

Şekil-1’de GAG yıkımında rol alan enzimler ve enzimin eksikliğinde neden olacağı MPS tipi rakamlarla gösterilmiştir (1).



Şekil 1: GAG yıkımında rol alan enzimler ve eksik olan enzimin neden olduğu MPS tipi (1)
 1, α-L-İduronidaz (MPS I, Hurler ve Scheie hastalığı); 2, iduronat-2-sülfataz (MPS II, Hunter hastalığı); 3a, heparan-N-sülfataz (MPS IIIA, Sanfilippo A hastalığı); 3b, α-N-asetilglukozaminidaz (MPS IIIA, Sanfilippo A hastalığı); 4a, N-Asetilgalaktozamin-6- sülfataz (MPS IVA, Morquio A hastalığı); 4b, β-Galaktozidaz (MPS IVB, Morquio B hastalığı); 6, N-asetilgalaktozamin -4-sülfataz (arilsülfataz) (MPS VI, Maroteaux-Lamy hastalığı); 7, β-Glukuronidaz (MPS VII, Sly hastalığı) (1)

Klinik bulguları yalnızca GAG'ların lizozomlarda birikmesi ile açıklamak mümkün değildir. Patogeneizde ikincil depolanma ve bazı ikincil etkilenimlerin de rolü olduğu bilinmektedir. İkincil etkilenimlerden; otofajinin bozulması; mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres; sinyal yolaklarının disregülasyonu ve inflamasyonun tetiklenmesi; kalsiyum metabolizmasının disregülasyonu sorumlu tutulmakta olup bu durum Şekil-2'de gösterilmiştir (36).



Şekil 2: Mukopolisakkaridozların patogenezinde ikincil etkilenmeler

Birincil depolanma olan GAG birikimine ek olarak defektif enzimden farklı bir maddenin birikmesi ikincil depolanma olarak adlandırılır, sıklıkla; glikosfingolipidler, fosfolipidler ve kolesterol birikir. Glukozaminoglikanların lizozomlarda depolanması ile lizozomun pH'sının değişmesi, lizozomal çevrenin etkilenmesi ile diğer lizozomal enzimlerin disfonksiyonu sonucu oluşan bu ikincil depolanma önceleri nonspesifik ve önemsiz gibi düşünülse de şimdilerde patogeneizde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (36, 37).

Özellikle kolesterol gibi bazı maddelerin ikincil depolanması vezikül membranında bozulmaya ve dolayısıyla veziküllerin aşırı füzyonuna, vezikül trafiğinde aksamalara neden olabilmektedir. Sinaptik boşluktaki vezikül trafiğindeki aksamaların nöropatolojik bulguları açıklamaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (38).

2.4. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Glukozaminoglikanların yıkımından sorumlu enzimleri kodlayan genlerdeki çeşitli mutasyonlar sonucu MPS tipleri oluşur. X'e bağlı resesif geçiş gösteren Hunter sendromu hariç tüm MPS tipleri otozomal resesif kalıttır. Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde MPS sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (2).

Mukopolisakkaridozlar, nadir hastalıklardan olduğundan sıklıklarını doğru bir şekilde saptamak oldukça zordur. Hem hastalık bildiriminin zorunlu olmaması hem de klinik farklılıklar nedeniyle tanı almamış olguların fazlalığı sıklık tahminlerini daha da güçleştirmektedir. Yapılmış geniş çaplı çalışmalarda MPS sıklığı 100.000 canlı doğumda 4,8 (Portekiz (39)) ila 1,04 (Brezilya (40)) arasında değişkenlik göstermiştir (4,5 Hollanda (41), 3,7 Çek Cumhuriyeti (42), 3,5 Almanya (43), 2,04 Tayvan (44), 1,80 Polonya (45), 1,56 İsviçre (4)). Türkiye'den bildirilmiş sıklık çalışması yoktur.

MPS tipleri arasındaki sıklık dağılımı da oldukça değişkendir. MPS II, hemen hemen çoğu geniş çaplı çalışmada en sık görülen tiptir. Asya ülkelerinde MPS tiplerinin %50'sinden fazlasını oluşturur (4). Avrupa ülkelerinde ise sıklığı 100.000 canlı doğumda 0,4 ila 0,99 arasında seyreder, ancak 2,16 (Estonya (46)), 1,09 (Portekiz (39)) gibi bazı ülkelerde kümелendiği görülmüştür.

MPS tip I ise Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir. İkinci en sık görülen MPS tipidir (4). MPS I sıklığının en fazla bildirildiği ülke 100.000 canlı doğumda 1,81 ile Norveç'tir, tüm MPS tiplerinin %60'ını oluşturur (47). MPS tip I'in alt tiplerinden Hurler sendromu en sık görülen formudur (48).

MPS III'ün sıklığı 0,26 (Japonya (4)) ile 1,86 (Hollanda (41)) arasında değişkenlik gösterir. En sık formu MPS tip IIIA'dır, onu MPS IIIB izler. Kuzey Avrupa ülkelerinde MPS III'ün sıklığı daha fazladır. MPS VI çok daha nadirdir, Brezilya'da sıklığı artmıştır (0,03 Japonya ile 0,31 Brezilya). MPS VII, IX ve 2022 yılında tanımlanmış olan MPS X ise vaka serileri şeklinde bildirildiğinden, sıklık bildirmek mümkün değildir.

Türkiye'de yapılmış MPS epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. 2005 yılında Almanya'da yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında 13,4 milyon doğumun olduğu 1980-1995 yılları arasında, MPS sıklığı 100.000'de 3,4 saptanmıştır. Türk kökenli ailelerin tüm doğumların %4,6'sını oluşturduğu bu dönemde 617.013 Türk bebek doğmuştur ve 51'i MPS tanısı almıştır. Almanya'da yaşayan Türk'lerde MPS sıklığı 100.000'de 8,2 bulunmuştur (49).

Türkiye'den 27 vakanın bildirildiği bir çalışmada en sık görülen MPS tipi %48 ile MPS III olmuştur. Diğer tiplerden MPS I %7, MPS IV %4 ve MPS VI %15 oranında görülmüştür (50). Hacettepe'de yapılan bir çalışmada ise 836 hastada MPS'den şüphelenilmiş, 45 hasta MPS tanısı almıştır. Tiplerine bakıldığında 13'er hasta MPS III, IV ve VI, 2 hasta MPS I ve 4 hasta MPS II tanısı almıştır (51).

MPS tiplerine göre etkilenen enzimler, enzimleri kodlayan genin ismi ve lokusu, MIM (Mendelian Inheritance in Man) numarası, kalıtım paterni, biriken GAG çeşidi ve hastalığın sıklığı Tablo-2'de verilmiştir.

MPS tipleri	MPS tipleri	Etkilenen enzim	Gen lokusu	Gen	MIM numarası	Kalıtım paterni	Biriken GAG	Sıklığı (100.000'de)
MPS I H	Hurler	α -L-İduronidaz	4p16.3	IDUA geni	MIM 252.800	OR	Dermatan sülfat	0,19 İsviçre (4)
MPS I H/S	Hurler /Sheie						Heparan sülfat	0,54 Danimarka (47) 1,20 ABD (52)
MPS I S	Sheie							1,66 Kuzey İrlanda (48) (1,3 IH, 0,36 IH/S) 1,85 Norveç (47)
MPS II	Hunter	İduronat-2-sülfataz	Xq27-28	I2S geni	MIM 309.900	XR	Dermatan sülfat Heparan sülfat	0,64 Almanya (49) 1,09 Portekiz (39) 2,16 Estonya (46)
MPS III A	Sanfilippo A	Heparan-N-sülfataz	17q25.3	SGSH geni	MIM 252.900	OR	Heparan sülfat	0,26 Japonya (4)
MPS III B	Sanfilippo B	α -N-Asetil-glukozaminidaz	17q21.1	NAGLU geni	MIM 252.920	OR	Heparan sülfat	0,38 İsviçre (4) 1,57 Almanya (49)
MPS III C	Sanfilippo C	Asetil-KoA- α glukozaminN-asetil-transferaz	8p11-q13	HGSNAT geni	MIM 252.930	OR	Heparan sülfat	1,86 Hollanda (41)
MPS III D	Sanfilippo D	N-Asetil-glukozamin-6-sülfataz	12q14	GNS geni	MIM 252.940	OR	Heparan sülfat	
MPS IV A	Morquio A	N-Asetilgalaktozamin-6- sülfataz	16q24	GALNS geni	MIM 253.000	OR	Keratan sülfat Kondroitin-6-sülfat	0,15 Japonya (4) 0,60 Portekiz (39) 0,76 Norveç (47)

MPS IV B	Morquio B	β -Galaktozidaz	3p21.33	GLB1 geni	MIM 253.010	OR	Keratan sülfat	1,3 Kuzey İrlanda (48)
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Asetilgalaktozamin-4-sülfataz (arilsulfataz B)	5q11-q13	ARSB geni	MIM 253.200	OR	Dermatan sülfat	0,03 Japonya (4) 0,31 Brezilya (40)
MPS VII	Sly	β -Glukuronidaz	7q21.11	GUSB geni	MIM 611.499	OR	Dermatan sülfat Keratan sülfat Kondroitin-4,6-sülfat	0,04 (Avustralya (18))
MPS IX	Natowicz	Hyaluronidaz	3p21.3	HYAL1 geni	MIM 601.492	OR	Hyalürin	-
MPS X	-	Arilsülfataz K	5q15	ARSK geni	MIM 619.698	OR	Dermatan sülfat	-
Tüm tipler								4,8 Portekiz (39) 4,5 Hollanda (41) 3,51 Almanya (49) 2,04 Tayvan (44) 1,56 İsviçre (4) 1,04 Brezilya (40)
OR: otozomal resesif; XR: X'e bağlı resesif; MIM: Mendelian Inheritance in Man; GAG: Glukozaminoglikan;								

Tablo 2: MPS tiplerine göre etkilenen enzimler, genetik mutasyon ve bulunduğu kromozom lokusu, kalıtım şekli, biriken GAG ve sıklığı

2.5. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN TİPLERİ

2.5.1. MPS TİP I (HURLER, HURLER/SCHEİE, SCHEİE SENDROMU)

Mukopolisakkaridoz tip I, α -L-İduronidaz enzim eksikliği nedeniyle lizozomlarda dermatan sülfat ve heparan sülfat birikimi ile giden bir lizozomal depo hastalığıdır (53). α -L-İduronidaz enzimini kodlayan, 4p16.3 gen lokusunda bulunan IDUA geninde hastalıktan sorumlu pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (54). MPS I'in sıklığı 100-150 bin canlı doğumda birdir (4, 18).

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle, önceleri MPS tip V olarak sınıflandırılmış olan Scheie hastalığının, MPS tip I Hurler ile aynı enzim eksikliği nedeniyle oluştuğu anlaşılmıştır. Scheie hastalığı MPS tip I spektrumunun daha hafif formu olarak kabul edilmiştir. Ağır bulgularla giden Hurler (MPS IH) veya daha hafif fenotipe giden Scheie (MPS IS) kliniğine uymayan, ara formdaki fenotipe sahip hastalar ise Hurler/Scheie sendromu (MPS IH/S) olarak sınıflandırılmıştır (5, 30).

Hastalığın sınıflandırılması, bulguların başlangıç yaşına ve ilerleme hızına göre yapılmaktadır. Hurler sendromunda ortalama olarak bulguların başlama yaşı 6 ay, tanı yaşı 12 ay, tedavi başlama yaşı 18 aydır. Hastalığın daha hafif formları olan Hurler/Scheie ve Scheie sendromlarında ise bulguların başlaması ile tanı arasında geçen süre sırası ile 2 ve 4 yıl iken, tanı ile tedavi arasında geçen süre sırası ile 4 ve 8 yıldır (5). MPS tip I'in genotipi ve fenotipi arasında yakın ilişki olduğundan, moleküler sonuçlar hastalığı sınıflandırmada kliniğe yardımcı olarak kullanılabilir (54). Hastalığın sınıflamasının modern moleküler biyolojide anlamı sınırlı olsa da tedavi planı için önemlidir (3).

2.5.1.1. Hurler Sendromu

Hurler sendromu (MPS IH), MPS tip I'in en ağır formu olup, erken yaşlarda başlayan nörokognitif işlev bozukluğu ve somatik bulgular ile gider. Hurler hastaları doğumda normal görünürler, doğumdan kısa bir süre sonra bulgular görülmeye başlar ve genelde ilk dekatta hastalar kaybedilir. Hayatın ilk aylarında umbilikal ve inguinal herniler, yaygın mongol lekeleri (dermal melanositoz) veya kronik rinit görülebilir (3, 55). Ancak hastalar nadiren bu dönemde tanı alırlar. Genelde birinci yılda tipik yüz görünümünün belirginleşmeye başlaması ile tanı alırlar.

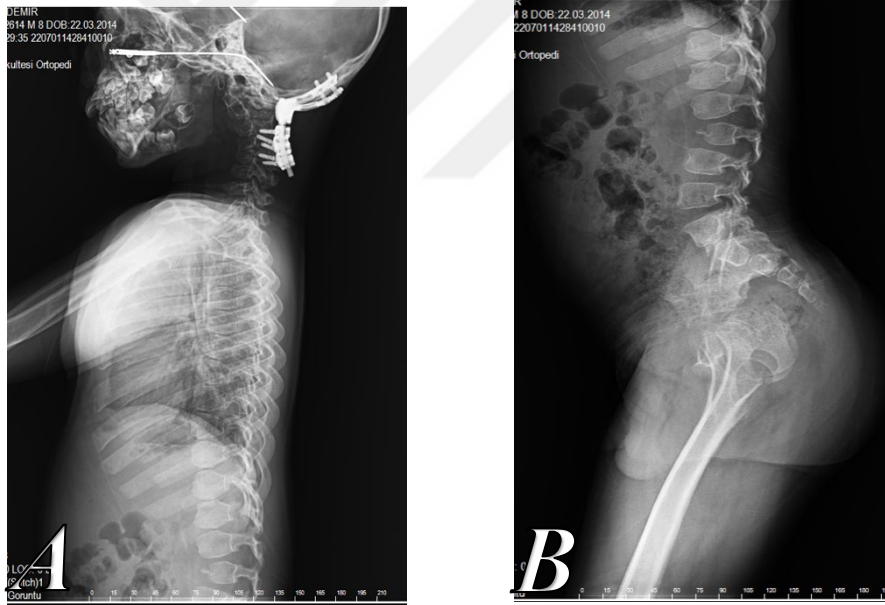
İlk 6 ayda; herniler, hepatomegali, kaba yüz görünümü, torakolumbar kifoz, tekrarlayan rinit ve üst hava yolu darlığı görülür (56). Tipik kaba yüz görünümü (Şekil-3A); büyük ve skafosefalik kafa, sagittal sütürde hiperostosis, frontal bossing, belirgin kaşlar, ayırık ve belirgin gözler, şişkin göz kapakları, basık burun kökü, geniş burun ve antevort burun kanatları ile karakterizedir. Dudaklar geniş ve kalın, dil genelde büyük ve ağız açıktır. Diş etleri hipertrofik, dişler küçük ve ayırıktır. Hipertrikoz genelde görülür, saçlar ve kıllar kalın ve serttir. Batın hepatosplenomegali nedeniyle distandü görünümündedir, karaciğerdeki ve dalaktaki GAG birikimi organ disfonksiyonuna yol açmaz. Tekrarlayan umblikal ve inguinal herniler, hidrosel görülür (3, 5). Tekrarlayan rinit ve belirgin enfeksiyon olmaksızın üst hava yolu obstrüksiyonu hastalığın erken dönem bulgularındandır.



Şekil 3: Hurler sendromu tanılı 9 yaşında hasta

(A) Forontal çıkıklık, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, basık burun kökü, geniş burun, bilateral korneal nakil, batında hepatosplenomegaliye bağlı distandü görünüm. (B) Kısa boyun, servikal lordozda düzleşme, gibbus deformitesi, işitme cihazı dikkati çekmekte. (C) Ellerde metakarpofalangeal eklemlerde ekstansiyon, interfalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürüne bağlı pençe eli görünümü. (D) Eklem kontraktürlerine bağlı duruş bozukluğu. (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Dizostozis multipleks olarak adlandırılan MPS I'in tipik kas iskelet bulguları; J şekilli sella tursika, kalvaryumu kalın geniş bir kafatası, skafosefali, geniş kostalar, kısa ve kalın klavikülalar, yassı ve gagalaşmış vertebralar, kurşun şekilli falankslar, uzun kemiklerin korteksinde kalınlaşma ile karakterizedir (Şekil-4). Erken yaşta enzim replasman tedavisi başlanmadığında boy oldukça kısadır (57). Ortalama erişkin boyu erkeklerde 121 cm, kadınlarda 111 cm'dir (58). Boyun genelde kısadır. Kifoza mevcuttur, alt torasik ve üst lomber bölgede gibbus deformitesi görülebilir (Şekil-3B). Servikal ikinci vertebranın (C2) odontoid kısmındaki hipoplazi, atlantoaksiyel eklemdeki instabilitesine neden olabilir. Spinal stenoz ve atlantoaksiyel eklemdaki instabilite hayatı tehdit edici olabilir (59). Eklemler zamanla sertleşir ve hareket kısıtlılığı başlar. Ellerin genişlemesi, parmakların kısa kalması, el bileğinde ekstansiyon kısıtlılığı nedeniyle bileğin fleksiyon postüründe kalması tipik "pençe eli" görünümüne sebep olur (3) (Şekil-3C).



Şekil 4: Hurler sendromu tanılı 8 yaşında erkek hastanın kemik grafileri

(A) Servikal instabilite nedeniyle fiksasyon amacıyla kullanılan plaklara bağlı artefaktlar, servikal lordozda düzleşme, iştme cihazına bağlı artefakt, dişlerde malpozisyon, kürek şeklinde kostalar ve vertebra korpuslarında dejenerasyon, ovoid görünüm ve önde gaga bulgusu dikkati çekmektedir. (B) Lomber lordozda belirginleşme ve vertebral displazi görülmekte. (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Altı ila oniki ay arasında; görme ve işitme kaybı, alt hava yolu darlığı, kas iskelet sistemi bulgularında ilerleme ve motor becerilerde gerilik görülür (5). Korneal opasite artışı hastalığın önemli bir bulgusudur, görme kaybına neden olabilir. Nistagmus, şaşılık, retinopati ve nadiren glokom görülebilir (60). Sensörinöral veya mikst tip (iletim ve sensörinöral) işitme kaybı olabilir (61).

Üst hava yolları; yumuşak dokularda GAG birikimi (adenotonsiller hipertrofi, makroglossi vb.) ve kas iskelet sistemi tutulumu nedeniyle giderek daralır, mukus drenajı engellenir ve rinit bulguları kötüleşir. Üst hava yollarındaki bu darlık, horlamaya ve uyku apnesine neden olur. İskelet bulguları nedeniyle restriktif akciğer hastalığı görülebilir, daha az sıklıkla tekrarlayan bronşit veya pnömoniler olur (62).

Bir yaştan sonra; ilerleyici bilişsel kayıplar devam eder. Artmış kafa içi basıncı ve komünikan hidrosefali gelişir (56). Hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) erken yapılması, HKHN öncesi IQ (Intelligence Quotient) ve somatik hastalığın derecesi (HKHN öncesi ERT başlanmış olması) nörokognitif prognozu belirleyen önemli faktörlerdir (63).

Kardiyak bulgular her yaşta başlayabilir ve genelde mortaliteden sorumludur. Kalp kapaklarındaki ilerleyici kalınlaşma, kapakta yetmezlik ve/veya stenoza yol açar. Sıklıkla mitral ve aort kapakları etkilenir. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi, sistemik veya pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya aort kök dilatasyonu görülebilir. Kardiyak tutulumun en sık olduğu MPS tipidir (56, 64).

Hurler sendromunun tanısında en önemli faktör şüphelenmektir. Daha sonra diğer MPS tipleri ile benzer şekilde önce idrarda GAG bakılır. İdrarda dermatan sülfat ve heparan sülfat atılımı artmıştır. Periferik veya kemik iliği lökositlerinde Alder-Reilly granülleri görülür (3). Kesin tanı için bakılan fibroblast veya lökosit α -L-iduronidaz enzim aktivitesi azalmıştır veya hiç yoktur. Moleküler analizler tanıyı doğrular. IDUA geninde tanımlanmış 300'den fazla mutasyon vardır. Patolojik mutasyonun gösterilmesi tanıyı kesinleştirir (53).

Önceleri yalnızca destek tedavi yapılabilirken 1981'den beri hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ve 2003 yılından beri enzim replasman tedavisi (ERT) uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavisi ile heptosplenomegali geriler, solunum ve eklem bulguları iyileşir, prepubertal başlanan ERT ile erişkin boyu daha uzun olur (7, 57). Korneal bulanıklık ve kardiyak tutulum ERT ile düzelmez. Nörolojik tutulumlar üzerine ERT'nin etkisi tartışmalıdır, bu nedenle intratekal ERT çalışmaları devam etmektedir (NCT00638547, NCT00852358) (7).

Nörolojik bulgular için ilk iki yılda yapılan HKHN iyi sonuçlar verir. Hurler sendromunda hasta 2 yaşından küçük ve IQ 70'in üzerinde ise HKHN yapılması önerilir. Ancak komorbiditesi fazla olan bu işlem daha hafif seyirli Scheie hastalarında önerilmemektedir. Scheie ve Hurler/Scheie sendromunda enzim replasman tedavisi uygulaması önerilmektedir. Bu nedenle doğru sınıflama önemlidir (5, 7).

2.5.1.2. Scheie Sendromu

Scheie sendromu (MPS IS) daha geç başlangıçlı olup daha hafif seyirlidir. Hastalar erişkin yaşa ulaşırlar ve normal zekaya sahip olurlar ancak ciddi morbiditelere sahiptirler. Semptomların başlangıcı ortalama 5 yaştır, 9 yaş civarı tanı alırlar ve 16 yaş civarı tedavi almaya başlarlar (5).

Scheie hastaları, entelektüel olarak normal olup sıklıkla boyları normaldir ve kardiyak tutulum olmadıkça ortalama bir yaşam beklentileri vardır. Ancak yine de eklem bulguları ve korneal opasite nedeniyle engelli olurlar. Yaşam beklentileri yeterince uzun olduğundan korneal opasite ilerleyerek, ikinci dekada ciddi körlüğe sebep olur ve hastalığın en belirgin bulgusudur. Kaba yüz görünümü vardır ancak Hurler sendromundaki kadar belirgin değildir. Karpal tünel sendromu ve tetik parmak görülür (3, 5).

Scheie hastalarının yönetiminde; destek tedaviler ve insan rekombinant α -l-iduronidaz enzimi (Aldurazyme®) ile enzim replasman tedavisi yer alır.

2.5.1.3. Hurler/Scheie Sendromu

Hurler/Scheie sendromu; ara formdur. Zekâ etkilenimi hafiftir veya hiç yoktur. Semptomların başlangıç yaşı ortalama 2 yaştır, 4 yaş civarı tanı alırlar ve 8 yaş civarı tedavi almaya başlarlar. Somatik tutulumlar nedeniyle yaşam beklentisi ikinci, üçüncü dekada kadardır (3, 5).

2.5.2. MPS TİP II (HUNTER SENDROMU)

Hunter sendromu, iduronat-2-sülfataz enziminin eksikliği nedeniyle vücutta dermatan sülfat ve heparan sülfat birikimi ile giden bir mukopolisakkaridozdur. X'e bağlı resesif kalıtılan tek MPS tipidir (65). Erkeklerde görülür, nadiren X kromozomu inaktivasyonu olan taşıyıcı kadınlarda hastalık bildirilmiştir (66). Sıklığı yaklaşık olarak 100.000 canlı doğumda birdir, tüm MPS tipleri arasında en sık görülen tiptir (4).

Dermatan sülfat ve heparan sülfat birikimi Hurler sendromu ile ortaktır, eksik enzimin belirlenmesi ile ayrılırlar. Klinik belirtiler de Hurler sendromu ile benzerlikler gösterir. Hastalığın ağır ve hafif olmak üzere iki formu vardır. İki formun ayırt edilmesinde klinik bulgular ve mutasyon bilgisi kullanılır. Hastalar doğumda normaldir. Ağır formunda somatik bulgular 2-4 yaş civarında başlar, nörolojik bulgular mevcuttur ancak Hurler sendromundan daha hafif ve yavaş ilerleyicidir. Somatik bulgular Hurler sendromuna benzer ancak korneal tutulum ve gibbus görülmez. Hafif formunda mental gelişim normaldir ve normal yaşam süresi beklenir. Hunter sendromunun hafif formu, Scheie sendromuna benzer (3).

Hunter sendromunda ilk prezentasyon bulguları; tekrarlayan otit, horlama, inguinal ve umbilikal hernilerdir. İlk 2 yılda mental etkilenim görülmez. Hepatosplenomegali, kaba yüz görünümü, hirsutizm, iskelet deformiteleri ve eklem sertliği görülür. Hunter sendromunda görülen hipopigmente makülopapüler cilt lezyonları, hastalık için çok tipiktir. Genelde fildişi rengindeki bu lezyonlar, diğer MPS tiplerinden ayırt edilmesini sağlar. Lezyonlar tipik olarak skapular bölgede, üst kolda veya uyluk yan yüzde görülür (67).



Şekil 5: Hunter sendromu tanılı 4 yaşında hasta

(A)Frontal çıkıklık, makrosefali, kaba yüz görünümü, basık burun kökü. (B) Genişlemiş kalvaryum, J şekilli sella tursika, dişlerde malpozisyon, kalın klavikula kemikleri. (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Gözde; retinal dejenerasyon, retinitis pigmentosa veya glokom görülebilir ancak korneal tutulumun olmaması, Hurler sendromundan ayırmada önemlidir. Kulak burun boğaz bulguları belirgindir. İşitme kaybı, adenotonsiller hipertrofi, sık otit, obstrüktif uyku apnesi gibi bulgular görülür. Kemik bulguları Hurler sendromuna benzer, dizostosis multipleks görülür ancak daha hafiftir. Kifoz ve skolyoz görülür ancak gibbus olmaması da yine Hurler sendromundan ayırır. Şekil 5'te Hunter sendromu tanılı hastanın kaba yüz görünümü ve kemik bulguları gösterilmiştir. Boy kısalığı görülür ancak Hurler kadar belirgin değildir. Ortalama erişkin boyları 150 cm civarındadır (68). Hidrosefali ve intrakraniyal basınç artışı görülür. Mental etkilenme olur ancak Hurler sendromundan daha geç başlar ve daha yavaş seyirlidir. Hafif formunda mental etkilenme hiç görülmeyebilir (3, 65).

Hastaların üçte ikisinde mental etkilenme görülür. Nörolojik bulgular çok değişkenlik göstermekle beraber davranış paternlerindeki değişiklik tipiktir. Hiperaktivite, dikkat eksikliği, saldırgan davranışlar, öğrenme güçlüğü, konuşma geriliği ve epileptik nöbetler görülebilir (3, 69).

Kalp kapaklarında kalınlaşma, sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik kan basıncındaki artış en sık görülen kardiyak bulgulardır (69). Hastalar kardiyak ve respiratuar sorunlarla kaybedilir. Ağır formları erken erişkinlik döneminde kaybedilirken, hafif formlarının beşinci altıncı dekada kadar yaşadığı bildirilmiştir (3).

Klinik bulgular varlığında, idrar GAG analizinde heparan sülfat ve dermatan sülfat atılımının gösterilmesi tanıyı destekler. İkinci basamak olarak idurinat sülfataz enzim aktivitesi ölçümü yapılır. Fibroblast, lökosit, plazma veya serum enzim aktivitesi değerlendirilebilir, düşük olması Hunter sendromunu destekler. Son olarak IDS genindeki mutasyonların moleküler olarak gösterilmesi tanıyı doğrular (65).

Hunter sendromunda pek çok semptomatik tedavi gerekmektedir. Spesifik tedavilerden enzim replasma tedavisi uygulanmaktadır. İnsan rekombinant idursülfaz enzimi 2006'dan beri ve idursülfaz beta enzimi 2012'den beri kullanılmaktadır. Semptomlar ortaya çıkmadan yapılan HKHN'nin de etkin olduğu bilinmektedir (69, 70).

2.5.3. MPS TİP III (SANFİLİPPO SENDROMU)

1963 yılında Sanfilippo ve arkadaşları, mental retardasyonu ve hepatosplenomegalisi olan 8 vakada idrarda heparan sülfat atılımı bildirmiş ve bazı iskelet bulguları Hunter-Hurler sendromuna benzese de bu hastaları yeni bir tür mukopolisakkaridüri olarak tanımlamışlardır (71). Sanfilippo sendromu belirgin nörolojik bulgularla giden, daha hafif somatik bulguların görüldüğü bir MPS tipidir. Dört farklı enzimin eksikliğinin sebep olduğu dört tipi vardır. Tüm tiplerin ortak özelliği glukozaminoglikanlardan heparan sülfatın yıkılamayarak birikmesidir. Heparan-N-sülfataz eksikliği MPS tip IIIA'ya, α -N-asetil-glukozaminidaz eksikliği MPS tip IIIB'ye, Asetil-KoA- α -glukozamin-N-asetil-transferaz eksikliği MPS tip IIIC'ye ve N-asetil-glukoamin-6 sülfataz eksikliği MPS tip IIID'ye sebep olur. Tüm tipler otozomal resesif kalıttır (3).

Sanfilippo sendromunun tüm tiplerinde klinik bulgular benzerdir. Hastalar doğumda normaldir, ilk bir yılda semptom görülmez. İlk bulgu olarak ikinci yaşta gelişimde yavaşlama veya 3-4 yaşta konuşmada gecikme görülür. Davranış değişiklikleri sık görülür. Hiperaktivite, dikkat eksikliği, inatçılık, ağlama krizleri, yeme bozuklukları, uyku problemleri görülebilir. Nörolojik tutulum ilerleyicidir. Bir grup hasta hiç konuşamazken, konuşmaya başlayan hastalar ilk dekada konuşma yeteneğini kaybederler. Epileptik nöbetler görülebilir, nöbetler antikonvülzanlara iyi yanıt verir. Çocukluk çağında nadir görülen demansın önemli bir nedenidir. Denge ve yürüyüş problemleri, atetoid hareketler, salya akıtma görülür. Katı gıdaları yutmada zorluk, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülür. Hastalar hızla yatağa bağımlı hale gelirler. Hastalar birinci veya ikinci dekada kaybedilir, üçüncü dördüncü dekada kadar yaşayan vakalar bildirilmiştir (72, 73). Genotip fenotip arasında tatmin edici bir ilişki olmasa da en ağır formu MPS tip IIIA'dır, tip IIIC'nin yaşam beklentisi en uzundur. MPS tip IIID ise oldukça nadir olduğundan prognozu ile ilgili yeterli bilgi yoktur (74). Sanfilippo hastalarında beyinde "α-synuclein" birikimi olduğundan ilerleyen yaşlarda Parkinson hastalığına yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (75).

Somatik bulgular diğer MPS tiplerine kıyasla daha hafiftir. Lineer büyümede bozulma olmaz, kas gücünde eksiklik yoktur. Kaba yüz bulguları daha az belirgindir. Dizostozis multipleks bulguları hafiftir. Kronik ishal, hepatosplenomegali, karpal tünel sendromu, tetik parmak, işitme kaybı gibi bulgular görülebilir (72).

İlk yıllarda bulgu vermemesi ve somatik bulguların ön planda olmaması nedeniyle tanısal gecikmenin en fazla olduğu MPS tiplerinden biridir. İlk başvurudan tanıya kadar geçen süre ortalama 6 yıldır. Davranış bozuklukları, dikkat eksikliği ve otizm spektrum bozukluğunun ayırıcı tanısında Sanfilippo sendromu düşünülmelidir (8, 72).

Tanıda idrarda heparan sülfat atılımı Sanfilippo sendromu tanısını destekler ancak tipleri arasında ayırım yaptırmaz. Lökosit, fibroblast veya serumda enzim aktivitesi ölçümü yapılabilir, eksik olan enzimin belirlenmesi tiplendirmede kullanılır. Kesin tanı NAGLU, HGSNAT, GNS veya GALNS genlerindeki mutasyonun ortaya konması ile konulur (72).

Sanfilippo sendromunda nörodejenerasyonun ilerlemesini durduran spesifik bir tedavi yoktur. Enzim replasman tedavileri, substrat azaltıcı tedaviler, şaperon tedavileri, HKHN ve gen tedavileri üzerinde çalışılmaktadır ancak günümüzde onaylanmış ve kullanımda olan bir tedavisi yoktur. Semptomları rahatlatmak amacıyla destek tedavisinde; nöbetler için antikonvülzanlar, ishal için loperamid, uyku bozuklukları için melatonin ve çeşitli cerrahi girişimler (spinal kord stenozu, herniler, karpal tünel sendromu vb.) önerilmektedir (72, 73).

2.5.4. MPS TİP IV (MORQUIO SENDROMU)

İlk olarak 1929 yılında Morquio tarafından, aynı ailede 4 çocukta boy kısalığı, toraks ön arka çapında artış ile karakterize bir grup iskelet patolojisi bildirmiştir. Daha sonra idrarda keratan sülfat atılımı gösterilmiş ve Morquio sendromu bir MPS olarak tanımlanmıştır (28).

Morquio sendromu otozomal resesif kalıttır. Hastalığın iki formu vardır;

- GALNS genindeki mutasyon sonucu N-asetil-galaktozamin-6-sülfataz eksikliği Morquio A sendromuna,
- GLB1 genindeki mutasyon sonucu β -galaktozidaz eksikliği Morquio B sendromuna neden olur.

Her iki formda ortak olarak keratan sülfat yıkılamaz ve çeşitli dokularda birikir. Keratan sülfattan zengin dokular olan kornea, nukleus pulposus ve kıkırdak doku hastalığın bulgularının en belirgin olduğu dokulardır (3). Morquio A sendromundan sorumlu enzim olan N-asetil-galaktozamin-6-sülfataz aynı zamanda kondroitin sülfat yıkımından da rol alır, bu nedenle hastalığın klasik formu olan MPS IVA'da hem keratan sülfat (KS) hem kondroitin-6-sülfat (C6S) birikimi görülür (76).

Morquio sendromu tip A ve B'nin klinik bulguları benzerdir. Bulgular hafiften ağıra geniş bir heterojenite gösterir. Hastalığın en karakteristik bulgusu kısa boy ve iskelet deformiteleridir. Hastalar doğumda normaldir, iskelet bulguları ilk yılda çok belirgin olmayabilir. En sık prezentasyon bulguları kısa boy, genu valgum, kifoz, pektus karinatum, anormal yürüyüştür (77). Hastaların %70'i 2-3 yaşında bulguları göstermeye başlar ancak kesin tanı 4-5 yaşından önce konmaz. Ağır formlar tedavi edilmezse ikinci üçüncü dekada kaybedilir (78). Ölüm nedeni sıklıkla, servikal spinal kord kompresyonu, solunum sıkıntısı veya kalp kapak hastalıklarıdır (79). Daha hafif formları ergenlik döneminde bilateral Legg-Perthes hastalığı ile gelebilir (3).

Morquio sendromunu diğer MPS tiplerinden ayıran en önemli özellik eklem katılığı değil, aksine hiper mobil eklemler görülmesidir. Morquio sendromunun iskelet bulguları arasında pektus karinatum, kısa boyun, vertebra plana, platispondili, kifoskolyoz, koksa valga, genu valgum, geniş humerus, kısa ulna, ulnar deviasyon sayılabilir (79). Osteoporoz sıktır. Direk grafilerde dizostozis multipleks bulguları görülmez, vertebra korpuslarının yükseklik kaybı sonucu vertebra plana ve platispondili görülür. Omurga boyu kısalmır. MPS tipleri arasında boy kısalığı en belirgin olan Morquio sendromudur, erişkin boyu kadınlarda 113 cm, erkeklerde 119 cm civarındadır (77, 78).

Birinci servikal vertebranın odontoid prosesindeki hipoplazi ve çevre ligamanlardaki gevşeklik nedeniyle atlantoaksiyel instabilite görülür. Ölümün en önemli sebebi atlantoaksiyel eklemin subluksasyonu veya dislokasyonudur. Bu durum entübasyon sırasında olabileceği gibi, uyku sırasında uzanma pozisyonunda da görülebilir (80).

Morquio sendromunda mental gerilik görülmez, entelektüel kapasite etkilenmez (77). Spinal kord kompresyonuna bağlı derin tendon reflekslerinde artış, hemipleji/kuadripleji gibi nörolojik bulgular görülebilir. Alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunun kaybı ilk bulgulardan olabilir (80).

Trakeal GAG birikimi üst hava yolu darlığına neden olarak hayatı tehdit edebilir. Bu nedenle trakeanın cerrahi rekonstrüksiyonu veya trakeostomi gerekebilir (81).

Morquio sendromunun tanısında idrarda glukozaminoglikan atılımı güvenilir değildir. Hastaların %20'sinde idrar GAG atılımı normal saptanır. Kan keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat ölçümünün yüksek saptanması tanıda anlamlıdır. Enzim aktivitesi lökosit, deri fibroblastları veya serumda ölçülebilir. N-asetil-galaktozamin-6-sülfataz veya β -galaktozidaz enzim aktivitesinin düşük olması tanı için anlamlıdır. GALNS veya GLB1 genleri mutasyonlarının saptanması tanıyı kesinleştirir (82).

Morquio sendromunun tedavisinde HKHN ve ERT yapılmaktadır. Ancak iskelet sistemi bulgularını engellemek için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Erken dönemde yapılan HKHN, günlük aktivitede artış, enzim aktivitesinde normal seviyeler, daha iyi solunum bulguları ile ilişkilendirilmiştir. Rekombinant insan GALNS enzimi olan elosülfaz alfa enzim replasman tedavisi 2014 yılında onay almış ve kullanıma girmiştir (83). ERT veya HKHN tedavilerinin her ikisinin de kemik patolojilerini düzeltmede etkili olmadıkları ve final boyu değiştirmedikleri gösterilmiştir (82, 84).

2.5.5. MPS TİP VI (MAROTEAUX-LAMY SENDROMU)

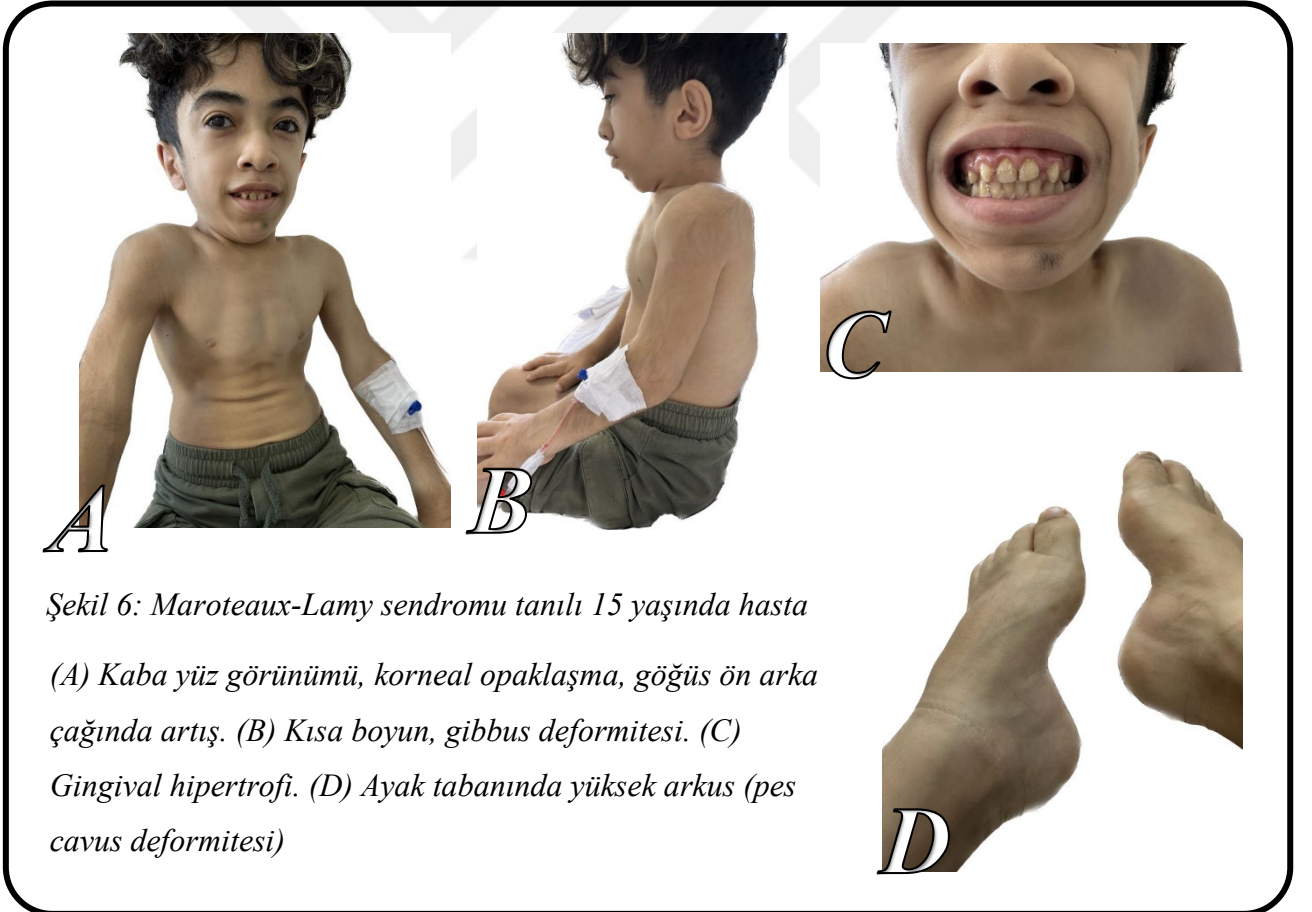
1963 yılında Maroteaux, Lamy ve arkadaşları, Hurler sendromuna benzer bulguları olan ancak normal zekaya sahip hastalar tanımlamışlardır (25). Maroteaux-Lamy sendromu, otozomal resesif kalıtılır, arilsülfataz-B (N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz) eksikliğine bağlı gelişir. Arilsülfataz B, dermatan sülfat ve kondroitin-6-sülfatın yıkımında rol alır. Kondroitin-6-sülfatın yıkılamayarak birikimi eklem bulgularına neden olur, ancak hyalüronidaz aktivitesi yeterli ise kondroitin-6-sülfatın eksik olan yıkımı tamamlanır ve idrarda saptanamaz. İdrarda dermatan sülfat atılır. Arilsülfataz-B'yi kodlayan ARSB geninde 220'den fazla mutasyon bildirilmiştir ve genotip fenotip ilişkisi net değildir (85).

Maroteaux-Lamy sendromunda hastalar genelde doğumda normaldir, bazen doğumda makrosefali ve belirgin göğüs saptanabilir. Süt çocukluğu döneminde sesli nefes alma sıktır. Genelde ilk başvuru 2-3 yaşlarında boy kısalığı nedeniyle. Başvuruda kaba yüz dikkati çeker ancak Hurler sendromundaki kadar belirgin değildir (3).

Hastalar idrarda atılan GAG miktarına göre yavaş ilerleyen form (≤ 200 mcg/mg idrar GAG) veya hızlı ilerleyen form (> 200 mcg/mg idrar GAG) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Ortalama erişkin boyu hızlı ilerleyen formda 109 cm iken, yavaş ilerleyen formda 144 cm'dir (86).

Kısa boy, dizostosis multipleks, eklem katılığı ve kontraktürler, kifoskolyoz, pes cavus, genu valgum ve kalça displazisi gibi iskelet bulguları belirgindir. İskelet bulguları dışında korneal bulanıklık, hepatosplenomegali, üst solunum yolu patolojileri, kalp kapak anomalileri, umbilikal ve inguinal herniler görülür. Daha hafif formları erişkin dönemde Legg-Perthes hastalığını taklit ederek gelebilir (85). Şekil 6'da Maroteaux-Lamy sendromu tanılı hastanın deformiteleri gösterilmiştir.

Orodental anomalilerin en sık görüldüğü MPS tipidir. Hipoplazik mandibular kondiller, makroglossi, gingival hipertrofi, kalın dental folikül, uzun diş kökleri, dişlerde malpozisyon ve ağzın ön açık kapanması görülür (Şekil 6) (87, 88).



Önceleri Maroteaux-Lamy sendromunda mental etkilenim olmadığı kabul edilirdi. Şimdilerde hastalığın şiddeti oranında bilişsel fonksiyonların farklı derecelerde etkilenebileceği bilinmektedir. Mental etkilenmenin belirgin olduğu MPS I, II ve III'e kıyasla daha hafif etkilendikleri bildirilmiştir (89). Spinal kord kompresyonuna bağlı myelopati, hidrosefali, parapleji gibi bulgular olabilir. Karpal tünel sendromu görülür.

İdrarda dermatan sülfat atılımı artmıştır ancak idrar total GAG atılımı normal olabilir. Bu nedenle idrar GAG ile taramak yanıltıcı olabilir (3). Arilsülfataz B enzim aktivitesinin düşük olması ve diğer sülfatazların aktivitelerinin normal olduğunun gösterilmesi tanıda gereklidir. ARSB genindeki patolojik mutasyonun moleküler olarak gösterilmesi tanıyı kesinleştirir (85).

Destek tedaviler ve düzeltme operasyonlarının yanı sıra, enzim replasman tedavisi ve HKHN Maroteaux-Lamy sendromu yönetiminde kullanılan tedavilerdir. İnsan rekombinant arilsülfataz B enzimi, galsulfase 2005 yılından beri kullanılmaktadır. Enzim replasman tedavisi, idrar GAG atılımını azaltır, respiratuar ve kardiyak bulguların ilerlemesini durdurur, boy uzamasına ve iskelet sistemi bulgularına pozitif katkıda bulunur (85). Erken yaşta HKHN yapıldığında iyi sonuçlar alındığı bildirilmiş vakalar vardır (90).

2.5.6. MPS TİP VII (SLY SENDROMU)

1973'te Sly ve arkadaşları tarafından kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleri olan bir hastada beta-glukuronidaz aktivitesinin ölçülemeyecek kadar düşük bulunması ile yeni bir MPS olarak tanımlanmıştır (91). Otozomal resesif kalıtılır. GUSB genindeki mutasyonlar sonucu beta-glukuronidaz enzim aktivitesi azalmıştır. Beta-glukuronidaz dermatan sülfat, keratan sülfat ve kondroitin-4-6-sülfat yıkımından sorumludur. Kondroitin-4-6-sülfat hyaluronidaz ile de yıkıldığından birikimi ve idrarda atılımı görülmez. İdrarda dermatan sülfat ve keratan sülfat atılır (92).

Tipik bulguları kısa boy, kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, kifoskolyoz, odontoid hipoplazi gibi vertebra anomalileri, mental retardasyon, dizostozis multiplektir. İskelet deformiteleri belirgindir, ilk bildirilen vaka, 7 haftalıkken metatarsus adduktus tablosu ile başvurmuştur (91).

Sly sendromu, diğer MPS'lerden farklı olarak in utero veya neonatal bulgu verebilir. Non immün hidrops fetalis görülür. Dizostosis multipleks ve kaba yüz görünümü doğumda farkedilebilir. Gode bırakan neonatal ödem, asit ve hepatosplenomegali vardır. Doğumsal kalça dislokasyonu olabilir. Hastaların yarısı 1 yaşına gelmeden kaybedilir (92). Klasik infantil tip Hurler sendromuna benzer, daha hafif formu gibidir. Ancak hastalar akut fetal veya neonatal hidrops fetalisten, erişkin dönemde hafif bulgularla prezente olan tipe kadar geniş bir klinik spektrum gösterebilirler (3, 92).

İdrarda DS, KS ve C6S atılımı görülür. Beta-glukuronidaz enzim aktivitesi düşük saptanır. GUSB geninde patolojik mutasyonların moleküler yöntemlerle gösterilmesi tanısaldır (92).

Enzim replasman tedavisi (ERT) için, insan rekombinant beta glukuronidaz enzimi olan vestronidaz 2017 yılında onay almış ve kullanıma girmiştir (93). Tüm yaşlarda ERT endikedir. Nadir vaka serierinde HKHN yapıldığı bildirilmiştir (92).

2.5.7. MPS TİP IX (NATOWICZ SENDROMU)

Natowicz sendromu, Natowicz ve arkadaşları tarafından 1996 yılında hyaluronidaz enzim eksikliğinin neden olduğu MPS tipi olarak tanımlanmıştır. Hyaluronidaz enzimini kodlayan HYAL1 genindeki patolojik mutasyon sonucu oluşur. Hyaluronidaz enzimi eksikliğinde, hyaluronan yıkılamayarak dokularda birikir. Natowicz sendromu oldukça nadirdir, sıklığına yönelik çalışma yoktur. Otozomal resesif kalıtlıdır (94).

Natowicz sendromunun tipik özelliği, diz, el ve ayak bilekleri, parmakların etrafında, periartiküler yumuşak doku kitleleridir. Bu kitleler zamanla büyüyerek eklem hareketlerini ağırlı hale getirirler. Tipik MPS bulgularından kısa boy, dizostosis multipleks tekrarlayan otit, kaba yüz görünümü görülür. Mental etkilenme bildirilmemiştir (94).

Tanıda kemik görüntülemeleri önemlidir. Periartiküler yumuşak doku kitleleri Natowicz sendromunu düşündürür. İdrarda artmış dermatan sülfat ve heparan sülfat atılımı vardır. Lökostlerde veya fibroblastlarda hyaluronidaz enzim aktivitesi azalmıştır. HYAL1 genindeki mutasyonların gösterilmesi tanıyı doğrular (94).

2.5.8. MPS TİP X

2022 yılında Verheyen ve arkadaşları tarafından 2 Türk ve 2 Hintli çocukta MPS kliniğine uyan bulgular tanımlanmıştır. Hastalarda kaba yüz görünümü, kısa boy, dizostosis multipleks bulguları, kalp kapaklarında kalınlaşma bildirilmiştir. İdrar GAG analizinde dermatan sülfat atılımında artış ve arilsülfataz K enzim aktivitesinde düşüş görülmüştür. Böylece MPS X olarak kabul edilmiştir (MIM 619.698) (95).

Otozomal resesif kalıtılır. Hastalarda arilsülfataz K enzimini kodlayan ARSK geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. Vakalarda mental etkilenme bildirilmemiştir (95).



2.6. KLİNİK BULGULAR

Mukopolisakkaridozlar genelde doğumda normaldir. Klinik bulgular hayatın ilk yıllarında görülmeye başlar. Glukozaminoglikanların birikim yerine göre çeşitli sistem tutulumları görülebilir. Biriken GAG'ın miktarına göre tutulum derecesi de farklılık gösterebilir. Sık görülen ve tiplendirmede yardımcı olabilecek klinik bulgular tiplere göre Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Tiplere göre mukopolisakkaridozlarda görülen bazı klinik bulgular

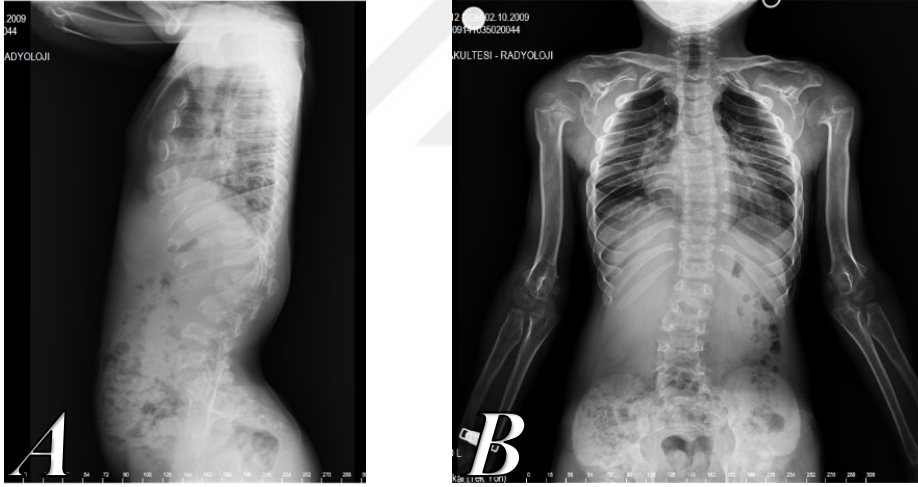
<i>MPS tipleri</i>	<i>MPS tipleri</i>	<i>Biriken GAG</i>	<i>Mental retardasyon</i>	<i>Korneal bulanıklık</i>	<i>Hepato-splenomegali</i>	<i>İskelet bulguları</i>
<i>MPS I H</i>	Hurler	DS, HS	+	+	+	+
<i>MPS I H/S</i>	Hurler /Sheie	DS, HS	±	+	+	+
<i>MPS I S</i>	Sheie	DS, HS	-	+	-	+
<i>MPS II</i>	Hunter	DS, HS	+	-	+	+
<i>MPS III A</i>	Sanfilippo A	HS	+	-	±	+
<i>MPS III B</i>	Sanfilippo B	HS	+	-	±	+
<i>MPS III C</i>	Sanfilippo C	HS	+	-	±	+
<i>MPS III D</i>	Sanfilippo D	HS	+	-	±	+
<i>MPS IV A</i>	Morquio A	KS, C6S	±	+	-	+
<i>MPS IV B</i>	Morquio B	KS	±	+	+	+
<i>MPS VI</i>	Maroteaux-Lamy	DS	-	+	+	+
<i>MPS VII</i>	Sly	DS, KS, C6S	+	+	+	+
<i>MPS IX</i>	Natowicz	H	+	-	-	+
<i>MPS X</i>	-	DS	-	-	-	+

GAG: glukozaminoglikan; C6S: kondroitin-6-sülfat; DS: Dermatan sülfat; H: hyalüronan, HS: heparan sülfat; KS: keratan sülfat

2.6.1. KAS İSKELET SİSTEMİ

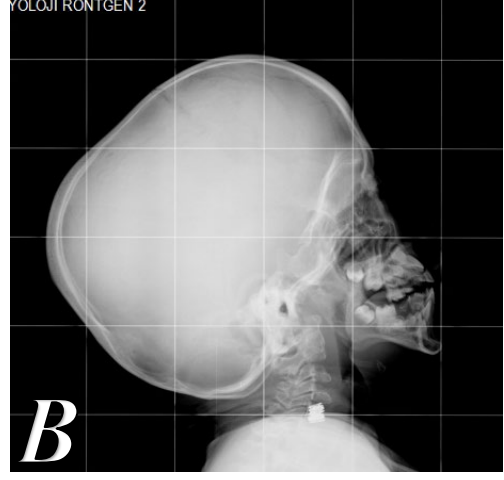
Mukopolisakkaridozların tüm tiplerinde farklı derecelerde kas iskelet sistemi bulguları görülür. Glukozaminoglikanların yıkılamayarak bağ dokuda birikmeleri osteoartiküler bulguların temel nedenidir (96).

Mukopolisakkaridozların tipik iskelet bulguları ciddi kemik ve kıkırdak gelişim anormallikleriyle giden, dizostosis multipleks olarak tanımlanan bir grup bulgudur. Kafatasında kalınlaşma, makrosefali, klavikulalarda genişleme, kürek şeklinde kostalar, servikal vertebrada odontoid hipoplazi, torakolumbar vertebralarda hipoplazi ve kifoskolyoz, ekstremitelerde kısa ve geniş diafizler, düzensiz metafizler, yassılaşmış epifizler, ellerde kurşun şeklinde falanksalar, pelviste genişlemiş iliak kanatlar, yassılaşmış asetabulum, koksa valga, displastik femoral epifiz ve dizde genu valgum dizostosis multipleks bulgularındandır (3, 97). Şekil 7 ve 8’de bazı dizostosis multipleks bulguları gösterilmiştir.



Şekil 7: Maroteaux-Lamy sendromu tanılı 13 yaşında hastanın iskelet grafileri

(A) lomber lordozda belirginleşme, kostalarda kürekleşme, (B) skolyoz, kostalarda kürekleşme, kısa ve kalın humerus



Şekil 8: Dizostozis multipleks

(A) Hurler sendromu tanılı 5 yaşında hastanın el grafisinde; kurşun şeklinde falankslar, düzensiz metafiz ve yassılaştırmış epifiz plakları. Metakarpal kemikler seçilememekte. (B) Maroteaux-Lamy tanılı 7 yaşında hastanın kafa grafisinde Kalınlaşmış kalvaryum, J şekilli sella görülmekte (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Boy kısalığı MPS'lerin belirgin bir özelliğidir, özellikle MPS I, IV ve VI'da belirgindir. Orantısız bir boy kısalığı vardır, gövde ekstremitelere göre daha kısadır MPS II'de diğerlerine göre daha ılımlı bir boy kısalığı vardır. Boy kısalığı MPS IVA ve VI için klinik ciddiyetin belirlenmesinde kullanılır. MPS I ve III'de hastalık ciddiyeti bilişsel etkilenme ile belirlenir ancak boy kısalığı da bilişsel etkilenme ile ilişkilidir (78).

Vertebral tutulum MPS'lerde sıktır. En sık torakolumbar kifoz görülür ve erken yaşlarda cerrahi girişim gerektirir. Ortalama ilk cerrahi 3 ila 8 yaş arasındadır. Vertebra korpuslarında yükseklik kaybı ve platispondili, MPS IV'de daha sık görülür. Skolyoz daha nadirdir, genelde kifozla eşlik eder. Skolyoz geliştiğinde yönetimi daha da zordur. Servikal bölgede gelişen kifoz, spinal kord kompresyonuna neden olarak hayatı tehdit edebilir (96).

Servikal ikinci vertebrada odontoid hipoplazi durumunda, çevre ligamanların gevşekliği de eklendiğinde, atlantookspital eklemlerde instabilite gelişir. Bu durum servikal kord kompresyonuna bağlı ani ölüme neden olabilir, öncesinde spinal kord kompresyonu bulguları olması şart değildir (80).

Glukozaminoglikanların eklem ligament ve kapsüllerinde birikmesi, eklem sertliğine ve dolayısıyla hareketle eklem ağrısına neden olur. Eklem katılığı tipik olarak el ve omuz ekleminde görülür ancak tüm eklemlerde olabilir. MPS IV hariç tüm tiplerde eklem katılığı görülür. MPS IV’de ise tam tersi eklem hipermobilitesi vardır (82). Eklem sertliği ile beraber inflamasyon bulgularının olmaması romatolojik sebeplerden ayırt edilmesini sağlar. Metakarpofalangeal eklemler ekstansiyonda, distal ve proksimal interfalangeal eklemler fleksiyon postüründe katılaşı ve “pençe eli” görünümünü oluşturur. Eklem kapsülünde olduğu gibi tendon kılıfında da GAG birikimi olabilir, bu da tetik paramağa neden olur. Pediatrik yaşta birden fazla tetik parmak olması durumunda MPS’den şüphelenilmelidir (82, 96).

Pediatrik yaş grubunda nadir görülen karpal tünel sendromu, MPS I, II ve IV’te sıkça görülür. El bileğinin fleksör yüzünde yer alan, fleksör kas tendonları ve medyan sinirin bulunduğu karpal tünel, GAG’ların doku infiltrasyonu nedeniyle sıkışır. Sıklıkla cerrahi müdahale gerektirir. Eller kalın ve geniştir, el bileğinde ulnar deviasyon olabilir (3, 96).

Kalça dislokasyonu ve genu valgum, yürüyüş bozukluklarına sebep olur ve genç erişkinlikte immobilité sıklığıdır (96).

2.6.2. KABA YÜZ GÖRÜNÜMÜ

Mukopolisakkaridozlarda kaba yüz hastalığının en belirgin fenotipik özelliğidir. Kafa genelde makrosefaliktir, sagittal süturun erken kapanmasına bağlı skafosefali görülür. Belirgin frontal çıkıntı, belirgin kaşlar, ayırık yerleşimli belirgin gözler, şiş görünümlü göz kapakları, basık burun kökü karakteristiktir. Burun ve nostriller geniştir, antevverttir. Dudaklar kalın ve belirgindir. Hipertrikozis görülür. Saçlar kalın ve kabadır, kaşlar belirgin ve fırça gibidir. Saç çizgisi düşüktür ve alın bölgesinde kıllanma vardır. Cilt kalındır. (3, 53)

MPS hastalarında ciddi somatik sorunlarla uğraşıldığından orofasyal problemler geri planda kalabilmektedir. Dil, büyük ve sıklıkla ağızın dışındadır. Yüksek damak olabilir. Diş etleri hipertroftiktir, dişler küçük ve ayrıktır (87). Hipoplastik mandibular kondiller MPS I ve VI'da sıktır. Kondroitin sülfat ve dermatan sülfat birikiminin kondrosit gelişimini engelleyerek hipoplastik kondile ve dişlerin ön açık kapanış pozisyonunda olmalarına neden olduğu düşünülmektedir (88). Dişlerde malpozisyon, eksik diş, ektopik diş, diş kökü anomalileri gibi çeşitli diş bulguları da olabilir (87).

2.6.3. KULAK BURUN BOĞAZ

Mukopolisakkaridozlarda üst hava yolu darlığı hastalığın önemli semptomlarından. Tüm MPS'lerde %44-75 oranında bildirilmiştir (98, 99). Kas iskelet deformitelerinden kısa boyun, nazal dismorf, anormal servikal vertebra ve anormal mandibula üst solunum yollarını daraltır. Ayrıca dil, adenoid ve tonsiller gibi yumuşak dokuların da GAG birikimi nedeniyle büyümesi üst hava yollarını daha da daraltır. Üst hava yollarındaki darlık obstrüktif uyku apnesine ve östaki disfonksiyonu nedeniyle sık otitis media'ya sebep olur. Bu hastalara adenotonsillektomi uygulanır, yeterli olmazsa devamlı nazal pozitif basınçlı ventilasyon (n-CPAP) ve hatta trakeostomi gerekebilir (100). Üst hava yolu darlığı olan hastalar, hava yolu açıklığını sağlayabilmek için gündüz boynun hafif ekstansiyonda olduğu "koklama pozisyonunda" durmayı, gece pron pozisyonunda ve yastıksız düz bir zeminde uyumayı tercih ederler (101).

Kronik rinit ve sık otit hastalığın ilk bulgularındandır. Aşırı enfeksiyon bulguları olmaksızın, tekrarlayan koyu muköz akıntı ile karakterize rinit ve üst solunum yolu obstrüksiyonları görülür. Rinit zaten dar olan üst solunum yollarını daha da daraltarak normal mukozal drenajı engeller (62).

2.6.4. İŞİTME KAYBI

Postnazal boşlukta GAG birikimi ve kalınlaşmış mukoz salgılar, üstaki tüpünün disfonksiyonuna ve otitis mediaya sebep olur. Akut tekrarlayan ve seröz otitis media sıklıkları topluma göre belirgin artmıştır. Timpanostomi gereksinimi sıktır. Seröz otitis media, iletim tipi işitme kaybının önemli bir nedeni olduğundan, kulak tüpü takılması konusunda erken davranılmalıdır (99, 100).

Mukopolisakkaridozlarda işitme kaybı iletim tipi, sensörinöral veya mikst olabilir. Sıklığı MPS tiplerine göre farklılık gösterse de, MPS I-H, II, III, IVA ve VI'da %90'dan fazla işitme kaybı bildirilmiş çalışmalar vardır. İşitme kaybının belirlenmesinde kullanılan testler koperasyon gerektirdiğinden, zekâ geriliğinin belirgin olduğu MPS'lerde tespit edilen işitme kaybı oranlarının düşük olduğu tahmin edilmektedir (61).

En sık iletim tipi işitme kaybı görülür. İletim tipi işitme kaybının en önemli nedeni seröz otitis mediadır, ayrıca orta kulak kemikçiklerinde deformiteler de görülür. Sensörinöral işitme kaybının etiyolojisi çok net olmamakla birlikte, koklear saçlı hücrelerde anormallik ve retrokoklear hasar olduğu düşünülmektedir (61). İşitme kaybı erken tanınmadığı durumda dil gelişimini olumsuz etkiler (61, 99).

2.6.5. SOLUNUM SİSTEMİ

Glukozaminoglikan birikimi infraglottik hava yollarında darlığa ve kollapsa sebep olabilir. Trakeobronşial kıkırdaktaki GAG birikimi trakeobronkomalaziye neden olur. Bronkoskopide; belirgin bir endobronşial GAG birikimi veya eksternal bası nedeniyle trakea kalibrasyonunda azalma görülebilir (62).

Mukopolisakkaridozların %80'den fazlasında obstrüktif veya santral tipte uyku apnesi görülebilir (101). Üst hava yollarındaki darlık obstrüktif uyku apnesine neden olur. Özellikle MPS tip I, II, IV ve VI'da siktir. Altta yatan restriktif akciğer hastalığı, apnenin hipoksi ve hiperkarbi eşliğini düşürerek olumsuz etkiler. Obstrüktif uyku apnesi, uyku döngülerini bozar, derin uyku süresini kısaltır ve gündüz uykululuğun artmasına, davranış değişikliklerine neden olur. Apne sıklığı, nörokognisyonu ve kardiovasküler sistemi olumsuz etkiler (62). Noktürnal hipoventilasyon, pulmoner hipertansiyona ve cor pulmonaleye sebep olarak solunum yetmezliği yapar (101). Santral apne servikal kord kompresyonu veya intrakraniyal basınç artışı nedeniyle olabilir. Apne tanısında polisomnografi yardımcıdır. Ağır tutulumlu MPS'lerde yıllık polisomnografi önerilir (62).

Mukopolisakkaridozlarda hem obstrüktif hem restriktif akciğer hastalığı görülebilir. Akciğer tutulumu ilerleyen yaşlarda başlar ve yaşla kötüleşir. Glukozaminoglikanların trakeobronşial ağaçta birikmesi obstrüktif, akciğer parenkiminde birikmesi restriktif akciğer hastalığına neden olur (102). Restriktif akciğer hastalığı iskelet deformitesinin belirgin olduğu MPS I, II, IV ve VI'da görülür. Kifoskolyoz, orak şekilli kostalar, göğüs kafesi anormallikleri ve hepatosplenomegali nedeniyle yukarı itilmiş diyafragma akciğeri sıkıştırır (62).

Bronkoskopide bronkomalazi ve bronşit görülür. Hava yollarındaki GAG birikimi nedeniyle oluşan darlık mukozal atılımın yetersiz olmasına neden olmaktadır. Atılamayan mukozal salgılar, tekrarlayan asiprasyonlar ve muhtemel inflamasyon bronşiti tetikler. Bu hastalar inhale steroid ve bronkodilatatörlerden fayda görürler (62).

Akciğer kapasitesini ölçmek için kopere olabilen çocuklarda spirometri, daha küçük çocuklarda impuls osilometri kullanılır. Spirometride hem restriktif hem obstrüktif tipte akciğer hastalığı bulguları görülebilir (62). FEF25-75 düşüklüğünün işaret ettiği küçük hava yolu hastalığı hastaların %90'ından fazlasında görülür. Hem FEV1 hem FVC düşüklüğü ancak normal veya yüksek FEV1/FVC oranı ile karakterize restriktif tip akciğer hastalığı, hastaların yaklaşık yarısında görülür. FEV1 ve FEV1/FVC düşüklüğü, yani obstrüktif akciğer hastalığı ise hastaların %10'undan azında görülür (102). Spirometri ölçümlerinin MPS hastalarına özel referans aralığı olmadığından değerlendirme yapmak zordur. Ancak yine de hastanın seyrini izlemek için rutin pratikte kullanılması önerilmektedir (101).

MPS tip III'te ciddi nörolojik tutulum olup sık akciğer enfeksiyonları başlayana kadar daha az respiratuar sorun görülür (72).

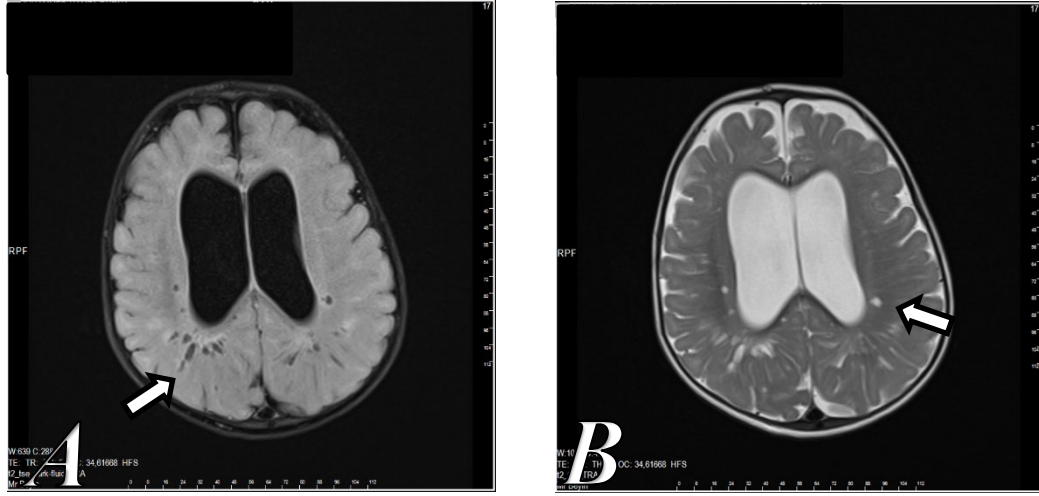
2.6.6. NÖROLOJİK SİSTEM

Mukopolisakkaridozlarda, yıkılamayan GAG'lar çeşitli organlarda birikir, buna beyin de dahildir. Biriken GAG'lar nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ve davranış değişiklikleri gibi nörolojik bulgulara sebep olur. Nörolojik tutulum, hayat kalitesini belirleyen en önemli kriterlerden biridir. Nörolojik tutulumun en belirgin olduğu tip MPS III'tür. Tipik olarak MPS I-H, II, IV ve VII'de de nörolojik tutulum görülür. Ağır formlardan hafif formlara değişken somatik bulgularla beraber değişken nörokognitif etkilenim paterni görülür. (63).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumunda mental retardasyon, hidrocefali, ilerleyici spastisite, epileptik nöbetler, serebral infarkt, ataksi, servikal kord kompresyonu ve miyelopati, uyku apnesi, optik atrofi, işitme kaybı, konuşma ve dil beceri kaybı, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve saldırgan davranış gibi değişiklikler görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulumunda karpal ve tarsal tünel sendromları en sık görülür (103).

MPS I-H gibi ağır formlarda, süt çocukluğu döneminde bilişsel gelişim yavaşlar ve durur, HKHN yapılmazsa yaşamın ikinci yılından itibaren bilişsel fonksiyonlar gerilemeye başlar. HKHN yapılsa dahi normalin altında bilişsel fonksiyonlara sahip olurlar (104). Kazanılmış fonksiyon kaybı, motor becerilerdeki gerilik yalnızca SSS tutulumuna bağlı değil, eklem katılığı, görme kaybı, işitme kaybı ve periferik nöropatiye bağlı da olabilir. Ayrımını yapmak güçtür (56).

İntrakraniyal GAG birikimini gösteren en iyi yöntem manyetik rezonans görüntülemidir (MRG). Görüntülemelerde beyaz ve gri cevherde sinyal değişiklikleri, perivasküler alanda genişleme, kortikal atrofi, ventrikülomegali, hidrocefali, bazal ganglia ve talamusta bal peteği görünümü saptanabilir. Şekil 9'da MPS hastalarına ait MRG bulguları gösterilmiştir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), beyindeki metabolitlerin konsantrasyonunu göstererek GAG birikimine işaret eder. Günümüzde MRS, MPS hastalarında nörolojik tutulumu saptamada kullanılan bir araç haline gelmiştir. Ancak ne konvansiyonel MRG ne de MRS direkt olarak nörobilişsel fonksiyonlarla ilişkili değildir (103).

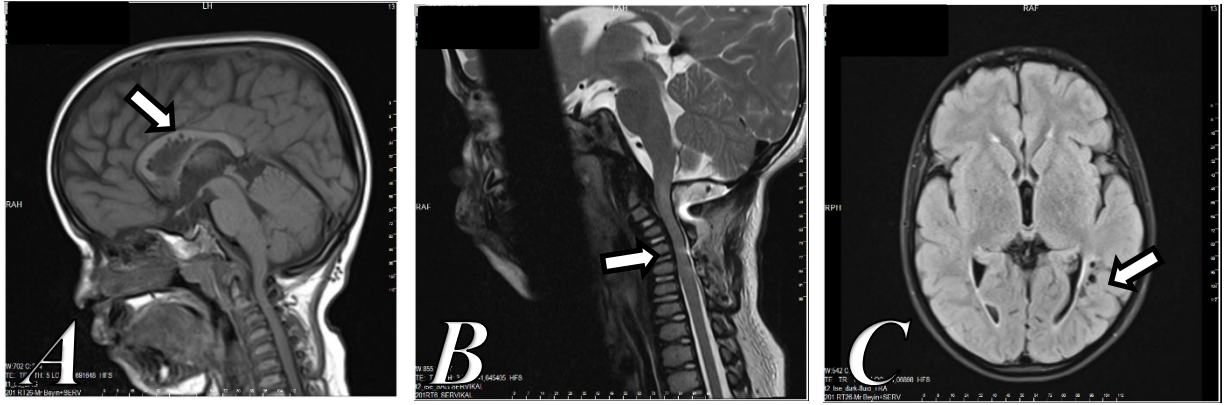


Şekil 9: Hunter sendromu tanılı 16 aylık erkek hastanın kraniyal MR görüntüleri

(A-B) lateral ventriküllerde hidroşefali ile uyumlu genişleme, frontal lob sulkuslarında genişleme, periventriküler alanda posterior boynuz komşuluğunda perivasküler kistik genişlemeler izlenmektedir. (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

MPS tedavisinde 2003 yılından beri kullanımda olan ERT, kan-beyin bariyerini geçemediğinden nörolojik tutulum üzerine olumlu etkisinden söz edilemez. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), nörolojik tutulumun ilerlemesini durdurabilen bir tedavi seçeneğidir, ancak ciddi morbidite ve mortalitesi nedeniyle yalnızca MPS I-H'de standart tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Yeni geliştirilmekte olan beyni hedef alan gen tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (105).

Perivasküler boşluklarda genişleme, hastalığın çok tipik bir kraniyal görüntüleme bulgusudur. MPS I, II, IIIA, IIIB ve VI'da tanımlanmıştır. Periventriküler beyaz cevher, korpus kallosum, bazal ganglia, subkortikal beyaz cevher ve beyin sapında görülebilir. Mukopolisakkaridoz hastalarının çoğunda ventriküllerde genişleme ve komünikan hidroşefali tablosu görülür. Bunun sebebi serebral atrofi, venöz hipertansiyon ve bozulmuş BOS reabsorpsiyonudur (103). Şekil 10'da MPS hastalarına ait kraniyal MRG görüntüleri gösterilmektedir.



Şekil 10: Hurler sendromu tanılı 7 yaşında erkek hastanın kraniyal MR görüntülemesi

(A) korpus kollosum gövdesinde kistik dilate perivasküler boşluklar, plagiosefali ile uyumlu kalvaryum şekli, (B) atlantodental mesafe azalmış görünümde, C1-C4 vertebral seviyelerde anterior ve posterior epidural mesafe silinmiş. (C) Periventriküler ak maddede perivasküler genişleme alanları. (Fotoğraflar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Servikal spinal kord kompresyonu, hastalığın önemli bir bulgusudur. İskelet sistemini tutan tüm MPS'lerde görülebilir ama özellikle MPS I ve IVA'da siktir. Servikal ikinci vertebranın odontoid prosesinin hipoplazik olması nedeniyle atlantookspital eklemden instabilite görülür. Çevre ligamentlerdeki gevşekliğin de etkisi ile atlantookspital eklemden subluksasyon ve dolayısıya ani servikal spinal kord kompresyonu görülebilir. Bunun dışında duranın kalınlaşması ve ligamentum flavumun hipertrofisi de kronik olarak kord kompresyonu yapar. Kord kompresyonun ilk bulgusu kas güçsüzlüğüdür. Daha sonra miyelopati, boyun ağrısı, yürüyüş bozukluğu, sık düşmeler, hemiparezi ve hatta tetraplejiye yol açabilir (59).

Mukopolisakkaridoz tanısı alan hastalara servikal spinal kord kompresyonu açısından öncelikle lateral fleksiyon ekstansiyon grafileri çekilir. Servikal vertebra deformitesi görülürse ileri inceleme amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılır. MRG'de spinal kord etrafında beyin omurilik sıvı akışının görüntülenememesi spinal kord kompresyonunu destekler (Şekil 10B). Cerrahi olarak kordun gevşetilmesi, servikal ilk iki vertebranın fiksasyonu gibi girişimler gerekebilir (59).

Klasik olarak MPS tip VI'da nörolojik tutulum olmadığı kabul edilmişse de, günümüzde MPS VI hastalarında bilişsel gelişimin normal veya gecikmiş olabileceği bilinmektedir (89). MPS VII'de bildirilen çok az vaka olmasına rağmen spinal kord kompresyonuna bağlı bulgular (%28), dil geriliği (%94) ve zihinsel engellilik (%86) bildirilmiştir (106). Bildirilen MPS IX ve X olgularında mental etkilenim yoktur ancak hasta sayısının çok az olduğu göz önüne alınmalıdır (94, 95).

2.6.7. GÖZ BULGULARI

Mukopolisakkaridozların göz bulguları, GAG'ların oküler dokularda birikmesi nedeniyle oluşur. Mukopolisakkaridozlarda korneal bulanıklık, oküler hipertansiyon/glokom, retinal dejenerasyon, optik sinir ödemi/ atrofisi, kırma kusurları ve oküler kas hareket bozuklukları görülebilir (60).

Korneal bulanıklaşma hastalığın tipik bulgularından bir tanesidir. Korneal stromada normal kollajen diziliminin bozulması ile buzlu cam görünümü dikkati çeker. MPS I, IV, VI, VII'de korneal bulanıklık görülür. Görme keskinliğinde bozulmaya ve tedavi edilmezse körlüğe neden olabilir. Enzim replasman tedavisi veya HKHN ile korneal bulanıklıkta düzelme sağlanamaz. Yarıık lamba mikroskopisi ile tanınır ve izlemde 6 aylık aralarla yarıık lamba mikroskopi görüntülerinin karşılaştırılması önerilir. Tedavide kornea nakli yapılabilir (60, 107).

Göz küresinde, aköz hümörün drenajını sağlayan Schlemm kanalları GAG birikimi nedeniyle tıkanırsa göz içi basıncı artarak glokoma sebep olur. Tüm MPS tiplerinde görülebilir. Tanısı için tonometre ile intraoküler basınç ölçümü yapılmalıdır. Korneal bulanıklık olması ölçüm hatalarına neden olabilmektedir (107).

MPS II'de hipertelorizm, ekzoftalmus ve retinopati sık görülür, korneal bulanıklık görülmez. MPS III'te retinopati sık görülür. Bazı MPS hastalarında şaşılık ve nistagmus görülebilir (60).

2.6.8. KARDİYAK BULGULAR

Mukopolisakkaridozlarda kardiyak bulgular özellikle dermatan sülfat birikimi olan MPS I, II ve VI'da görülürken, MPS III ve IV'te görülmez. Kardiyak bulgulardan ventriküler hipertrofi, kalp kapaklarında kalınlaşmaya bağlı disfonksiyon, koroner arter hastalığı ve aritmiler görülebilir (108).

Kapak hastalıkları MPS'nin en sık ve tipik kardiyak tutulumudur. Kapaklarda stenozdan çok yetersizlik görülür. Sol taraftaki kapaklar (mitral ve aort kapaklar), sağ taraflı kapaklardan (triküspit ve pulmoner kapaklar) daha çok etkilenirler. En sık mitral yetersizlik görülür (109).

Koroner arter hastalığı tüm MPS tiplerinde tanımlanmıştır ama en sık MPS I ve II'de görülür. Genelde klinik olarak sessizdir, akut göğüs semptomları nadirdir (110). Büyük damarlarda duvar kalınlaşması, damarda daralmaya veya dilatasyona neden olabilir. Arteriyel daralmaya bağlı sistemik hipertansiyon MPS I ve II'de sık görülür (108). İletim kusurları MPS II, III ve VI'da görülür. Tam atriyoventriküler blok, kalp pili gereksinimine ve ani ölüme neden olabilir (110).

Kardiyak muayenede üfürüm olmaması kardiyak tutulumu dışlatmaz. Her MPS hastası aralıklı elektrokardiografi ve ekokardiyogram ile izlenmelidir (108, 110).

Enzim replasman tedavisi ve HKHN ventriküler hipertrofiyi düzeltir ve ventrikül fonksiyonları iyileşir. Ancak kapak disfonksiyonunun geri dönüşü zordur. Hayatın erken aylarında başlanan ERT ile kapak hastalığının ilerlemesi durdurulabilir (108).

2.6.9. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Mukopolisakkaridozlarda, GAG birikimi nedeniyle karaciğer ve dalak büyümüştür. Batın masif hepatosplenomegali nedeniyle bombe görünümündedir. Biriken GAG, organ disfonksiyonuna sebep olmaksızın organomegali yapar (56).

İnguinal ve umbilikal herniler MPS'lerin ilk bulgusu olabilir. Genelde erken yaşta görülür (5). MPS'nin tüm tiplerinde görülebilir. Cerrahi düzeltmelere rağmen tekrarlama olasılığı yüksektir (111).

2.6.10. ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI

Mukopolisakkaridoz hastalarının çok çeşitli cerrahi girişim gereksinimleri olmaktadır (112). Bunun yanı sıra görüntülemeler, klinik değerlendirmeler veya basit invaziv girişimler için çok sık sedasyon ve/ veya anestezi gerekebilmektedir. Mukopolisakkaridoz hastalarında her sedasyon/ analjezi öncesinde iyi bir planlama gerekir ve hiçbir zaman rutin değildir (80).

Makroglossi, laringeal GAG birikimi ve temporomandibular eklemdede kısıtlılık nedeniyle ağzın ve üst solunum yollarının tam açılammaması MPS hastalarının entübasyonlarını zorlaştırır. Mutlaka entübasyon sırasında alternatif hava yolu hazırlığı yapılmalıdır (100). Bu hastalarda oral entübasyon başarısızlığında nazal entübasyon gerekebilir (62). Trakeostominin bu hasta grubunda zor olduğu öngörölmeli ve eğer gerekirse deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

Entübasyon öncesi sedatif premedikasyon önerilir. Çünkü MPS hastalarında entübasyon sırasında nazik davranılmalıdır, hastanın ajite olması veya deneyimsiz kişilerce yapılan entübasyon ani spinal kord kompresyonuna sebep olabilir (80). Epidural anestezi, spinal kord enfarktüsü riski nedeni ile önerilmez (80).

2.7. AYIRICI TANI

Mukopolisakkaridoz-plus sendromu (MPSPS): Dizostozis multipleks, kaba yüz görünümü gibi MPS'lerin tipik bulgularına ek olarak konjenital kalp hastalığı, renal ve hematopoetik tutulum eşlik eder. Otozomal resesif kalıtılır, VPS33A genindeki homozigot mutasyon sonucu oluşur. İdrarda GAG atılımı artmıştır, dokularda heparan sülfat ve dermatan sülfat birikimi gösterilebilir. Ancak lizozomal enzim aktivitelerinin normal olması ile MPS'den ayrılır. Moleküler analiz ile tanı konur (113).

Mukolipidozis II (I-cell hastalığı): N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz enziminin port-translasyonel modifikasyonundaki eksikliğe bağlı olan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulguları Hurler sendromuna benzer ancak bulgular çok daha erken ortaya çıkar, doğumda bulgu verebilir. Kısa boy, kaba yüz, ilerleyici gelişim geriliği, dizostozis multipleks MPS ile ortak bulgularındandır. Ancak idrarda GAG atılımı yoktur. İdrarda oligosakkaritler atılır. Fibroblastlarda sitoplazmik inklüzyonlar spesifiktir ve hastalığa ismini vermiştir [(I)ncclusion-cell] (3, 114).

Mukolipidozis III (Pseudo-Hurler polidistrofi): Mukolipidozis II ile aynı enzimin bozukluğuna bağlı oluşur. Eklem ağrısı, katılık ve kontraktürler, kısa boy, dişlerde maloklüzyon, gingival hipertrofi, dizostozis multipleks bulguları görülür. Klinik olarak MPS ile benzer bulgular vardır ancak idrarda mukopolisakkaridüri yoktur (3, 114).

Multiple sülfataz eksikliği: MPS tip II, IIIA, IIID, IVA ve VI'den sorumlu sülfatazlar dahil en az 7 sülfataz enziminin eksikliği vardır. Bu nedenle Hunter, Sanfilippo A ve D, Morquio ve Maretaux-Lamy sendromlarının klinik bulgularını gösterir. Steroid sülfatazların eksikliğine bağlı iktiyoz görülür. İktiyozisin olması ile MPS'lerden ayrılabilir. MPS ayırıcı tanısında multiple sülfataz eksikliğini dışlamak için birden çok sülfataz enziminin aktivitesinin değerlendirilmesi önerilir (3).

Konjenital hipotiroidi: Makroglossi, kaba yüz ve mental gerilik görülmesi MPS ile ortak bulgularındandır. Tiroid fonksiyon testlerinin ölçümü ile kolayca tanınır ve levotiroksin ile tedavi edilir.

2.8. TANI

Mukopolisakkaridoz hastaları doğumda genelde normaldir. Ağır formlarda bulgular ilk yıllarda görülürken daha hafif formlar daha ileri yaşlarda, hatta erişkinlik döneminde bile bulgu verebilir. Tanıda en önemli unsur şüphelenmektir. Ailede daha önce MPS tanısı almış birey varlığı erken tanıya yardımcı olabilir (24).

Tanıda öykü ve fizik muayene bulguları çok önemlidir. Radyolojik değerlendirmede, direk grafilere dizostosis multipleks bulgularının olması, kraniyal görüntülemelerde perivasküler alanda genişleme gibi özgüllüğü yüksek bulguların olması veya batin görüntülemesinde hepatosplenomegali saptanması tanıya yardımcıdır (1).

İdrarda GAG atılımının yüksek olması mukopolisakkaridozları düşündürür ancak kesin tanı koydurmaz. Kesin tanı ve tiplendirme için enzim aktivitesi ölçümü veya moleküler analiz gerekir (1). Prenatal tanı konması mümkündür, özellikle ailede indeks vaka varlığında uygulanabilir. Amniyosentez veya koryon villus örnekleme yapılarak enzim aktivitesi tayini veya moleküler analiz yapılabilir (115). Amniyon sıvısından glukozaminoglikan tayini çok güvenilir bulunmamıştır (116).

2.8.1. İDRAR GAG ANALİZİ

İdrar GAG analizi MPS hastalığından şüphelenildiğinde tarama amacıyla kullanılacak ilk testtir. İdrar GAG ölçümünün doğru yapılması hastalığın tanısında, patogenezinde ve tedavi sırasında izlemde önemlidir. İdrar GAG analizi yapmak için pek çok kantitatif ve kalitatif yöntem vardır. Klasik dimetilmetilen mavisi boya yöntemi kantitatif olarak idrarda toplam GAG miktarının arttığını gösterir. Ancak MPS tipini belirlemek için atılan GAG çeşidini saptamak gerekir. Bu amaçla kullanılan kalitatif yöntemlerden kullanımı hızlı, duyarlı, özgül ve fiyat etkin olanı, sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemidir. LC-MS/MS ile hem vücut sıvılarındaki hem de kuru kandaki artan GAG'lar tespit edilebilir (117).

2.8.2. ENZİM AKTİVİTESİ

Glukozaminoglikan atılımının fazla olması hastalığın taranmasında yardımcı olsa da kesin tanı için hastalıklarla ilişkili enzim aktivitelerinin yetersiz olduğunun veya hiç olmadığına gösterilmesi gerekmektedir. Enzim aktiviteleri cilt fibroblastlarından, lökositlerden, plazmadan veya serumdan ölçülebilir (118). Enzim ölçümünde en sık fluorometrik ve LC-MS/MS yöntemleri kullanılmaktadır. Enzim aktivitesinin sıfır olmadığı durumlarda, rezidüel enzim aktivitesinin miktarı ile hastalığın şiddeti arasında ilişki varlığı kesin değildir (65, 82). Multiple sülfataz eksikliğini dışlamak için, şüphelenilen MPS enziminin yanı sıra en az bir tane daha sülfataz enzimine bakılarak normal olduğunun gösterilmesi gerekmektedir (1).

2.8.3. MUTASYON ANALİZİ

Moleküler genetik testler ile, hastalık ilişkili patolojik mutasyonların tespiti sağlanarak, biyokimyasal tanı testlerini doğrulanması tanıda önemlidir. Şüphelenilen MPS tipine neden olan gendeki mutasyonlar, sıklıkla PCR ve Sanger dizileme ile saptanır. Daha nadiren, ilave moleküler analizlere gerek olabilir, mRNA, array CGH (comparative genomic hybridization) gibi. Son yıllarda yeni nesil dizileme ile, birden fazla hastalığın tarandığı paneller içerisinde de MPS'ler yer almaktadır (65).

2.8.4. BİYOBELİRTEÇLER

Mukopolisakkaridozların tanı sürecinde ve tedavi izleminde kullanılabilecek, prognostik değeri olan ve özellikle hastalığın nörodejeneratif bulguları ile ilişkili biyobelirteçlere gereksinim vardır. Bu konuda pek çok çalışma mevcuttur. Heparin kofaktör II –trombin kompleksinin (HCII-T), heparan ve dermatan sülfat gibi GAG birikimlerinde serumda arttığı gösterilmiştir (119). MPS II enzim tedavisi izleminde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), platelet kaynaklı büyüme hormonu (PDGF-AA), nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) ve katepsin D çalışılmış ancak ilişkili bulunmamıştır (120). Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP1 α), farelerde MPS tip IIIB’nin lentiviral gen tedavisinde, tedavi etkinliğini ölçmede başarılı bir şekilde kullanılabilmektedir (121). Tanı ve tedavi izlem süreçlerinde kullanılabilecek daha fazla biyobelirteç için çalışmalara gereksinim vardır.

2.9. YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Yenidoğan tarama programları pek çok metabolik hastalık için hastalıklar semptomatik olmadan önce tedavi şansı vermektedir. Ancak tarama yapılabilecek metabolik hastalıkların sayıca çok fazla olması, bazı metabolik hastalıkların tarama yönteminin olmaması ve taramanın getirdiği mali yük nedeniyle çok az hastalık taranabilmektedir. Mukopolisakkaridozların, özellikle de MPS I’in diğer lizozomal depo hastalıkları ile birlikte bir panel olarak taranması bazı ülkelerde pilot çalışma olarak denenmiştir (122-124).

Kurutulmuş kan örneğinde “dried blood sample” (DBS) enzim aktivitesi ölçümü, geleneksel lökosit ve cilt fibroblast örneklerinden ölçüme göre, örnek alımı, saklama ve transportasyonda pek çok avantaj sağlar. Bu nedenle günümüzde yenidoğan taramalarında sıklıkla kuru kanda MS/MS veya florometrik yöntemler ile enzim aktivitesi ölçülmektedir (125). Kuru kanda GAG ölçümünün de yenidoğan taramasında kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (126).

2.10. TEDAVİ

2.10.1. DESTEK TEDAVİLERİ

Mukopolisakkaridozların prognozu yıllar içerisinde enzim replasman tedavileri (ERT) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tedavilerinin yaygınlaşması ile oldukça değişmiştir. Enzim replasman tedavisi somatik semptomlar üzerine etkili olsa da kas iskelet bulguları ve nörodejeneratif semptomlar üzerine etkisi sınırlıdır. Ayrıca ömür boyu her hafta uygulanması ve immünojenisite gibi dezavantajları vardır. Hematopoetik kök hücre nakli, erken dönemde uygulandığında yüz güldürücü sonuçlar verse de her MPS tipi için uygun değildir, ayrıca graft versus host hastalığı (GVHD) gibi ciddi yan etkileri olabilir. Tüm bu dezavantajlar nedeniyle MPS tedavisinde destek tedavileri halen hastalığın yönetiminde önemli bir rol oynar (7, 127).

Mukopolisakkaridozlarda cerrahi girişimler oldukça sık gerekir. MPS I hastalarının %75'i 5 yaşından önce en az bir operasyon geçirir (5, 112). MPS II hastalarının %83'ü en az bir operasyon geçirir, ortanca operasyon geçirme yaşı 2,6 yıldır (128). En sık yapılan girişimler timpanostomi, herni tamiri, adenoidektomi, tonsillektomi, karpal tünel cerrahisi, ventriküloperitoneal şant insersiyonu veya revizyonu, trakeotomi, tetik parmak cerrahisi, omurga dekompresyonu, beslenme tüpü insersiyonu, kalp kapak cerrahisi, omurga füzyonu, dental prosedürlerdir (127). Trakeal obstrüksiyon için karbondioksit lazer (129), trakeal stent (130) veya trakeal rekonstrüksiyon cerrahisi (81) yapılabilir. Yanıtsız olması halinde trakeostomi gerekebilir. Obstrüktif uyku apnenin yönetiminde ilk tercih, adenotonsillektomidir. Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) veya bilevel pozitif havayolu basıncı (BiPAP) kullanılabilir (62).

Medikal tedaviler, destek tedavilerin önemli bir kısmını oluşturur. Hipertansiyonda standart antihipertansifler, aritmilerde standart antiaritmikler tercih edilir. Uyku bozukluklarında melatonin tedavide kullanılabilir (127). Solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede tüm hastaların aşılamaalarının tam olduğundan, özellikle pnömokok ve influenza aşılalarının yapıldığından emin olunmalıdır (101). Fizik tedavi kas iskelet tutulumu ve sebep olduğu ağrının iyileştirilmesinde önemlidir (131).

2.10.2. HEMATOPETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

1981’de Hobbs ve arkadaşları bir yaşındaki bir Hurler sendromu hastasına annesinden kemik iliği nakli yapmışlar ve izlemde eksik olan enzim L-iduronidaz aktivitesinde artış, idrar GAG atılımında azalma, hepatosplenomegalide gerileme, korneal opaklaşmada düzelme ve gelişim geriliğinde durma bildirmişlerdir (132). Hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN), sağlıklı vericilerin periferik kan, kemik iliği veya umbilikal kordundan elde edilen multipotent hematopoetik kök hücreler hastaya nakledilir. Hastanın hematopoetik sisteminin eksik enzimi üretebilen normal kök hücrelerle yeniden oluşması hedeflenir (133).

Erken dönemde uygulanmış başarılı bir HKHN işitme, görme, kardiyopulmoner fonksiyonlar, eklem mobilitesi, kaba yüz görünümü, üst hava yolu obstrüksiyonu ve hepatosplenomegali üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Ancak kemik, kornea, kalp kapak anomalileri ve gelişmiş olan bilişsel fonksiyon kaybı ve zekâ geriliği karşısında olumlu bir etkisi bulunmamaktadır. Tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri HKHN’nin erken, özellikle zihinsel etkilenme gelişmeden önce yapılmasıdır (7, 133).

Hurler sendromunda, 2 yaşından küçük ve bilişsel fonksiyonları normal (IQ>70) çocuklarda HKHN endikasyonu vardır. Hematopoetik kök hücre nakli Hurler sendromunda standart tedavi seçeneği, Scheie, Hurler/Scheie, MPS II, IVA, VI ve VII’de alternatif tedavi seçeneğidir. Sanfilippo sendromunda nörodejeneratif bulgulara faydası olmadığından ve somatik bulgular da çok şiddetli olmadığından HKHN önerilmez (7).

Yaşam boyu yalnızca bir kez yapılan HKHN ile, uzun yıllar yüksek enzim seviyesine sahip olmak, özellikle her hafta alınan ERT ile kıyaslandığında, tedavinin en büyük avantajlarından biridir. Ekonomik olarak HKHN masrafı, tüm tipler için bir yıllık ERT masrafından daha ucuzdur (133).

2.10.3. ENZİM REPLASMAN TEDAVİLERİ

Enzim replasman tedavisinin temelleri 1968'deki meşhur düzeltme faktörü deneyine dayanmaktadır. Fratantoni ve arkadaşları, Hurler hastalarından alınan fibroblastların Hunter hastasından alınan fibroblast salgıları ile normal MPS yıkımı yapabildiğini ve tam tersi Hunter hastalarından alınan fibroblastların Hurler hastasından alınan fibroblast salgıları ile normal MPS yıkımı yapabildiğini göstermiştir. Bu deney sonucunda fibroblastların MPS yıkımı için gereksinimi olan maddenin ekstrasellüler ortama verilmesinin hastalık tedavisinde yeterli olabileceği düşünülmüştür (134).

Enzim replasman tedavisinde prensip eksik olan enzimin periyodik şekilde intravenöz (veya intratekal) olarak yerine konmasıdır. Günümüzde enzimler rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilir. Rekombinant enzim tedavisi ilk olarak 1997'de MPS I'de denenmiş ve 2003'de onay alarak rutin kullanıma girmiştir. Diğer MPS tiplerinin enzim tedavileri de sırasıyla MPS VI, II, IVA ve VII için hızla geliştirilmiştir ve günümüzde kullanım onaylıdır (7).

Enzim replasman tedavileri periferik, nörolojik olmayan, bulguları iyileştirmede başarılıdır. Enzim replasman tedavileri ile idrar GAG atılımı azalır, hastaların mobilitesi artar, lineer büyüme hızı artar, karaciğer volümleri azalır. Ancak kemik, kıkırdak ve oküler dokulara geçişi sınırlıdır. Uzun süre enzim tedavisi alan hastaların kas iskelet bulgularındaki iyileşmenin sınırlı olmasının nedeni budur. Ayrıca enzimin kan beyin bariyerinden geçişi olmadığından, santral sinir sistemi tutulumuna faydası yoktur (7).

Mukopolisakkaridoz tip I'de, insan rekombinant α -L-iduronidaz enzimi olan "laronidase" haftada bir kez intravenöz olarak 0.58 mg/kg, 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir (135). İntravenöz uygulanan laronidase tedavisi nörolojik bulgulara etki etmediğinden intratekal laronidaz denenmiş ancak daha iyi bilişsel sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır (136).

Hunter sendromunda (MPS II), rekombinant “idursülfaz” enzimi haftada bir kez intravenöz olarak 0,50 mg/kg, 3 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir. Santral sinir sistemine geçişi az olan ezimlerin intratekal veya intraserebroventriküler olarak verilmesi denlenmektedir. Rekombinant idursulfaz beta enzimi, intravenöz (IV) ve intraserebroventriküler (ICV) formları ile bazı ölkelerde kullanıma girmiştir (137). Geliştirilmekte olan tedaviler arasında intratekal idursülfaz enziminin fazII/III çalışma sonuçları nöronopatik tutulum açısından umut vericidir (NCT02055118) (138).

Füzyon proteinleri, ekzojen enzimin bir peptid veya antikor ile bir araya getirilmesi ile oluşur. Füzyon proteini periferik kandan verildiğinde, bünyesinde bulunan peptid veya antikor sayesinde direkt olarak kan beyin bariyerini geçmesi beklenir. Bu amaçla insülin reseptörü ile oluşturulan füzyon proteinleri MPS I ve II tedavisinde denlenmektedir (NCT02262338). Antitransferrin proteini ve iduronidat-2-sulfataz füzyon proteininden oluşan “Pabinafusp Alfa” nöronopatik hastalıkta başarılı sonuçlar göstermiş ve MPS II için 2 mg/kg 2 haftada bir dozuyla 2021 yılında onay almıştır (139).

Morquio A sendromunda (MPS IVA), rekombinant “elosülfaz alfa” enzimi haftada bir kez intravenöz olarak 2 mg/kg, 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir (140). Martoteaux-Lamy sendromunda (MPS VI), rekombinant “galsülfaz” enzimi haftada bir kez intravenöz olarak 1 mg/kg, 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir (141). Sly sendromunda (MPS VII), rekombinant “vestronidaz alfa” enzimi iki haftada bir kez intravenöz olarak 4 mg/kg, 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir (142).

Enzim replasman tedavisinin en önemli dezavantajı zaman içerisinde immün reaksiyona neden olmasıdır. Enzime karşı gelişen antikorlar nedeniyle zaman içerisinde enzimin etkinliğinde azalma görülür (7).

Somatik bulgulardan ziyade nörodejeneratif seyir gösteren Sanfilippo sendromunda (MPS III) etkinliği kanıtlanmış enzim tedavisi yoktur. İntratekal enzim tedavileri etkili bulunmamıştır (143). Enzim replasman tedavilerinin etkisinin sınırlı olduğu kas iskelet bulguları için intra-artiküler (kas içi) enzim tedavisi denemeleri mevcuttur (144). İntrauterin etkilenim görölebilen Sly sendromunda yürütölen in utero enzim çalışmaları vardır (NCT04532047).

Mukopolisakkaridozlarda substrat azaltma tedavileri, şaperon tedavileri ve gen tedavileri de denenmekte olan tedaviler arasındadır (73, 82). Substrat azaltma tedavilerinde prensip biriken maddenin üretiminin azaltılmasıdır. Bir izoflavon olan “Genistein” GAG yapımını azaltarak etki gösterir. Genistein tedavisinin erken dönemde idrar GAG ve bilişsel fonksiyonlar üzerine pozitif etkisi olsa da, uzun dönem etkisi gösterilememiştir (7).

Gen tedavisinde, genetik materyal insan hücrelerine aktararak altta yatan moleküler defekti düzeltmesi veya eksik enzimi ekzojen olarak üretmesi beklenir. Vektör olarak sıklıkla adenovirüsler kullanılmaktadır. Mukopolisakkaridozlarda çalışılmakta olan, faz 3 aşamasına gelmiş ve umut vaadeden pek çok gen tedavisi çalışması mevcuttur (145).

2.11. TANISAL GECİKME VE MPS FARKINDALIĞI

Mukopolisakkaridozlarda daha iyi prognoz ve tedavi yanıtı için tedaviye erken yaşta başlaması tedavi başarısı etkileyen çok önemli bir faktördür. Hem ERT hem de HKHN tedavileri için tanı ile birlikte mümkün olan en erken zamanda ve özellikle nörolojik bulgular gelişmeden başlanması önemlidir (7). Uygulanan tedavilerle elde edilen sonuçların kalitesi müdahalenin zamanlamasından etkilendiğinden, bulguların başlangıcından kesin tanıya kadar geçen süre kritiktir (8).

Mukopolisakkaridoz hastaları doğumda fiziki görünüş ve muayene bulguları değerlendirildiğinde genellikle normaldir. Hastalığın ağır formlarında bulgular süt çocukluğu döneminde başlasa da tüm tiplerde bulguların ortalama başlama zamanı 2 yaş civarındadır ancak tanı yaşı 5 yaş civarındadır (9, 12). İlk semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre yaklaşık 3 yıldır. Bu süre 0 ila 38 yıl arasında değişebilmektedir. İlk bulgulardan tanıya kadar geçen süre MPS IV’te yaklaşık 6,5 yıl olarak en fazladır. Alanyazında bildirilen vakaların yaklaşık %20’sinde, semptomdan tanıya geçen süre en az 10 yıldır (8).

Semptom başlama zamanı ile tanı arasındaki bu gecikme hastalığın hafif formlarında çok daha belirgindir. Hastalığın doğal seyrinde semptomların ilk ortaya çıkış yaşı MPS I’in ağır formu Hurler sendromunda 6 ay iken daha hafif olan Scheie sendromunda 5 yıldır. İlk tedavi alma zamanları ise Hurler sendromunda 1 yıl sonra 1,5 yaşında bildirilirken, Scheie sendromunda 12 yıl sonra 17 yaşında olarak bildirilmiştir (5).

Mukopolisakkaridozlarda tanıda gecikmenin sebebi olarak hekimlerin tanıyı gözden kaçırmaması, hastane başvurusunun geciktirilmesi, semptomların geç başlaması ve kaynak sıkıntısı gösterilmiştir (9).

Mukopolisakkaridozlarda ilk başvuru semptomları sık orta kulak iltihabı, üst solunum yolu şikayetleri ve herniler gibi, çocukluk çağında sık karşılaşılan durumlardır (10, 146). Hastalar genelde bu yakınmalarla ilk olarak pediatristlere veya aile hekimlerine başvurmaktadır. Tüm hekimlerin ama özellikle bu hekim gruplarının, MPS başvuru bulgularını tanınması ve eşlik eden bulguları dikkatle sorgulaması gerekmektedir (11).

Hastalar ilk başvuru ile tanı arasında ortalama 4,5 hekim görmektedirler (12). Hastaların tanı anındaki bulguları incelendiğinde en eski başlangıçlı bulgular sırasıyla karpal tünel sendromu, cilt değişiklikleri, tekrarlayan kulak, burun veya sinüs enfeksiyonu, gibbus, kalp anomalileri ve MPS açısından pozitif aile öyküsüdür. Bu bulgular MPS şüphesinden en az 13 ay önce başlamaktadır (8). Mukopolisakkaridoz erken tanısı amacıyla hekimlerin bu bulguların MPS tanısı ile ilişkisi açısından farkındalıklarının artırılması gerekmektedir.

Mukopolisakkaridozların oldukça nadir görülmesi, hastalığın klinik bulgularının çok çeşitlilik göstermesi, semptomların ağırdan hafife geniş bir spektrumda olması hastalığın hekimler arasında bilinirliğini azaltmaktadır (8). Mukopolisakkaridoz hastalığını “tanıdık” bulan hekim sayısı bile azken, kendini MPS tanısı koyma konusunda yetkin gören hekim sayısı daha da azdır (12).

Hastaların ilk şikayetleri ile başvurdukları hekimler çoğunlukla ya her şeyin normal olduğunu söylemişler ya da hastayı izleme olarak semptomları tedavi etmişler. Hekimlerin çok az bir kısmı ilk başvuruda MPS tanısı ile ilgili öngörude bulunabilmişlerdir (11).

Semptomdan tanıya gecikme olması ve hekimlerin farkındalıklarının düşük olması yalnızca MPS’ye özgün değil, nadir hastalıklar grubunun genel bir sorunudur (147). Nadir hastalıklarla ilgili hekimlerin tutum, davranış ve bilgi düzeyini ölçen pek çok anket çalışması yayınlanmıştır ve sonuç olarak hekimlerin nadir hastalıklar farkındalığının artırılması gerektiğine vurgu yapılmıştır (148, 149). Sonuçların net değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için nicel olarak ölçülmesi gerekmektedir ve bunun için ölçek geliştirme çalışmalarına başvurulur. Hekimlerin nadir hastalıklar ile ilgili tutum ve davranışlarını ölçmeyi hedefleyen bir ölçek geliştirme çalışmasına rastlanmamıştır.

Nadir hastalığa sahip çocukları olan ebeveynlerle yapılan çalışmalarda, ebeveynler çocuklarının tanısının daha erken konulabileceğini, çocuklarının daha önce yanlış tanı aldıklarını ve tanı öncesi pek çok doktor gezdiklerini belirtmişlerdir (150). Nadir hastalıklarda ebeveynlerin gereksinimlerini belirlemek için ebeveynlerle odak grup görüşmeleri, literatür taraması ve anket çalışmaları gibi çalışmalar yapılmıştır (151-153). Ancak bir tutum veya davranışın en net ifadesi olan nicel verilerle ölçülebilmesi için Pelentsov ve arkadaşları “nadir hastalıklarda ebeveynlerin gereksinimleri” ölçeğini geliştirmişlerdir. “Hastalığı anlamak”, “sağlık çalışanları ile çalışmak”, “emosyonel sorunlar” ve “finansal gereksinimler” olmak üzere 4 alt boyuttan oluşan ölçeğin geçerliliği ve güvenilirliği sağlanmıştır. Hızlı ve kolay uygulanabilen bu ölçek ile gereksinimler sayısal olarak ölçülebilmektedir (154).

2.12. ÖLÇEK GELİŞTİRME

Ölçek, doğrudan ölçülmesi mümkün olmayan tutum ve davranış gibi soyut kavramları sayısal değerlerle ifade etme biçimidir. Bir ölçeğin standart bir ölçme aracı olabilmesi için geçerlilik ve güvenilirlik gibi koşulları sağlaması gerekir (155), bu nedenle bazı basamaklardan geçmelidir (156). Literatürde ölçek geliştirmenin basamaklarında farklı adımlar sunulmuştur (156-158). Ancak en temel haliyle ölçek geliştirme basamakları şu şekildedir:

1. Madde (öge) havuzu oluşturma
2. Teorik analiz
3. Psikometrik analiz

2.12.1. Madde Havuzu Oluşturma

Madde (öge) havuzu oluşturmada önce, ölçülmek istenen yapının açık bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Madde havuzu oluşturmak için alanyazı taraması, uzman görüşleri, odak grup çalışmaları, röportaj veya nitel görüşme teknikleri kullanılabilir. Bu teknikler tüme varımsal ve tümenden gelimsel yöntemler olarak ikiye ayrılır. Alanyazı taraması tümenden gelimsel (dedüktif), hedef gruba açık uçlu sorular sorulması tüme varımsal (indüktif) tekniklerin birer örneğidir (157). Madde havuzundaki madde sayısının olabildiğince çok hazırlanmasına çalışılmalıdır. Madde havuzundaki ölçek maddeleri hazırlanırken maddeler ölçülmek istenen kavramla ilgili olmalıdır, maddeler açık ve net ifade edilmelidir, dili anlaşılır olmalıdır, uygulanacak hedef kitlenin özellikleri dikkate alınmalıdır (158).

Nitel analizler karmaşık algıları ve olayları deneyimlerden yararlanarak açıklamak ve bunların nelerden etkilendiğini keşfetmek, olayların oluşum süreçlerini incelemek için kullanılır. Nitel analizler, ölçek geliştirme çalışmalarında madde havuzu oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.

Nitel çalışmalarda örneklemin özelliği genellenebilir olmasından ziyade, derinlemesine bilgi kaynağı olabilecek örneklemeler olasılıksız olarak seçilmektedir. Kişisel bağlantılar kurularak seçilen katılımcılar “kolay örnekleme”, katılımcıların önerdiği farklı bir katılımcının seçilmesi “kartopu örnekleme”, benzer özellikteki katılımcıların seçildiği “benzeşik örnekleme”, farklı alt gruplardan katılımcıların seçildiği “tabakalı örnekleme” gibi nitel çalışmalarda kullanılabilecek pek çok olasılıksız örnekleme metodu bulunmaktadır (159).

Nitel veri analizlerinde veri toplama yöntemi olarak yüzyüze görüşmeler, odak grup görüşmeleri veya yazılı kaynaklar kullanılabilir. Katılımcıların bir konudaki görüşlerinin detaylıca anlaşılabilmesi için kullanılan “derinlemesine görüşme” tekniği yüzyüze görüşmelerde sıklıkla kullanılır. Görüşmeler yapılandırılmış, yarı yapılandırılmış veya yapılandırılmamış olabilir. Yapılandırılmış görüşmelerde araştırmacı daha önceden hazırladığı açık uçlu sorulara bağlı kalırken yarı yapılandırılmış görüşmelerde görüşme formundaki soruların yanı sıra konunun detaylıca anlaşılabilmesi için ilave soruların da sorulduğu tekniktir. Yapılandırılmamış yüzyüze derinlemesine görüşmede ise önceden hazırlanmış sorular yoktur.

Nitel verilerin analizinde, veriler defalarca okunarak her kelime öbekleri kodlanır. Benzer kodlar, aynı kategori ve tema altında toplanarak anlamlandırılmaya çalışılır. Temaların oluşturulması aşamasını konuya hakim olan araştırmacının yapması önemlidir. Veriler tüme varımsal veya tümenden gelişimsel yöntemlerle analiz edilerek yorumlanabilir. Kodlar, birer yargı cümlesine çevrilerek madde havuzu oluşturulur. Bu aşamada aynı tema altındaki kodlar gruplanarak madde grupları oluşturulabilir.

2.12.2. Teorik Analiz

Oluşturulan madde havuzundan, uzman görüşleri veya hedef topluluk görüşleri uyarınca değerlendirilir, bu aşamaya teorik analiz aşaması denir. Bu aşamada uzmanlar ölçek maddelerinin ölçülmek istenen kavramı ölçüp ölçmediğini değerlendirir, ayrıca dil bilgisi uygunluğu ve maddelerin anlaşılabilirliği bu aşamada değerlendirilir. Uygun olmayan maddeler çıkarılır veya revize edilir (157).

Bu aşamada kullanılması önerilen çeşitli geçerlilik ve güvenilirlik testleri mevcuttur. Geçerlilik, bir testin ölçmeyi hedeflediği kavramı ölçebilme yeteneğidir. Üç tip geçerlilikten söz edilebilir, bunlar kapsam ($\pm$ dil geçerliliği) geçerliliği, ölçüt geçerliliği ve yapı geçerliliğidir. Kapsam ve dil geçerliliği teorik analiz aşamasında önerilirken, ölçüt ve yapı geçerlilik analizleri psikometrik analiz aşamasında uygulanmaktadır.

Kapsam geçerliliği, testi oluşturan maddelerin ölçülen davranışlar evrenini temsil etme düzeyi hakkında bir karara varmadır. Soruların, ölçülecek davranışları iyi örneklemesi beklenir. Uzman görüşü ile değerlendirilebilir. Ölçülmek istenen kavrama hakim uzmanlar tarafından anket maddeleri değerlendirilir ve puanlanır. En az 3, en fazla 20 uzman görüşü alınması önerilir. Her bir madde için Lawshe'nin içerik (kapsam) geçerlilik oranı (İGO) ve anketin bütünü için içerik geçerlilik indeksi (İGİ) hesaplanır. Lawshe'nin içerik geçerlilik oranı (İGO) = [uygun diyen hakem sayısı ÷ değerlendirme yapan toplam hakem sayısının yarısı]-1 olarak hesaplanır (160). Lawshe'nin içerik geçerlilik oranının (İGO) her bir madde için pozitif bir değer olması beklenir. Sıfır veya negatif İGO'ya sahip maddelerin ankettan çıkarılması önerilmektedir (155). Her bir maddenin İGO ortalaması alınarak İGİ hesaplanır. Değerlendirme yapan uzman sayısına göre 1997'de Veneziano ve Hooper tarafından belirlenmiş olan (7 uzman için 0,99, 8 uzman için 0,78, 9 uzman için 0,75 vb.) minimum İGİ değerinden daha düşük İGİ kabul görmemektedir (160, 161).

Dil geçerliliği amacıyla dil bilimi konusunda uzman kişilerin görüşleri alınabilir. Dil geçerlilik oranı hesaplanarak, dil geçerliliği düşük maddelerin revize edilmesi veya çıkarılması kabul görmektedir.

Bir ölçme aracını oluşturan ölçüm maddelerine farklı kişiler tarafından farklı zamanlarda benzer sonuçların verilmesi, o ölçüm aracının güvenilir olduğunu göstermektedir. Güvenilirliğin üç temel ölçütü vardır; kararlılık (süreklilik), temsil edicilik ve iç tutarlılık. Güvenilirliğin temel ölçütlerini test eden çeşitli yöntemler vardır (155). “Test-tekrar-test” yöntemi ile aynı gruba belli bir süre arayla aynı test uygulanarak süreklilik ölçülür. “Eş değer-paralel form” yönteminde test bir grup katılımcıya uygulanır bir süre sonra eşdeğeri olan bir başka test uygulanır ve kararlılık ölçülür. “Ölçümcü güvenilirliği” yönteminde gözlemsel çalışmalarda farklı gözlemcilerin sonuçları kıyaslanır. “Bölünmüş test çözümlemeleri” tekniğinde rastgele iki gruba ayrılan katılımcıların cevapları kıyaslanarak temsil edicilik değerlendirilebilir. Bir başka güvenilirlik ölçüm yöntemi olan “iç tutarlılık” değerlendirilmesi, tek seferde uygulanmış testler için sıklıkla kullanılır, psikometrik analiz aşamasında kullanılan bir yöntemdir (157).

Madde havuzundan, ankette uygulanmasına karar verilen maddeler artık belirlenmiştir. Ölçülmek istenen tutum veya davranışın nicel bir değere dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla likert ölçekleri sıklıkla kullanılır. En yaygın kullanılan 5’li likert (0: asla katılmıyorum, 1: katılmıyorum, 3: kararsızım, 4: katılıyorum, 5: kesinlikle katılıyorum) ölçeğidir, ancak 4’lü, 7’li ve 9’lu da kullanılabilir. Madde havuzundan seçilen maddeler ölçeklerle puanlanmak üzere bir anket oluşturulur.

Son olarak anketin uygulanma yöntemine karar verilir. Anketler anketörler tarafından soruların sorulduğu teknik ile yüzyüze veya telefonda yapılabileceği gibi, araştırmacının gözetiminde veya katılımcının bağımsız olarak yanıtladığı tekniklerle de yapılabilir. Bu aşamada kimlik bilgisi almamak ve anketi gözetim altında uygulamamak katılımcıların çekincelerini giderebilir. Anketler çevrimiçi ortamlarda veya basılı olarak uygulanabilir. Çevrimiçi anket uygulamasının avantajları; verilerin kolay toplanabilmesi, gerçek zamanlı analiz imkanı tanınması, ekonomik olmasıyken dezavantajı ise daha az katılım oranlarına sahip olmasıdır.

Ölçek geliştirme çalışmalarında uygulanacak anketin hedef örneklem büyüklüğü konusu tartışmalı olsa da, literatürde kabul edilen minimum örneklem sayısı 300’dür. Ayrıca örneklem sayısı için; 50 çok zayıf, 100 zayıf, 200 orta, 300 iyi, 500 çok iyi ve 1000 mükemmel örneklem olarak kabul eden yazarlar da vardır. Ölçekteki her bir madde için 10 katılımcının dahil edilmesi de yine öneriler arasındadır (156).

2.12.3. Psikometrik Analiz

Taslak ölçüm aracının (anketin) hedef kitleye uygulanmasının ardından, geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin yapıldığı son aşama ise psikometrik analiz aşamasıdır. Bu aşamanın sonunda ölçeğe son hali verilmiş olunur (157).

2.12.3.1. Geçerlilik Analizi

Bir ölçme aracının, ölçülmek istenen konuyu doğru ve başka bir özellik ile karıştırmadan ölçebilme yeteneğine, ölçeğin geçerlilik gücü denir. Geçerliliğin sınanmasında; kapsam geçerliliği, yapı geçerliliği ve ölçüt geçerliliği olmak üzere 3 farklı yöntem kullanılabilir.

- Kapsam geçerliliği, ölçme aracının bir bütün olarak ve her bir maddesinin ölçülmek istenen konuya ne kadar hizmet ettiğinin uzman görüşleri ile değerlendirildiği yöntemdir. Genelde anketi uygulamadan önce teorik analiz aşamasında değerlendirilir.
- Ölçüt geçerliliği, geliştirilmek istenen ölçeğe benzer geçerliliği daha önce kanıtlanmış bir test ile sınanmak istenen ölçme aracının eş zamanlı uygulanarak aralarındaki korelasyona bakılması ile yapılan analizdir.
- Yapı geçerliliği, bir ölçme aracındaki maddelerin birbirleriyle olan ilişkilerini ifade eder. Daha önce benzer bir ölçme aracı bulunmayan durumlarda, yeni bir ölçek geliştirilmesi için kullanılması önerilen yöntemdir. Yapı geçerliliği istatistiksel olarak açımlayıcı faktör analizi (AFA) ve doğrulayıcı faktör analizi (DFA) ile sınanır.

Faktör analizlerinin amacı, bir bütünü oluşturan maddelerin birbiri ile olan ilişkilerini açıklayarak birbirinden bağımsız faktörler (boyutlar) altında toplamaktır. Bu amaçla önce “açımlayıcı faktör analizi” ile boyutlar belirlenir, daha sonra “doğrulayıcı faktör analizi” ile doğrulanır.

Faktör analizlerinin ilk aşaması veri setinin faktör analizine uygunluğunun değerlendirilmesidir. Veri seti normal dağılıyor olmalıdır ve örneklem sayısı yeterli olmalıdır. Örneklem büyüklüğünün yeterliliği için en yaygın kullanılan testler; Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) örneklem yeterliliği testi ve Bartlett küresellik testidir. KMO örneklem yeterliliği testi sonucu 0 ile 1 arasında bir değerdir ve 1'e ne kadar yakınsa örneklemin yeterliliği o kadar iyi kabul edilir, KMO değerinin 0,50'den büyük olması genelde kabul edilir. Bartlett küresellik testinin p değerinin $<0,050$ olması beklenir.

Teorik analiz aşamasında birbiri ile ilişkili olan benzer maddelerin ankete eklenmesi anketin iç tutarlılığının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu şekilde planlanmış maddeler varsa aynı tutum veya davranışı ölçen iki maddenin birden ölçekte yer almasının önüne geçmek amacıyla sınıf içi korelasyon analizi yapılır. Sınıf içi korelasyonu sağlanan sınıftan yalnızca bir maddenin faktör analizlerine dahil edilmek üzere bırakılması yeterlidir.

Açımlayıcı faktör analizinde, istatistiksel olarak faktör çıkarımı ve döndürme analizi yapılır. Birbiri ile ilişkili maddeler bir araya gelerek AFA'nın sonucunda ölçülmek istenen tutum veya davranışın farklı boyutları belirlenir. Oluşan yapıdaki boyutların bazı özellikleri taşınması beklenir. Örneğin az maddeli (<3 madde) boyutların olmaması, bir maddenin birden fazla boyut altında (binişik madde) olmaması, boyutların özdeğerlerinin 1'den büyük olması istenir. Bu şartların sağlanması için faktör analizi her bir madde çıkarımı sonrası yeniden tekrarlanır (162, 163).

Doğrulayıcı faktör analizi, AFA ile oluşan yapının örneklem üzerinde doğrulanması amacıyla yapıldı. Yeni oluşturulan ölçeklerde kullanılabileceği gibi daha önce geçerliliği kanıtlanmış bir ölçeğin farklı bir örneklem üzerinde geçerliliğinin doğrulanmasında da kullanılabilir. Yapının DFA analizi ile uyum indeks değerlerine bakılır. Model uyumlu ise yapısal hipotezler kabul edilebilir. En sık kullanılan uyumluluk modellerinden bazıları;

- χ^2/sd : Ki karenin standart sapmaya oranı
- RMSEA (Root mean square error of approximation): Yaklaşık hataların ortalama karekökü
- SRMR (Standardized root mean square residual): Standartlaştırılmış kök artık kareler ortalaması
- IFI (Incremental fit index): Fazlalık uyum indeksi

- NNFI/TLI (Non-normed fit index/Tucker Lewis index): Normlaştırılmamış uyum indeksi
- CFI (Comparative fit index): Karşılaştırılmalı uyum indeksi
- GFI (Goodness of fit index): İyilik uyum indeksi
- AGFI (Adjusted goodness of fit index): Düzenlenmemiş uyum indeksi

2.12.3.2. Güvenilirlik Analizi

Güvenilirlik, bir ölçeğin duyarlı, bağımsız ölçümlerde tutarlı ve kararlı sonuçlar verebilme özelliğidir, ölçeğin rastlantısal yanılğılardan arındığını gösterir. Yeni oluşturulan bir ölçeğin geçerlilik analizleri sonrasında güvenilirliğinin sınanması gereklidir. Güvenilirlik analizi amacıyla “iç tutarlılık” değerlendirmesi yapılır. Teorik analiz aşamasında kullanılan güvenilirlik testlerinden teorik analiz başlığı altında bahsedilmiştir. İç tutarlılık değerlendirmesi, testin bir kez ve bir grupta uygulanması durumunda da değerlendirilebildiğinden ölçek geliştirme çalışmalarının psikometrik analiz aşamasında kullanılır.

İç tutarlılık analizi için bir ölçeğin ikiye bölünmesi veya madde kovaryansına dayanan güvenilirlik analizleri yapılabilir. Ölçek ikiye bölme yönteminde; ölçek tek bir boyuttan oluşuyorsa ölçeğin maddeleri tek ve çift maddeler olarak iki gruba ayrılır ve iki grup için korelasyon katsayıları belirlenir (Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı), daha sonra ölçeğin bütünü için korelasyon analizi yapılır. Bu değerlendirmenin sonunda “eşdeğer iki yarı güvenilirliği”nden bahsedilir. Diğer bir yöntem olan madde kovaryansına dayanan güvenilirlik analizleri daha sık kullanılmaktadır. Ölçeği oluşturan maddelerin homojen olduğu varsayımına dayanır, ölçek birden fazla boyuttan oluşuyorsa her bir boyut için değerlendirilmesi uygun olur. Cronbach’s alfa korelasyon veya Kuder Richardson 20 (KR-20) yöntemleri kullanılabilir, iki yöntem birbirinden türetilmiştir. Cronbach alfa katsayısı her bir madde varyansının genel varyansa oranlanması ile bulunur, maddelerin homojen bir yapıyı oluşturabildiklerini göstermek için gereklidir.

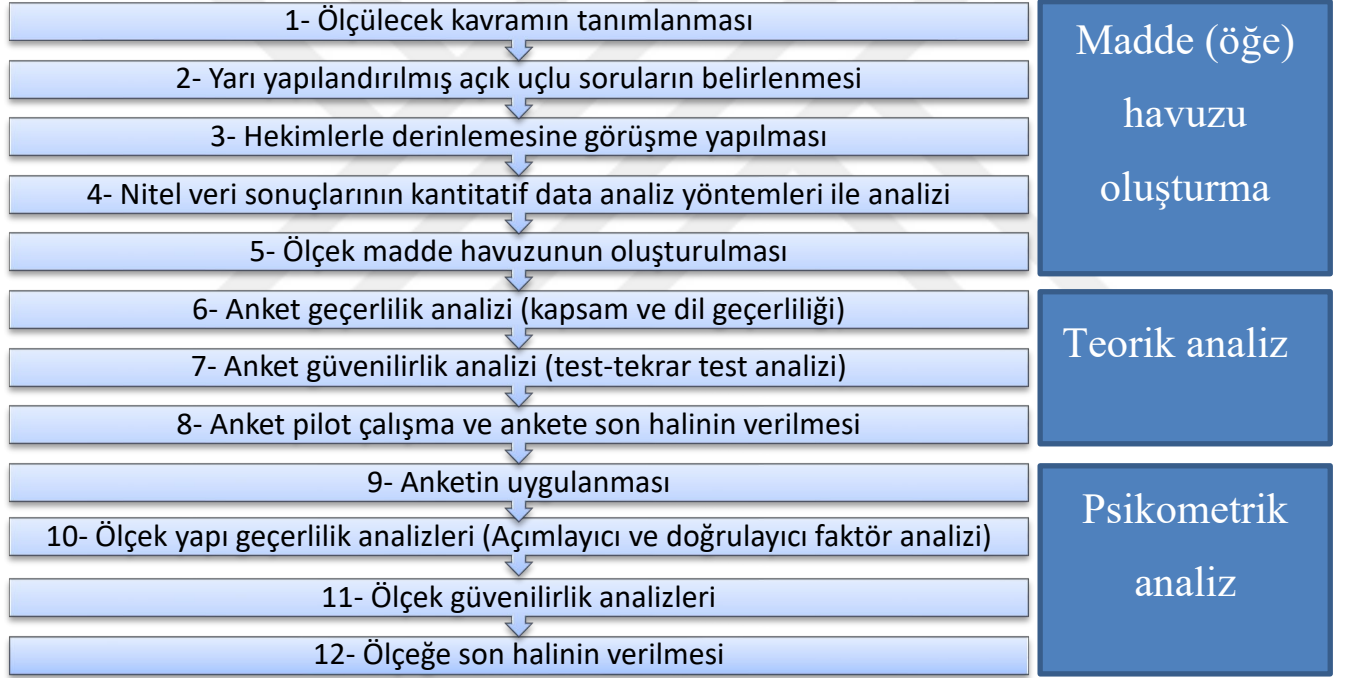
Tukey toplanabilirlik testi, geliştirilen ölçekten toplam bir puan elde edilip edilemeyeceğini göstermektedir. Ölçeği oluşturan boyutların bir bütünü oluşturabilme yeteneğini gösteren bir varyans analizidir. Bu test sonucunda “toplanamazlık olasılığı (nonadditivity)”nın anlamsız çıkması ($p>0,05$) ölçeğin toplanabilir, anlamlı çıkması ($p<0,05$) ölçeğin faktörlerinin toplanamaz özellikte olduğunu göstermektedir. Faktörlerin toplanamaz çıkması durumunda ölçek puanından bahsedilemez, ölçeğin her bir boyutu için ayrı puandan bahsedilir. Bir ölçeğin toplanabilirliği, ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliğinden bağımsız bir özelliğidir.



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Mukopolisakkaridoz hastalığının erken tanınması, prognozu belirleyen en önemli etkenlerden bir tanesidir. Mukopolisakkaridoz hastalığında, hastaların sağlık kuruluşlarına ilk başvuruları ile tanı almaları arasında geçen sürenin uzun olduğu bilinmektedir. Hekimlerin bu konudaki farkındalıklarının arttırılması, hastalığın tanınmasında önemlidir. Bu çalışmada hekimlerin mevcut MPS farkındalıklarını saptayabilmek amacıyla bir ölçek geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada ölçek geliştirme yöntemi planlanırken farklı yazarların tanımladıkları ölçek geliştirme basamakları incelenerek çalışmaya özgü bir süreç oluşturulması planlandı. Bu çalışmada gerçekleşmesi planlanan ölçek geliştirme süreci Şekil 11’de özetlenmiştir.



Şekil 11: Araştırma akış şeması

3.1. NİTEL ÇALIŞMA İLE MADDE (ÖĞE) HAVUZU OLUŞTURMA

Bu çalışmada ölçeğin madde havuzunun belirlenmesi için ana kaynak olarak, “hedef topluluk görüşleri”nin alındığı “nitel veri analizi” yöntemi kullanılması planlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi’nde görev yapmakta olan Aile Hekimliği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşlarında görev yapmakta olan hekimlerden “kolay örnekleme” ve “kartopu örnekleme” metodları ile katılımcıların belirlenmesine karar verildi. Araştırılan temalar doyuma ulaşınca diğer bir deyişle benzer ve tekrar eden cevaplar elde edilmeye başlanıncaya dek, yeni katılımcılara ulaşılarak görüşmelere devam edilmesi planlandı.

Araştırılan konunun etraflıca tartışılabilmesi için literatür verileri taranarak 18 açık uçlu sorunun yer aldığı yarı yapılandırılmış görüşme formu hazırlandı (Ek-2). Katılımcılarla, yarı yapılandırılmış görüşme sorularıyla, yüz yüze, derinlemesine görüşme tekniği kullanılarak görüşülmesi planlandı. Görüşmeler sırasında gönüllü onamı (Ek-3: Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu) alınarak ses kaydı alınması, daha sonra ses kayıtlarının araştırmacı tarafından dinlenerek birebir olarak yazıya deşifre edilmesi planlandı.

Elde edilecek olan ses kayıt deşifrelerinin araştırmacılar tarafından defalarca okunarak, kelime öbeklerinin MAXQDA 2022® programında kodlanması, tüme varımsal analiz yöntemi kodların anlamlandırılarak temalar oluşturulması planlandı. Her tema altında anket sorularını oluşturacak maddeler belirlenerek madde havuzu oluşturulması planlandı.

3.2. TEORİK ANALİZ

Nitel çalışma ile elde edilen madde havuzuna ek olarak demografik bilgiler, MPS ile ilgili tecrübeler ve bilgi sorularının da eklenmesi ile bir anket oluşturuldu. Demografik ve MPS ile ilgili tecrübe olarak; yaş, cinsiyet, görev, branş (varsa yandal), hekim olarak çalışma süresi, daha önce “nadir hastalık”, “lizozomal depo hastalığı” tanılı hasta görme tecrübesi, “mukopolisakkaridoz” tanılı hasta tecrübesi, çalışılan merkezde “mukopolisakkaridoz” takibi yapılma durumu, ailede nadir hastalık tanılı birey varlığı ve tanısı sorgulanması planlandı. Bilgi soruları oluşturulurken alanyazı taraması ve nitel verilerden elde edilen sonuçlardan faydalanıldı. Oluşturulan taslak anketin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri Microsoft Excel 2016 programında formüller oluşturularak hesaplanması planlandı.

Kapsam geçerlilik analizi amacıyla Çocuk Metabolizma uzmanlarının görüşleri alınarak kapsam (içerik) geçerlilik analizi yapılması planlandı. Lawshe'nin içerik geçerlilik oranının (İGO) = [uygun diyen hakem sayısı ÷ değerlendirme yapan toplam hakem sayısının yarısı]-1 olarak hesaplanması planlandı. Sıfır ve negatif İGO'ya sahip soruların anketten çıkarılması veya revizyon önerildiyse soruların yeniden düzenlenmesine karar verildi.

Anket güvenilirlik analizi amacıyla "test-tekrar test" analizi uygulanmasına karar verildi. Bu amaçla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan doktorlarına 10 gün arayla anket uygulanması, iki anket sonuçları arasındaki korelasyon değeri hesaplanması planlandı. Her bir anket bölümü için korelasyon katsayısı 0,7 ve üzerinde korele kabul edilmesi planlandı.

Pilot uygulama amacıyla anket 5 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan doktorlarına pilot olarak uygulanması planlandı. Anketin anlaşılabilirlik, süre, biçim gibi özelliklerinin değerlendirilerek son revizyonların yapılacağı aşama olarak öngörüldü.

3.3. ANKETİN UYGULANMASI VE PSİKOMETRİK ANALİZ

Anketin uygulanacağı örneklem büyüklüğü belirlenirken, anketin farkındalık ölçeği soru sayısının 10 katı kadar katılımcıya ulaşmak hedeflendi. Mukopolisakkaridoz hastalarının en sık ilk başvuru yaptıkları iki branş olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Aile Hekimliği branşlarında görev yapmakta olan her kıdemden hekimin çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışma yapıldığı esnada bu iki branşta intörn hekim olarak çalışmakta olan tıp fakültesi öğrencilerinin de çalışmaya dahil edilmesine karar verildi. Çalışmaya katılmak için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalları'nda hekim olarak çalışıyor olmak ve anketi doldurmayı kabul etmek şartları arandı.

Ulaşılması hedeflenen katılımcılara "Google Dökümanlar" üzerinden çevrimiçi olarak oluşturulan anketin linkinin paylaşılması ve katılımcıların onamının çevrimiçi olarak alınması planlandı (Ek-4).

(https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScI31ci2oZYDdED1zvSaPAE9ce0QZ3q1tKOukKOshU6cp5a4Q/viewform?usp=sf_link)

Mukopolisakkaridozlarla ilgili güncel alanyazı bilgileri ve metabolizma uzman hekimlerinin görüşleri alınarak “Mukopolisakkaridoz bilgilendirme ve farkındalık oluşturma eğitimi” hazırlandı. Eğitim yaklaşık 45 dakika sürecek şekilde planlandı. Mukopolisakkaridoz vaka sunumu, MPS ile ilgili bilgilendirme ve MPS farkındalığı olmak üzere üç ana konunun konuşulduğu eğitim materyali Ek-5’te yer almaktadır. Eğitim materyalinde güncel literatür bilgileri referans gösterilerek paylaşılmış ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma kliniğinde izlemde olan hastaların görselleri hasta ve hasta yakını onamı alınarak paylaşılmıştır. Eğitim toplantısının ulaşılabilen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalları’nda görev yapan hekimler ile birlikte gerçekleştirildikten sonra aynı anketin yeniden uygulanması planlandı.

Verilerin IBM SPSS V23 ve IBM AMOS V24 ile analiz edilmesi planlandı. Normal dağılımın uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmesi planlandı. İleri analizlerin detaylarına geçerlilik ve güvenilirlik analizleri başlıklarında değinilmiştir.

3.3.1. Geçerlilik Analizi

Daha önce kapsam geçerliliği teorik analiz aşamasında sorgulanmış olan ölçeğin, anket uygulandıktan sonra yapı geçerlilik analizlerinin yapılması planlandı. Alanyazında benzer bir ölçek bulunmadığından geliştirilmekte olan bu ölçekte ölçüt geçerliliği (referansa göre geçerlilik) analizi yapılmamasına karar verildi. Yapı geçerliliği amacıyla faktör analizleri (AFA ve DFA) yapılması planlandı.

Açımlayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri öncesinde örneklem büyüklüğünün yeterliliği Kaiser-Mayer-Olkin örneklem yeterliliği testi ve Bartlett küresellik testi ile sınıandı. KMO örneklem yeterlilik testi sonucunda KMO değerinin 0,50’den büyük ve Bartlett küresellik testinin p değerinin $<0,050$ olması hedeflendi.

Teorik analiz aşamasında belirlenmiş olan benzer maddeler varsa, bu maddelerin sınıf içi korelasyon testleri ile kontrol edilmesi planlandı. Sınıf içi korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı ($<0,050$) ve ICC katsayısının 0,50’den büyük olması şartlarının kontrol edilmesi planlandı. Şartların sağlandığı durumlarda her sınıftan tek madde, şartların sağlanamadığı durumlarda o sınıftaki tüm maddelerin ileri analizlere dahil edilmesi planlandı.

Açımlayıcı faktör analizinde, faktör çıkarımı için temel bileşenler analizi metodu ve döndürme işlemi için de varimax yöntemi kullanılması planlandı. Oluşan yapıda her bir boyutun özdeğerinin 1'den büyük olması, boyutlar arasında binişik madde olmaması ve az maddeli (<3 madde) olması şartları sağlanması hedeflendi. Bu şartlar sağlanana dek faktör analizi her bir madde çıkarımı sonrası tekrarlanması planlandı. Oluşan yapıda her bir maddenin çıkarım değerinin 0,3 ve üzerinde olması (162) ve anti-image korelasyon matrisinde köşegen değerlerinin 0,5'in üzerinde olması (164) durumunda geçerli kabul edilmesi planlandı. Ölçeği oluşturan her bir maddenin faktör yükleri 0,40 ve daha yüksek olan değişkenlerin ölçeğe alınması, diğerlerinin atılması planlandı (162). Tek faktörlü yapı için %30'un üzerinde, çok faktörlü yapı için %40'ın üzerinde varyans oranı geçerli kabul edilmesi planlandı.

Doğrulamalı faktör analizi ile yapının uyum indekslerine bakılması planlandı. Ölçeğe ait yapının doğrulanmasında birinci düzey doğrulamalı faktör analizi kullanılması ve normal dağılıma uygunluğun çoklu normallik varsayımı ile incelenmesi planlandı. Normal dağılım sağlanamaz ise hesaplama yöntemi olarak Bootstrap ML (Maximum likelihood) yönteminde 5000 yeniden örneklem kullanılmasına karar verildi.

Bu çalışmada değerlendirilmesi planlanan uyum indeksleri şunlardır;

- χ^2/sd : ki karenin standart sapmaya oranı,
- RMSEA (Root mean square error of approximation): yaklaşık hataların ortalama karekökü,
- SRMR (Standardized Root Mean Square Residual): standartlaştırılmış kök artık kareler ortalaması,
- IFI (Incremental Fit Index): fazlalık uyum indeksi,
- NNFI/TLI (Non-Normed Fit Index/Tucker Lewis Index): normlaştırılmamış uyum indeksi,
- CFI (Comparative Fit Index): karşılaştırılmalı uyum indeksi ve
- GFI (Goodness of Fit Index): iyilik uyum indeksi.

Model uyum kriterlerinin Tablo 4’te belirtildiği gibi değerlendirilmesi planlandı.

Tablo 4: Model uyum kriterleri

Uyum Kriterleri	Mükemmel Uyum	Kabul Edilebilir Uyum
χ^2/df (CMIN/DF)	≤ 2	≤ 3
RMSEA	$0 < RMSEA < 0,05$	$0,05 < RMSEA < 0,10$
SRMR	$0 \leq SRMR \leq 0,05$	$0,05 < SRMR \leq 0,10$
GFI	$0,95 \leq GFI \leq 1$	$0,90 \leq GFI \leq 0,95$
CFI	$0,97 \leq CFI \leq 1$	$0,90 \leq CFI \leq 0,97$
IFI	$0,95 \leq IFI \leq 1$	$0,90 \leq IFI \leq 0,95$
TLI (NNFI)	$0,97 \leq TLI \leq 1$	$0,90 \leq TLI \leq 0,97$

3.3.2. Güvenilirlik Analizi

Ölçeğin güvenilirlik analizi amacıyla “iç tutarlılık” değerlendirilmesi planlandı. İç tutarlılığın; madde kovaryansına dayanan Cronbach’s alfa katsayısı ile değerlendirilmesine karar verildi. Her bir faktör için Cronbach’s alfa, her madde için madde silindiğinde Cronbach’s alfa ve madde-toplam korelasyon katsayıları hesaplanması planlandı. Cronbach’s alfa katsayısının Tablo 5’te belirtildiği gibi yorumlanmasına karar verildi.

Tablo 5: Cronbach's alfa yorumu

Cronbach's alfa	Yorum
$0,00 \leq \alpha < 0,40$	Güvenilir değil
$0,40 \leq \alpha < 0,60$	Düşük güvenilirlikte
$0,60 \leq \alpha < 0,80$	Oldukça güvenilir
$0,80 \leq \alpha < 1,00$	Yüksek güvenilirlikte

Ölçeğin toplanabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla “Tukey toplanabilirlik testi” uygulanmasına karar verildi. Tukey toplanamazlık olasılığı (nonadditivity) 0,050’den düşük olması anlamlı (toplanamaz) kabul edildi.

3.4. ÖLÇEK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ölçeği oluşturan boyutların mantıksal olarak isimlendirilmesi planlandı. Ölçek alt boyutlarından ve anketin bilgi sorularından alınan puanların birbiriyle ve demografik bilgilerle kıyaslanması planlandı.

Verilerin IBM SPSS V23 ile analiz edilmesi planlandı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum ve maksimum ile sunulması planlandı. Normal dağılımın uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmesi planlandı. Normal dağılmayan nicel veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanılmasına ve Tablo 6'da belirtildiği gibi yorumlanmasına karar verildi.

Tablo 6: Spearman's rho korelasyon katsayısı (r) yorumu

r (korelasyon katsayısı)			İlişki Düzeyi
(-0,25) - 0,00	ve	0,00 - 0,25	Çok zayıf
(-0,49) - (-0,26)	ve	0,26 - 0,49	Zayıf
(-0,69) - (-0,50)	ve	0,50 - 0,69	Orta
(-0,89) - (-0,70)	ve	0,70 - 0,89	Yüksek
(-1,00) - (-0,90)	ve	0,90 - 1,00	Çok yüksek

İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılması planlandı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve çoklu karşılaştırmaların Dunn testi ile incelenmesi planlandı. Eğitim öncesi ve sonrası normal dağılan puanların karşılaştırılmasında eşli iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılması planlandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.05.2023 tarihli 10 sayılı toplantısında onaylandı (Dosya no: 1667630) (Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. NİTEL VERİ SONUÇLARI

Toplamda 8 hekim ile 7 seansta görüşme yapıldı. Bu hekimlerden dördü pediatri asistanı, üçü intörn doktor ve biri aile hekimliği asistanıydı. Görüşmeler yarı yapılandırılmış açık uçlu sorular sorularak, derinlemesine görüşme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Yüzyüze yapılan görüşmeler katılımcıların onamı alınarak ses kaydına alınmıştır. Tüm görüşmelerden toplamda 166 dakika kayıt alınmıştır. Görüşme kayıtları deşifre edilerek, toplamda 14.654 kelimelik metin elde edilmiştir.

Metinler pek çok kez okunarak MAXQDA 2022® programında kodlanmış, tüme varımsal analiz yöntemi kullanılarak benzer kodlar aynı tema altında toplanarak temalar oluşturulmuştur. Benzer temalar bir araya getirilerek ana temalar oluşturulmuştur.

6 ana tema altında toplam 23 tema oluşturulmuştur. Temaların şeması Tablo 7’de gösterildiği şekildedir.

Tablo 7: Temalar şeması

MPS'nin hekimler açısından zorlukları	Hekimlerin MPS farkındalığını arttırmak
Yanlış tanı koyma veya tanıyı atlama endişesi	Geliştirilmesi gereken yönler
Hastalığın nadir olması nedeniyle görülmemesi	Farkındalık oluşturmak için yöntemler
Hekimlerin MPS hakkında bilgilerinin yetersiz olması	MPS hastalığı hakkında farkındalık oluştururken hedeflenecek hekimler
Sevk zincirindeki sorunlar	MPS hastalığı hakkında bilinenler
Kırsalda çalışıyor olmak	Patogenez
Komplikasyonların yönetimi	Tetkik
MPS'nin hastalar açısından zorlukları	Klinik Bulguları
Okul başarısında düşme	Tedavi
Psikolojik sorunlar	Bilgi Kaynakları
Sık hastane başvurusu	Çevrimiçi kaynaklar
MPS'nin hekim ve hastalar açısından ortak zorlukları	Geleneksel eğitim ve basılı kaynaklar
Hekim Hasta ilişkisindeki zorluklar	Hasta deneyimleri
Tanısal testlerde gecikme	
Tedavi sürecindeki zorlukları	
Metabolizma kliniği sayısının az olması	

4.1.1. MPS'nin hekimler açısından zorlukları

Yanlış tanı koyma veya tanıyı atlama endişesi

Hekimler, mukopolisakkaridoz hastalarını tanıma konusunda kendilerini ve diğer meslektaşlarını yetersiz bulduklarını ifade ettiler. MPS hastalarının tanı öncesi çok fazla hekime başvurusu olmasının nedeninin, hekimlerin MPS hastalarını tanıyamaması olduğunu belirttiler. Başta daha hafif bulgularla giden atipik MPS'ler olmak üzere, MPS hastalarını tanıyamama endişesi mevcuttu.

“Çok tipik yüz görünümüleri olanları gerçekten tanıyorum. Ama atipik olup atladığım MPS’ler olabilir mi bilmiyorum. Belki arada polikliniğe geldiler gittiler, fark etmedim bile. Annesine benziyordur, babasına benziyordur, çirkindir dedim geçtim.”

Hekim 3, pediatrist, kadın

Diğer yandan benzer bulgularla giden başka hastalıklarla karıştırılması durumunda tamamen başka kliniklere yanlışlıkla sevk etmekten de endişe duydukları anlaşıldı.

“Mesela bir hasta geldi kaba yüzü, mental geriliği var. Ben tabii böyle bir hastada depo hastalıklarını ayırıcı tanıma eklerim ama ben burada hipotiroidi de düşünüp çocuk endokrinolojiye de yönlendirebilirim. Depo hastalıkları genel olarak doktorların çok eksik olduğu bir konu olduğu için aklımıza gelmiyor. En azından bu hastalıkları tanımanın çok önemli olduğunu düşünüyorum.”

Hekim 5, intörn, erkek

Hekimler MPS’den şüphelenseler dahi ileri tetkik istemekten çekindiklerini, kendilerinin aklına gelmeyen olası diğer nadir hastalıklar açısından metabolizma uzman görüşü almadan hareket etmeyeceklerini söylemekteydiler.

Hastalığın nadir olması nedeniyle görülmemesi

Görüşme yapılan hekimler metabolizma kliniği olan, MPS takip ve tedavisi yapılan bir merkezde çalıştıklarından bu konudaki bilgi ve duyarlılıklarının, daha küçük merkezlerde çalışan hekimlere kıyasla daha fazla olacağını söylemekteydiler. Ayrıca bu hekimler ileride MPS hastası bakılmayan hastanelerde çalıştıkları takdirde kolayca bu hastalık açısından körelebileceklerini, hastalığı tanıyamayabileceklerini belirtmişlerdir.

MPS hastalığı nadir olması nedeniyle klinik pratikte az görülmekte veya hiç görülmemektedir. Bu nedenle MPS’nin ayırıcı tanıda akla gelmesinin güç olduğunu belirttiler. Ayrıca hekimler daha sık karşılaştıkları durumlarla ilgili bilgilerini arttırmaya meyilli olduklarından MPS ile ilgili okuma yapmaları gerektiğini de hatırlamıyorlardı.

“Şimdi mesela 10 sene görmeyince bu hastalığın adını bile unutursun. Bi hastalık ne kadar sıkısa o kadar akılda kalıyor. Mesela her gün hipertansiyon görüyorsan her gün hipertansiyonu açıp bakarsın ama bunu (MPS hastalığını) 3 senede bir görüyorsam en azından 3 senede bir hatırlatmak lazım.”

Hekim 6, aile hekimi, kadın

Hekimlerin MPS hakkında bilgilerinin yetersiz olması

Görüşülen hekimlerin tamamı MPS ile ilgili temel bilgi ve eğitimlerini yeterli bulmamaktaydılar, bunun sebepleri irdelendiğinde en çok vurgu yapılan sorun temel tıp eğitiminde MPS hastalığına ayrılan sürenin sınırlı olmasıydı. Öğrenilmesi gereken çok fazla bilgi olması ve özellikle acili olan metabolik hastalıklara (hiperamonyemi, metabolik asidoz yapabilen) vurgu yapılması, MPS hastalığına ayrılan süreyi sınırlamaktaydı. Kısa zamanda verilmeye çalışılan bilgi de yine aynı sebeplerden kolay unutulmaktaydı. Hekimlere göre mezuniyet sonrası eğitim programlarında da yer almıyor veya çok sınırlı bahsediliyordu.

“Böyle her yerde aşırı anlatılan bir hastalık da değil. Ben üniversitedeyken MPS hastalığını dinlediğimi hatırlamıyorum belki anlatılmıştır ama sonuçta benim için öbürleri daha önemli ve sık görüldüğü için MPS’yi unutmuşumdur büyük ihtimalle.

Genelde metabolizma eğitimimiz mezuniyet sonrasında daha çok akut sorunlara yol açan hastalıklarla alakalı. Örneğin acile metabolik asidoz atağıyla gelmiş bir çocuğun amonyağı yüksekse ne olabilir daha çok bunlar üzerine eğitiliyoruz. Polikliniğe sık sık gelen ama kronik bir süreci ve seyri olan metabolik hastalıklar konusunda çok fazla eğitildiğimizi düşünmüyorum.”

Hekim 3, pediatrist, kadın

Ayrıca MPS nadir bir hastalık olduğundan örneklem azlığı ve ekonomik sebeplerden, MPS ile ilgili bilimsel çalışmaların yetersiz olması da bilgiye ulaşmadaki engellerden sayılmıştır.

Sevk zincirindeki sorunlar

MPS hastalığından şüphelenen bir birinci basamak hekiminin hastayı önce pediatri uzmanına, pediatri uzmanının da hastayı bir metabolizma kliniğine yönlendirmesi gerektiğini belirttiler. Zaten uzun olan bu sevk zincirine bir de metabolizma kliniklerinin azlığının eklenmesi hekimler açısından endişe vericiydi.

Hekimler, MPS tarama testlerini birinci basamakta isteyemediklerinden tanı için bu sevk zincirinin işleminin zorunlu olduğunu belirttiler. Bu yönlendirmeler resmi sevkler yolu ile olmadığından ailelerin konuyu önemseyip randevu alma hızları, tanı sürecinde belirleyici olmaktadır. Hekimler olarak hastaları önceliklendiremediklerinden yakınıyorlardı.

“Sen randevu al git diye yaparım ama hastaya da bir hafta 10 gün içinde git daha fazla ilerlemesin diye söylerim. Çünkü depo hastalıkları ya bir süre sonra birikiyor birikiyor daha da zor oluyor. Ne kadar erken teşhis, ne kadar erken giderse o kadar iyi ama acile de gitme. Buna acilde hiçbir şey yapamazlar. Sen en yakın zamanda daha büyük bir merkeze bir üniversite hastanesine, metabolizma hastalıklarının olabileceği bir yere. Daha iyi araştırılacak yere bu hafta git. Mesela kesinlikle bak bunu erteleme çocuk için önemli işte ben seni haftayı arayıp soracağım ne buldular diye, bak ben de merak ediyorum deyip hastayı biraz itelemek lazım. Çok önemsiz gibi yaparsan, onlar da öteliyor. Çok acil dersen de uyku uyuyamıyorlar. Bu sefer acile gidiyorlar. O arayı tutturabilmek lazım.”

Hekim 6, aile hekimi, kadın

Kırsalda çalışıyor olmak

Hekimler kırsalda çalışıyor olmanın MPS hastalığı konusunda dezavantaj olduğunu belirttiler. Kırsalda çalışan hekimlerin hem hastalığı daha az gördükleri için tanımakta zorlanıyor olacağı hem de sevk etmekte daha çok sorun yaşıyor olduklarından bahsedildi. Hasta yoğunluğu daha az olsa sevk edilen hastaları takip etmenin faydalı olabileceği belirtildi.

“Bence daha az biliyorlardır periferdeki hekimler. Çünkü genelde oradaki pediatrist zaten acilde ve genel pediatriye çalışıyordur. Büyük ihtimalle işin içinden çıkamayacağı için bir üst kuruma sevk edecektir. O hastanın ne tanı aldığını da yoğunluğundan dolayı takip edemeyecektir. Keşke yoğun olmasa o hasta ne çıktı diye geri dönüp bakabilse belki o zaman o çocuk MPS çıkmış diye fark edebilir. Bence hasta bir metabolizma hekimiyle temas etmediği sürece tanısız kalmaya devam edecek.”

Hekim 3, pediatrist, kadın

Komplikasyonların yönetimi

MPS hastalarında olabilecek kalp yetersizliği gelişmesi, solunum sıkıntısı nedeniyle destek ihtiyacı olması, hareket bozukluklarının olması, fizik tedavi ihtiyacı gibi pek çok komplikasyondan bahsedildi. Sağlıklı çocukların ayakta atlatılabileceği enfeksiyonlarda şiddetli bulguların olması, hastane yatışların sık ve uzun süreli olması, bazı komplikasyonların yönetiminin zor olması (zor entübasyon, enzim tedavisine bağlı hipersensitivite gibi) hekimleri endişelendirmektedir.

“Aklınıza hemen şey geliyor, solunum sıkıntısı toparlamazsa, entübe olması gerekirse, biz bunu nasıl entübe edeceğiz diye endişe ediyoruz”

Hekim 1, pediatrist, kadın

4.1.2. MPS’nin hastalar açısından zorlukları

Okul başarısında düşme

Hekimler hastalığın sebep olduğu mental etkilenim olmasa dahi, yarattığı fiziksel etkilenme nedeniyle, sık hastane başvuruları ve diğer komplikasyonlar sebebiyle okul çağındaki çocukların okul devamlılığının azaldığını belirttiler. Hekimler bu durumun MPS hastalarının eğitim hayatını olumsuz etkileyebileceğinden bahsettiler.

Psikolojik sorunlar

Hekimler sık hastane başvurusunun ve sık ağırlı işlem gereksiniminin çocuklarda hastane ve doktor korkusuna sebep olabildiğini deneyimlemişler. Bu durumun küçük çocukların hastaneye getirilmesini daha da zorlaştırabileceğinden bahsettiler. Aileler açısından bakıldığında, kronik hasta bakımının vermiş olduğu yorgunluk ve değer verdikleri kişinin iyi olamamasının vermiş olduğu üzüntü ile psikolojik etkilenimleri olabileceği belirtildi.

“Zaten çocuk da çok fazla doktora gittiği için de doktor fobisi oluyor. O da gitmek istemiyor. Yani ailenin çocuğu ASM’ye getirmesi aslında çok büyük bir psikolojik savaş evde.”

Hekim 6, aile hekimi, kadın

“Yani çok bir fikrim yok ama fikir yürütmek gerekirse, yani beklenen yaşam süresinin biraz kısa olacağını düşünüyorum.”

Hekim 2, intörn, kadın

Sık hastane başvurusu

Hastaların yalnızca metabolizma kliniği değil pek çok branştan takipli olması, rutin görüntüleme randevuları, rutin kan tetkikleri, enzim tedavisi olanlarda tedavi için başvurular hastaneye sık başvuruya sebep olmaktadır. Hekimler, bu sık hastane başvurularının ekonomik yük dışında; fiziksel yorgunluk ve psikolojik etkilenime de sebep olabileceğinden bahsettiler. Hekimlere göre, hastanın çok sık muayene olmasının enfeksiyon sıklığında artışa sebep olabileceği veya sık muayenenin çocuklarda doktor fobisini tetikleyebileceği endişesi ailelerde oluşabilmektedir.

“Ya hastaneye çok girip çıkıyorlar, enfeksiyon kaynağı. Bir yandan okuldan geri kalıyorlar, büyük çocuklar da var. Ya anne babalarına da yük, yani yük demeyeyim de şimdi onlar sonuçta işlerini bırakıp haftada bir gün iki gün hastaneye geliyorlar. Bir de herkesin evi yakın mı hastanelere o da var.”

Hekim 7, pediatrist, kadın

Hastaların kardiyoloji, nöroloji, nefroloji, gastroenteroloji gibi pediatri yandallarından takipli olmaları gerekebileceği gibi bazen göz hastalıkları, kulak-burun-boğaz, fizik tedavi ve ortopedi gibi çok çeşitli branşlardan da takip olmaları gerekebilmektedir. Görüşme yapılan hekimlere göre bu çeşitli polikliniklere randevu almanın zor ve uzun vadede olması, tanı sürecindeki bir hastanın tanısını geciktirebileceği gibi tedavi izleminde de aksamalara neden olabilir.

“... bu çocukların multi sistemik tutumları olduğu için; kardiyolojiden, gastroenterolojiden, nefrolojiden, fizik tedaviden takibe girmeleri gerekiyor. Kardiyolojide de çok denk geldim, orda da yapılması gerekenler yapılıyor ama özellikle pediatri dışındaki takibe gitmesi gereken yerlerde belki bunlar aksıyor olabilir. Birçoğu tabii benden daha iyi randevu alıyorlardır başka hastanelerden ama hani bu seviyeye gelene kadar bu konularda zorluk yaşamış olabilirler. Çünkü biz ITF’de nerede çalışıyorsak çalışalım, takip etmemiz gereken hastanın peşine düşüyoruz. Takipleri aksamaması için elimizden geleni yapıyoruz ama her yerde maalesef öyle olmuyor. O yüzden özellikle bizim kliniğimizin dışındaki yerlerde zorlanıyor olabilirler diye düşünüyorum.”

Hekim 1, pediatrist, kadın

4.1.3. MPS’nin hekim ve hastalar açısından ortak zorlukları

Hekim Hasta ilişkisindeki zorluklar

Enzim tedavisi sonuçlarının, hastalardaki tedavi beklentisini karşılayamamasının hekim ve hasta arasındaki ilişkinin bozulmasına neden olabileceği, hekimler tarafından belirtildi. Geç tanı alan hastalarda, enzim tedavisi başlanana kadar oluşmuş olan komplikasyonların geri döndürülemeyecek olması ailelerde üzüntüye ve hekimlerine karşı güvensizlik hissine sebep olabileceği de söylendi.

“... geç tanı aldıkları için, örneğın kalpte birikmiş GAG, enzim tedavisi ile rezolüsyona uğramayacaksa eğer zaten kardiyomyopatiye sekonder sıkıntılar, kalp yetmezliği devam edebilir ve mortaliteye neden olabilir. Hatta bunu ailelere anlatmak da zor olabilir. Aileler hani biz enzim tedavisi alıyoruz bu ocuk niye dzelmiyor diye de düşünüyor olabilir. Güvenleri kırılabilir. Boşuna geldiklerini hissediyor olabilirler.”

Hekim 3, pediatrist, kadın

Birinci basamakta çalışan bir hekimin gözlemine göre; rutin izlem ve aşılar için birinci basamak sağlık hizmetine başvuran MPS hastaları, halihazırda hastanede pek çok kliniğin izleminde olduğundan birinci basamağın desteğini almak istemeyebilmektedir. Ayrıca hekimlere göre, rutin aşıların olası hafif yan etkilerine karşı aileler düşük toleranslı olduğundan, aşı kararsızlığı da bu ailelerde daha sık görülebilmektedir.

“...aşılar konusunda da hastalar çok çekingen oluyor. Böyle ekstra bir hastalığı olduğunda yaptırsak mı yaptırmamak mı, aşı kararsızlığı aşırı oluyor? Yaptırırız, zaten ocuk kötü, aşıdan sonra ateşlenme riski var. Hasta yakını onu bile göze almak istemiyor. Yani ocuk zaten hasta ekstra hasta olmasın istiyor. (Hekim olarak) ateşinin ıkmayacağının garantisini veremiyorsunuz, (ateşi) ıkabilir diyorsun, o zaman yaptırmayalım diyorlar. O aşı kararsızlığını da aşmak lazım bir nebze.”

Hekim 6, aile hekimi, kadın

Tanısal testlerde gecikme

Hekimler, MPS hastalığının ayırıcı tanıya girdiği durumlarda metabolizma konsültasyonu ile eş zamanlı olarak genetik konsültasyonunu da hızlıca isteyeceklerini ifade etmekteydi. Hekimler, MPS hastalığının genetik tanısının konulabilmesi için yapılan analizlerin uzun sürede sonuçlanacağını ngrdklerinden, tanıda gecikme olmasından endişeliydiler. Aynı zamanda genetik kliniğinin ayırıcı tanı konusunda kendilerinden daha iyi olacağını düşünüyorlardı.

“Sonuçta en uzun süren süreç aslında genetik analiz olduğu için şüphelendiğimiz, dismorfik bulgusu olan hastayı biz bu işlemleri yaparken geç randevu alacak değerlendirmesi uzun sürecektir diye önden de genetiğe yönlendiriyoruz. Hani tamam ben MPS olabilir diye düşündüm ama belki benim atladığım bilmediğim MPS dışında yine kaba yüz görünümü ile gidebilecek başka sendromlar olabilir diye onlar değerlendirsin diye genetiğe de yazıyoruz.”

Hekim 1, aile hekimi, kadın

Hekimler MPS hastalığı tanısında kullanılan diğer tanısal testlerden; idrar GAG, kuru kanda enzim düzeyi gibi tetkiklerin çoğu merkezde çalışılmadığından yakındılar. Hekimlerin farklı kurumlara tetkik göndermesi için bazı prosedürler olduğu ve bu prosedürleri bilmeyen hekimleri gönderemediği, gönderebilenlerin ise çok fazla zamanını aldığı öğrenildi.

Tedavi sürecindeki zorluklar

Enzim tedavisi olan hastalar için, enzimin temini için rapor gerekmektedir. Hekimler bu ilaç raporlarında çok detaylı bilgiler istendiğinden çok zaman aldığını ve zaman zaman bu raporların sigortadan reddedildiğinden yakındılar. İlaç temin sürecinin hastalar için olduğu kadar hekimler için de meşakatli olduğundan bahsettiler. Ayrıca enzim tedavileri yalnızca metabolizma kliniğinin olduğu hastanelerde verilebilmekteydi ve bu konuda deneyimli sağlık personeli ekibi gerekmekteydi. Tedavi verebilen merkez sayısının az oluşu da yine hem hastalar hem de takip eden hekimleri açısından zorluk oluşturmaktaydı.

“Enzim tedavileriyle ilgili şöyle, şimdi tabi bizim merkezimizde bunun için deneyimli hemşireler var. Bunun için ayrılmış özel odalar özel günler var ama hani belki buraya ulaşamayan ya da bu koşullara sahip olamayan hastaneler, hastalar olduğu için bu enzimin hazırlanması, sonuçta çok pahalı bir ilaç özel hazırlanıyor. Özel bir hızla gitmesi gerekiyor. Öncesinde premedikasyonlar uygulanıyor. Burada bu biraz daha sistem oturduğu için insanlar çok deneyimli olduğu için bunda bir sıkıntı yaşamıyor olabiliriz.”

Hekim 1, pediatrist, kadın

Metabolizma kliniği sayısının az olması

Hekimlere göre; metabolizma kliniklerinin sayısının sınırlı olması, hastaların sevk sürelerini uzatmakta ve tanısal gecikmeye neden olabilmekteydi. Metabolizma kliniğinin çok az hastanede olması, eğitim almakta olan hekimlerin bu klinikleri görme ve dolayısıyla MPS hastaları ile temas etme olasılıklarını da azaltmaktaydı. Hekimler bu sebeple meslektaşlarının MPS farkındalıklarının da sınırlı kalabileceğini belirttiler.

Enzim tedavileri metabolizma kliniği olan merkezlerde verilebildiğinden, hastaların enzim tedavisi alabilecekleri merkezlerin de kısıtlı olduğundan bahsedildi.

“Yakın olduğu merkezdeki hekim de bu tedavinin riskini almıyor. O yüzden tedavisi belki merkezin az olmasından ötürü etkileniyor olabilir.”

Hekim 6, aile hekimi, kadın

4.1.4. Hekimlerin MPS farkındalığını arttırmak

Geliştirilmesi gereken yönler

Hekimlere göre; MPS hastalığında tanısal gecikmelerin önüne geçmek ve hekimlerin farkındalığını arttırmak için en çok vurgulanması gereken konu hastalığın ilk prezentasyon bulgusudur. Görüşülen hekimlerin tamamı prezentasyon bulgularına vurgu yapmış, erken tanıda ipucu olabilecek bulguları bilmenin faydalı olacağı, yaş gruplarına göre en sık görülen bulgulara vurgu yapılması önerilmiştir. Tüm klinik bulguların anlatılmaya çalışılmasının, daha kolay unutulacağı belirtilmiştir.

Hastalığın seyri konusunda bilgi sahibi olmanın MPS’den şüphelenen hekimin hasta kesin tanı alana veya metabolizma hekimi ile karşılaşana kadar hastaya bilgi verebilmesi açısından önemli olduğu söylenmiştir. Bu dönemde eksik bilgi vermenin, hastalığın yeterince önemszenmeyerek tanısının daha da gecikmesi ile sonuçlanabileceğine vurgu yapılmıştır.

“Bu çocuk tedavi olmazsa neler olurla ilgili gerekli bilgiyi verip, ailenin bu işin peşine düşmesini sağlamamız lazım. Yani hem tanıyıp hem de en kötü senaryoyu bilmesi gerekiyor bir doktorun diye düşünüyorum.”

Hekim 4, intörn, kadın

Hekimlere göre farkındalığın artırılması gereken bir diğer nokta ise; hastalığın tarama testleri ve bu testlerin gönderilme protokolleridir. Bu konularda bilgilendirmeler tanısal gecikmeleri azaltabilir.

Hekimler MPS tiplerinin klinik bulgular açısından farklarının bilinmesi özellikle enzim tedavisi olan tiplerin ayrıca bilinmesi gerekliliğine de vurgu yapmışlardır. Görüşülen hekimlere göre bu tiplerin tanı süreçlerinin ve tedaviye ulaşmalarının hızlandırılması sağlanabilir. Ayrıca hekimler enzim tedavisinin detayları konusunda, bakım verene söylenecek öneriler, yapılabilecek hayat tarzı değişiklikleri ve varsa spesifik diyet tedavileri hakkında da daha fazla bilgi sahibi olmak istediklerini belirttiler.

“Hem aileye bilgi vermek için hem de aslında dediğim gibi bazılarının enzim tedavisi var, bazılarının yok. Belki enzim tedavisi onları daha hızlı refere ederim...”

Hekim 1, pediatrist, kadın

Farkındalık oluşturmak için yöntemler

MPS hakkında hekimlerin farkındalıklarını geliştirmek için kullanılabilecek yöntemler tartışıldığında görüşülen hekimlerin ortak olarak vurguladıkları nokta, hekimlere daha fazla hasta göstermekti. Teorik derslere hastaları davet ederek hekimlerin hastayı yüzyüze görmesinin sağlanması veya pratik eğitimde hasta başı eğitim yaparak hastaya temas etmesi gerekliliğinden bahsedildi. Pratik eğitim verilemediği durumlarda ise, teorik eğitimleri vaka temelli vermenin, hasta özelliklerini görsellerle desteklemenin ve eğitimlerin sade ve gereksiz bilgilerden arınmış olmasının daha kalıcı olacağı iletilmiştir.

“Ama aileye anlatılabilir. “İşte sizin hastalığınız var, evet, şu an iyi durumdasınız. Başka çocuklar da sizin gibi erken tanı alsın diye böyle bir eğitimimiz var, çocuk doktorları için. Gelir misiniz, katılır mısınız belki?” Her hastalığı böyle bir kişi anlatsın. Mesela anne çocuk gelsin, baba çocuk gelsin. “Biz böyle gitmiştik, böyle tanı almıştık. Şöyle zorluklar yaşıyoruz.” Bilemedim uygulama kısmı olabilir.”

Hekim 8, pediatriist, kadın

MPS farkındalığını tüm hekimlerde arttırabilmek için mezuniyet öncesi tıp fakültesi eğitim müfredatında konunun vurgulanmasını öneren hekimler olduğu gibi; tersi görüşte olup, bilginin kullanılmadığından unutulacağını o yüzden mezuniyet sonrası belli aralıklarla tekrarlanması gerektiğini söyleyen hekimler de vardı. Mezuniyet sonrası farkındalık arttırımı için hekimlerin önerileri;

- mezuniyet sonrası eğitim toplantıları yapılması,
- pediatri eğitiminin bir parçası olarak metabolizma rotasyonunda eğitim verilmesi,
- birinci basamakta çalışan hekimler için tanı ve sevk algoritmaları oluşturulması,
- Sağlık Bakanlığının nadir hastalıklar için belli aralıklarla hatırlatıcı mesajlar göndermesi,
- hastanelere posterler asılması,
- kıdemli eğitimleri,
- hekime yönelik değil hastaya anlatıyor gibi bir dille eğitim verilmesi şeklindeydi.

MPS hastalığı hakkında farkındalık oluştururken hedeflenecek hekimler

Tüm uzman ve pratisyen hekimlerde MPS farkındalığı oluşturabilmek için tıp fakültesi öğrencilerini hedef almak gerektiğini belirten hekimler olmuştur.

“Öncelikle öğrencilik esnasında böyle bir eğitimi mutlaka almak gerekiyor. Bunu boş geçip de sonra sadece pediatri hekimliği yapanlara böyle bir eğitim verelim gibi bir şey bence yanlış bir yaklaşım olur. Hemen her hekimin bilmesi gerekiyor. Çünkü dediğiniz gibi çeşitli alanlarda da başvurabiliyor bu hastalar.”

Hekim 2, intörn, kadın

Aile hekimleri ve evde sağlık hizmetleri gibi birinci basamakta çalışan sağlık çalışanlarının ve pediatristlerin farkındalığının arttırılmasının gerektiğini söylemişlerdir. Ayrıca MPS hastaları ile karşılaşma olasılıkları yüksek olan; ortopedi, kulak burun boğaz, göz hastalıkları, kardiyoloji, iç hastalıkları, radyoloji, kadın doğum, beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarının farkındalığının arttırılması gerekliliği de belirtilmiştir.

4.1.5. MPS hastalığı hakkında bilinenler

Patogenez

Lizozomlarda glukozaminoglikan birikiminin neden olduğu otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olarak tanımlamışlardır. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde daha sık olabileceğini düşünmüşlerdir.

Tetkik

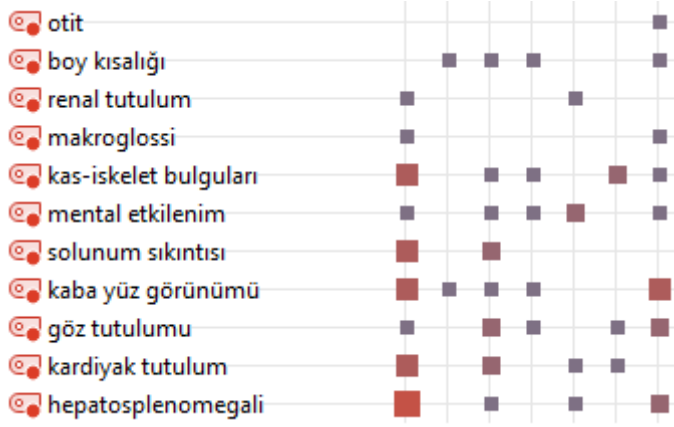
En önemli tanı aracı olarak anamnez ve fizik muayenenin önemi vurgulanmıştır. Anamnezde akraba evliliği, ailede benzer bulguları olan indeks vaka varlığı sorgulanması gerektiği söylenmiştir. Daha sonra hekimler MPS'den veya depo hastalığından şphelendiklerinde ilk olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum paneli (kemik metabolizma bozuklukları açısından) gibi biyokimyasal testler isteyeceklerini belirtmişlerdir.

MPS'ye yönelik olarak istenecek bir sonraki tetkik olarak en sık direkt kemik grafileri belirtilmiştir. Daha sonra göz muayenesi, işitme muayenesi, batın ultrasonografisi, ekokardiografik değerlendirme ve kemik mineral yoğunluğu ile çeşitli organ tutulumlarını değerlendirebileceklerini söylemişlerdir.

Tanıya yönelik olarak ise idrar glukozaminoglikan atılımı ve kuru kanda enzim düzeyi istenebileceğini belirttiler ancak hekimlerin tamamı bu tetkikleri kendilerinin istemeyeceğini bu aşamada metabolizma uzmanına yönlendireceğini belirtmiştir. Yalnızca genetik konsültasyonunu metabolizma hekimine ynendirmeden önce isteyeceklerini, çünkü moleküler testlerin daha uzun vadede sonuçlandığını belirtmişlerdir.

Klinik Bulguları

Hekimlerin ilk aklına gelen klinik bulgular kaba yüz görünümü, boy kısalığı, hepatosplenomegali ve iskelet deformiteleriydi. Bunun dışında sık otit geçirme, makroglossi, mental gerilik, üst hava yolu darlığı ve solunum sıkıntıları, göz tutulumu, kardiyak tutulum ve renal tutulumdan da bahsedildi. Şekil 12’de hekimlerin vurguladıkları klinik bulgular ağırlıklarına göre verilmiştir.



Şekil 12: Klinik bulgular

Tedavi

MPS hastalığının tedavisinde hekimler en çok enzim tedavisinden söz ettiler. Onun dışında destek tedavilerden, gen tedavisinden ve kemik iliği transplantasyonundan da bahsedildi. Ancak hiç tedavisi olmadığını düşünen hekimler de vardı.

4.1.6. Bilgi Kaynakları

Online kaynaklar

Hekimler MPS hakkında bilgiye ulaşmak için en çok internet arama motorlarını kullandıklarından bahsettiler, bunlar; Up-to-date, OMIM, PubMed, Medscape, Google scholar ve diğer arama motorlarıydı. İnternette forum sayfaları ve dernek sayfalarını kullanabileceklerini belirten hekimler vardı.

“Şimdi böyle multisistem bir hasta geldi. Klinik bunları internete yazdıgımda; boy kısalığı, hepatomegali, katarakt, kardiyomiyopati birlikte OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)’e yazdığım zaman önüme bir sürü sendrom çıkacak.”

Hekim 3, pediatrist, kadın

Geleneksel eğitim ve basılı kaynaklar

Tıp fakültesi eğitimi, metabolizma rotasyonu sırasında yapılan makale saati ve TUS’a (tıpta uzmanlık sınavına) çalışmanın pozitif etkisi olduğunu söyleyerek bilgiye ulaşmak için daha geleneksel yöntemlerden bahseden hekimler de mevcuttu. Daha az miktarda hekim kaynak kitaplar “Textbook”, basılı makaleler ve diğer materyallerden bahsetmekteydi.

Haberleşme geçmişlerinde (Whatsapp, e-posta vb.) arama yaparak da daha önce kendilerinin veya meslektaşlarının göndemiş olduğu bilgiye kolayca erişebileceğini ifade eden hekimler vardı. Hekimlerin bir kısmı ise MPS ile ilgili bilgiye ihtiyaç duymaları halinde ilk yapacakları şeyin tanıdıkları metabolizma uzmanlarına veya kıdemlilerine ulaşmak olduğunu belirttiler.

Hasta deneyimleri

MPS hastalarını; genel pediatri polikliniğinde tanı almadan önce, metabolizma polikliniğinde izlem sırasında, diğer yan dal polikliniklerinde komplikasyonlar açısından izlem sırasında, gününbirlik tedavi odasında enzim tedavilerini alırken, acil serviste akut bir sorunla başvurduklarında ve hatta yoğun bakım ünitelerinde görerek deneyimlemiş olduğunu söyleyen hekimler vardı. Hekimler hastaların kendilerinden hastalıkla ilgili pek çok şey öğrendiklerini belirtmişlerdir.

“Ama metabolizma polikliniği yaptığımız zaman ya da özellikle genel poliklinikte işte kaba yüz görünümü, hepatosplenomegalisi olan hastaları gördüğüm zaman hemen aklımıza geliyor. Bu hastaları danıştığımızda da öğrenmiş oluyoruz.”

Hekim 1, pediatrist, kadın

4.2.TEORİK ANALİZ SONUÇLARI VE ANKET OLUŞTURMA

Demografik bilgiler (14 madde), “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği” toplam 48 maddeden oluşturulmuştur. Hekimler açısından MPS (26 madde), hastalar açısından MPS (12 madde) ve hekimlerin MPS farkındalığı (10 madde) ve hekimlerin bilgi düzeyini ölçen (17 madde) toplam 79 maddeden oluşan bir taslak anket oluşturulmuştur.

Kapsam (içerik) geçerlilik analizi: Çocuk metabolizma uzmanlarından oluşan 7 kişiden anket maddelerini değerlendirmeleri istendi. Lawshe’nin içerik geçerlilik oranı (İGO) her bir anket maddesi için hesaplandı. Tüm maddeler pozitif İGO’na sahipti. Sıfır veya negatif İGO yoktu.

Güvenilirlik analizi: Anketin güvenilirliği test-tekrar test analiz yöntemi ile değerlendirildi. Anket soruları 5 pediatri hekimine uygulanmıştır. 10 gün sonra aynı hekimlere yeniden uygulanmıştır. Birinci ve ikinci test arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla; hekimler açısından MPS için 0,567, hastalar açısından MPS için 0,667, hekimlerin MPS farkındalığı için 0,760, hekimlerin MPS bilgi düzeyi için 0,992 saptanmıştır. Korelasyon katsayısının 0,7’den büyük olması anlamlı kabul edildiğinden, korele olmayan anket kısımları belirlenmiştir. Problemlili olan maddeler anketten çıkarılmış veya yeniden düzenlenmiştir. Farkındalık ölçeğinden (48 maddeden) 15 madde çıkartılmış ve 33 madde bırakılmıştır.

Pilot uygulama: Anket 5 pediatri hekimine uygulanmıştır. Madde anlaşılabilirliği, anketin süresi ve kapsamı değerlendirilmiş ve bazı sorularda düzenlemeler yapılarak ankete son hali verilmiştir.

Anket toplam 65 maddeden ve 3 kısımdan oluşmuştur. Anketin son hali tablo 8’de gösterilmiştir. Anketi oluşturan kısımlar ve soru sayıları aşağıdadır;

1. Demografik bilgiler (14 madde)
2. Mukopolisakkaridoz farkındalığı (33 madde)
3. Mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi (18 madde)

Tablo 8: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ve bilgi düzeyi anketi

Demografik Bilgiler	
1. İsim soyisim	
2. Yaş	
3. Cinsiyet	Kadın / Erkek
4. Göreviniz	☐ tıp fakültesi öğrencisi, intörn doktor ☐ pratisyen hekim ☐ asistan doktor ☐ yan dal asistanı ☐ uzman doktor ☐ öğretim görevlisi ☐ diğer,
5. Branşınız (yandalınız varsa belirtiniz)	☐ pediatri ☐ aile hekimi ☐ diğer,
6. Çalıştığınız kurum	☐ üniversite hastanesi ☐ eğitim araştırma hastanesi ☐ devlet hastanesi ☐ özel hastane ☐ diğer,
7. Kaç yıldır hekim olarak çalışıyorsunuz?	
8. Daha önce hiç "Nadir hastalık" tanılı bir hasta gördünüz mü?	Evet / Hayır
9. Daha önce hiç "Lizozomal depo hastalığı" tanılı bir hasta gördünüz mü?	Evet / Hayır
10. Daha önce hiç "Mukopolisakkaridoz" tanılı bir hasta gördünüz mü? Gördüyseniz kaç hasta gördünüz?	☐ hiç görmedim ☐ 1-3 ☐ 4-6 ☐ 7-9 ☐ >10
11. Daha önce hiç tanısı "Mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündüğünüz bir hasta oldu mu?	Evet / Hayır
12. Çalıştığınız merkezde "Mukopolisakkaridoz" hastası takibi yapılıyor mu?	Evet / Hayır
13. Ailenizde herhangi bir "Nadir hastalık" tanısı almış birey var mı?	Evet / Hayır
14. Ailenizde herhangi bir "Nadir hastalık" tanısı almış birey varsa tanısı nedir?	

HEKİMLERİN MUKOPOLİSAKKARİDOZ FARKINDALIĞI	TAMAMEN KATILIYORUM	KATILIYORUM	KARARSIZIM	KATILMIYORUM	ASLA KATILMIYORUM
15. “Nadir hastalıklar” tanımının ne demek olduğunu biliyorum.					
16. “Nadir hastalıklar”ın neler olduğunu biliyorum.					
17. "Lizozomal depo hastalıkları" ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.					
18. "Lizozomal depo hastalıkları"nın neler olduğunu biliyorum.					
19. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.					
20. Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.					
21. Klinik pratiğimde "Mukopolisakkaridoz"ları ayırıcı tanıda düşünebilirim.					
22. Mukopolisakkaridoz hastasına yanlış tanı koyabilirim.					
23. Tipik olmayan bir Mukopolisakkaridoz hastasını tanıyamayabilirim.					
24. Mukopolisakkaridoz nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.					
25. Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.					
26. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili aldığım temel tıp eğitimini yeterli buluyorum.					
27. Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan Mukopolisakkaridozları (MPS'leri) bilmeyebilirim.					
28. Metabolik dekompanseasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından Mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.					
29. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastaları metabolizma kliniğine sevk etmeden önce ailelere ön bilgi verebilirim.					

30. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda laboratuvar tetkikleri, kemik grafileri, göz muayenesi, batin ultrasonografisi gibi tanıya yardımcı tetkikleri isteyebilirim.					
31. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.					
32. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda genetik tetkik uzun sürede çıkacağından vakit kaybetmeden isterim.					
33. Kırsalda çalışırsam çoklu sistem tutulumu olan, metabolik hastaları ivedilikle sevk ederim. Ön tanı koymama gerek yoktur.					
34. Kırsalda çalışırken Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.					
35. Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemi yapabilirim.					
36. Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.					
37. Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.					
38. Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.					
39. Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim.					
40. Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim. (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.)					
41. Mukopolisakkaridoz hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterim.					

42. Mukopolisakkaridoz hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var.					
43. Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim.					
44. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum.					
45. Çalıştığım merkezde Mukopolisakkaridoz tanı ve tarama testlerini planlayabileceğimi biliyorum.					
46. Mukopolisakkaridozların tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim.					
47. Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim.					
HEKİMLERİN MUKOPOLİSAKKARİDOZ BİLGİ DÜZEYİ					
48. Mukopolisakkaridoz tanıli hastaların (tüm tipler) görülme sıklığı nedir?	☐ 2.000-5.000'de bir ☐ 5.000-10.000'de bir ☐ 10.000-50.000'de bir ☐ 50.000-100.000'de bir ☐ 100.000'de birden daha nadir				
49. MPS'lerin klinik belirtilerini biliyorum.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
50. MPS'lerin klinik bulgularından 5 tanesini yazınız.					
51. MPS tiplerinin mental etkilenimleri farklı olabilir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
52. Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
53. Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
54. Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
55. Ülkemizde MPS yenidoğan tarama programında taranmamaktadır.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
56. Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS tipleri taranabilir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				
57. MPS hastaları erişkin döneme tanı almadan gelebilir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok				

58. Akraba evlilikleri MPS sıklığını artırır.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
59. MPS kesin tanısı idrar glukozaminoglikan analizi ile konur.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
60. MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi mümkündür.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
61. MPS hastalarının gelişmiş bulguları enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemez.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
62. MPS hastalarının beklenen yaşam süreleri enzim replasman tedavisi ile değiştirilemez.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
63. MPS hastalarının prognozunda erken tanı önemlidir.	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Fikrim yok
64. MPS tedavi seçenekleri nelerdir? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)	☐ Destek tedavileri ☐ Diyet tedavisi ☐ Vitamin desteği ☐ Enzim replasman tedavisi ☐ Substrat azaltıcı medikal tedaviler ☐ Hematopoetik kök hücre transplantı ☐ Gen tedavileri
65. MPS ile ilgili bilgiye ihtiyacım olması halinde şu kaynaklara başvururum. (Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)	☐ Up-to-date ☐ Medscape ☐ PubMed ☐ OMIM ☐ Google scholar ☐ Textbooklar ☐ Diğer basılı kaynaklar ☐ Bireysel haberleşme geçmişim (whatsapp, e-posta vb) ☐ Kidemlilerim ☐ Metabolizma uzmanları ☐ Diğer.....

Anketin değerlendirilmesinde “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı” kısmında (ikinci kısımda) 5’li likert ölçeği kullanılmıştır. Tamamen katılıyorum 4, katılıyorum 3, kararsızım 2, katılmıyorum 1 ve asla katılmıyorum 0 olarak puanlanmıştır. Yirmiiki, 23, 24, 25, 27, 28, 33, 38, no’lu sorular değerlendirilirken tersten puanlandırılmıştır (tamamen katılıyorum 0, katılıyorum 1, kararsızım 2, katılmıyorum 3 ve asla katılmıyorum 4). Anketin bazı soruları arasında tutarlılığın değerlendirilmesi amacıyla bağ kurulmuştur. Bunlar; 20-22-41, 24-27, 29-36, 38-47, 39-40, 30-31-42 ve 43-44’tür. Bu kısımdaki sorulardan “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı” ölçeği geliştirmek amacıyla ileri analizler yapılması planlanmıştır.

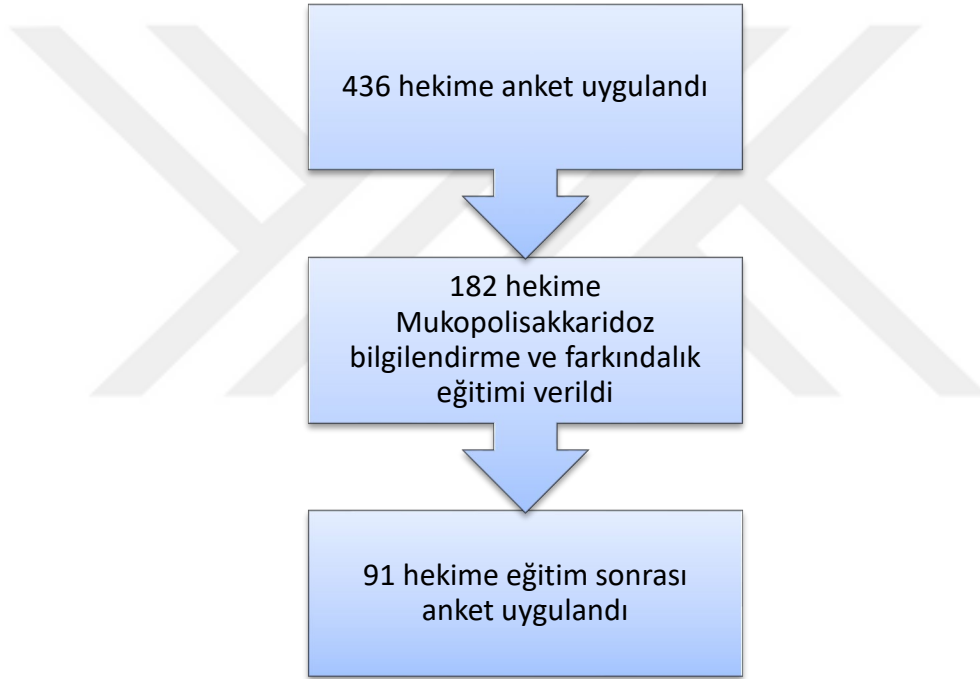
Anketin “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” kısmında (üçüncü kısımda) çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular hazırlanmıştır. Tablo 9’da cevap anahtarında gösterildiği şekilde, 49. soru hariç (geçiş sorusu), tüm sorular puanlandırmaya katılmıştır. Cevapların 0 ila 20 arasında puanlanması öngörülmüştür. Anketin “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” kısmının cevap anahtarı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: "Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi" cevap anahtarı

Cevap anahtarı	
48. Mukopolisakkaridoz tanılı hastaların (tüm tipler) görülme sıklığı nedir?	☐ 10.000-50.000'de bir (1 puan)
50. MPS'lerin klinik bulgularından 5 tanesini yazınız.	Her doğru cevap için birer puan (en fazla 5 puan)
51. MPS tiplerinin mental etkilenimleri farklı olabilir.	☐ Evet (1 puan)
52. Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur.	☐ Hayır (1 puan)
53. Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir.	☐ Hayır (1 puan)
54. Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir.	☐ Hayır (1 puan)
55. Ülkemizde MPS yenidoğan tarama programında taranmamaktadır.	☐ Evet (1 puan)
56. Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS tipleri taranabilir.	☐ Hayır (1 puan)
57. MPS hastaları erişkin döneme tanı almadan gelebilir.	☐ Evet (1 puan)
58. Akraba evlilikleri MPS sıklığını artırır.	☐ Evet (1 puan)
59. MPS kesin tanısı idrar glukozaminoglikan analizi ile konur.	☐ Hayır (1 puan)
60. MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi mümkündür.	☐ Evet (1 puan)
61. MPS hastalarının gelişmiş bulguları enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemez.	☐ Evet (1 puan)
62. MPS hastalarının beklenen yaşam süreleri enzim replasman tedavisi ile değiştirilemez.	☐ Hayır (1 puan)
63. MPS hastalarının prognozunda erken tanı önemlidir.	☐ Evet (1 puan)
64. MPS tedavi seçenekleri nelerdir? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)	☐ Destek tedavileri ☐ Enzim replasman tedavisi ☐ Hematopoetik kök hücre transplantı (1 puan)

4.3. PSİKOMETRİK ANALİZ SONUÇLARI VE ÖLÇEK OLUŞTURMA

Oluşturulan “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ve bilgi düzeyi anketi” 436 hekime çevrimiçi olarak uygulanmıştır. Metabolizma uzman hekimlerinin görüşleri ile hazırlanan “Mukopolisakkaridoz bilgilendirme ve farkındalık oluşturma eğitimi” Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalları’nda görev yapan hekimlerle toplam 4 farklı üniversitede, 6 farklı seansta ve toplamda 182 hekimin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Eğitim toplantısı sonrası 91 hekime aynı anket yeniden uygulanmıştır. Akış şeması Şekil 13’te gösterilmiştir.



Şekil 13: Anket uygulanması akış şeması

4.3.1. EĞİTİM ÖNCESİ ANKET SONUÇLARI

Eğitim öncesi ankete katılan 436 katılımcının yaş ortalaması $30,23 \pm 6,33$ yıldır ve yaş dağılımı 21,00 ile 64,00 arasında değişmektedir. Yaş gruplarına göre, en fazla katılımcının olduğu 26-30 yaş grubunu (%49,3) sırasıyla 31-35 yaş grubu (%19,3) ve 20-25 yaş grubu (%17,9) izlemiştir. Cinsiyete göre dağılımda, çalışmaya katılanların %72,9'u (n=318) kadın, %27,1'i (n=118) erkektir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Katılımcılar görevlerine göre gruplandığında, en büyük grup asistanlardan oluşmaktadır (%57,6). Ardından uzmanlar (%15,8) ve tıp fakültesi öğrencileri (%10,3) gelmektedir. Tıp fakültesi öğrencileri dışındaki katılımcıların %73,9'unun (n=322) branşı pediatri, %15,6'sının (n=68) aile hekimliğidir. Pediatrinin yan dallarında görev yapmakta olan hekim sayısı 52 idi. Yan dal uzmanlıklarına göre, en yaygın yan dal beslenme ve metabolizma (%12,1), nöroloji (%12,1) ve romatoloji (%12,1) olarak görülmektedir.

Katılımcıların büyük bir çoğunluğunun üniversitelerde görev yaptığı (%75,7) görülmektedir. Katılımcıların meslek hayatlarına ilişkin verilere bakıldığında, ortalama meslek yaşları $5,44 \pm 6,09$ yıl olup, dağılım 0 yıldan 41 yıla kadar uzanmaktadır.

Tablo 10: Anket katılımcılarının sosyodemografik özellikleri

	n=436	Frekans (n)	Yüzde (%)
Yaş grupları (yıl)			
20-25		78	17,9
26-30		215	49,3
31-35		84	19,3
36-40		26	6,0
>41		33	7,6
Yaş (yıl)			
Ortalama $\pm$ SS		$30,23 \pm 6,33$	
Ortanca (min. - maks.)		29,00 (21,00 - 64,00)	
Cinsiyet			
Kadın		318	72,9
Erkek		118	27,1
Görev			
İntörn		45	10,3
Asistan		251	57,6
Uzman		69	15,8
Yandal asistanı		37	8,5
Öğretim görevlisi		20	4,6
Pratisyen		14	3,2

Brans		
Pediatric	322	73,9
Aile hekimligi	68	15,6
Bransi olmayanlar	46	10,6
Pediatric yan dallari (n=52)		
Beslenme ve Metabolizma	7	12,1
Romatoloji	7	12,1
Noroloji	7	12,1
Gastroenteroloji	6	10,3
Enfeksiyon	6	10,3
Neonatoloji	5	8,6
Hematoloji	5	8,6
Allerji ve Immunoloji	4	6,9
Nefroloji	3	5,2
Kardiyoloji	2	3,4
Yogun Bakim	2	3,4
Endokrinoloji	2	3,4
Sosyal Pediatric	1	1,7
Genel Pediatric	1	1,7
Calisilan kurum		
Universite hastanesi	330	75,7
Devlet hastanesi	33	7,6
Egitim ve arastirma hastanesi	41	9,4
Aile sagligi merkezi	21	4,8
Ozel hastane	9	2,1
Il saglik merkezi	2	0,5
Kac yıldır hekim olarak çalışıyorsunuz?		
Ortalama ± SS	5,44 ± 6,09	
Ortanca (min. - maks.)	4,00 (0,00 - 41,00)	

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Katılımcıların nadir hastalıklarla ilgili deneyimleri Tablo 11’de incelenmiştir. Katılımcıların çoğunluğu daha önce nadir hastalık tanılı bir hasta gördüğünü (%92,7) belirtmiştir. “Lizozomal depo hastalığı” tanılı bir hasta gördüğünü ifade eden katılımcı oran %77,1’dir. En az bir “Mukopolisakkaridoz” tanılı hasta gören katılımcıların oranı %83,0’dır, katılımcıların %28,2’si 10’dan fazla mukopolisakkaridoz hastası görmüştür.

Katılımcıların %41,7’sinin daha önce tanısının “Mukopolisakkaridoz” olabileceğini düşündükleri bir hastası olmuştur. Katılımcıların çoğunluğu (%77,8’i) mukopolisakkaridoz hastası takibi yapılabilen bir merkezde çalışmaktaydı.

Tablo 11: Katılımcıların nadir hastalıklar deneyimleri

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Daha önce hiç “Nadir hastalık” tanımlı bir hasta gördünüz mü?		
Hayır	32	7,3
Evet	404	92,7
Daha önce hiç “Lizozomal depo hastalığı” tanımlı bir hasta gördünüz mü?		
Hayır	100	22,9
Evet	336	77,1
Daha önce hiç “Mukopolisakkaridoz” tanımlı bir hasta gördünüz mü, gördüyseniz kaç hasta gördünüz?		
Hiç görmedim	74	17,0
1-3	117	26,8
4-6	87	20,0
7-9	35	8,0
>10	123	28,2
Daha önce hiç tanısı "Mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündüğünüz bir hasta oldu mu?		
Hayır	182	41,7
Evet	254	58,3
Çalıştığınız merkezde "Mukopolisakkaridoz" hastası takibi yapılıyor mu?		
Hayır	97	22,2
Evet	339	77,8
Ailenizde herhangi bir "Nadir hastalık" tanısı almış birey var mı?		
Hayır	422	96,8
Evet	14	3,2

Katılımcıların 14'ünün (%3,2'sinin) ailesinde nadir hastalıklı bir birey mevcuttu. Bu bireylerin hiçbirinin tanısı mukopolisakkaridoz veya diğer lizozomal depo hastalıklarından biri değildi. Katılımcıların aile bireylerinden 2 kişide yağ asidi oksidasyon bozukluğu ve birer kişilerde inflamatuvar barsak hastalığı, sakroilet, akalazya, ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz tip 1 (PFIC1), Takayasu arteriti, ailesel akdeniz ateşi, 1. kromozom delesyonu, polisitemia vera ve Turner sendromu bulunmaktaydı.

Katılımcıların “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı” anket maddelerine verdikleri cevaplar Tablo 12’de gösterilmiştir. Tablo 12’de koyu renkli işaretli sorular ters puanlanan soruları göstermektedir.

Tablo 12: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı sorularına verilen cevapların dağılımı

n=436	Asla katılmıyorum		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		Tamamen katılıyorum	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. “Nadir hastalıklar” tanımının ne demek olduğunu biliyorum.	1	0,2	10	2,3	69	15,8	254	58,3	102	23,4
2. “Nadir hastalıklar”ın neler olduğunu biliyorum.	0	0,0	16	3,7	97	22,2	257	58,9	66	15,1
3. Lizozomal depo hastalıkları ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.	18	4,1	140	32,1	170	39,0	94	21,6	14	3,2
4. Lizozomal depo hastalıklarının neler olduğunu biliyorum.	3	0,7	74	17,0	136	31,2	207	47,5	16	3,7
5. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.	24	5,5	127	29,1	177	40,6	102	23,4	6	1,4
6. Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.	11	2,5	37	8,5	116	26,6	248	56,9	24	5,5
7. Klinik pratiğimde "Mukopolisakkaridoz"ları ayırıcı tanıda düşünebilirim.	14	3,2	42	9,6	114	26,1	238	54,6	28	6,4
8. Mukopolisakkaridoz hastasına yanlış tanı koyabilirim.	4	0,9	37	8,5	223	51,1	156	35,8	16	3,7
9. Tipik olmayan bir "Mukopolisakkaridoz" hastasını tanıyamayabilirim.	9	2,1	24	5,5	75	17,2	257	58,9	71	16,3
10. Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.	42	9,6	186	42,7	98	22,5	101	23,2	9	2,1
11. Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.	88	20,2	209	47,9	74	17,0	61	14,0	4	0,9
12. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili aldığım temel tıp eğitimini yeterli buluyorum.	30	6,9	146	33,5	157	36,0	92	21,1	11	2,5
13. Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan "Mukopolisakkaridoz"ları bilmeyebilirim.	33	7,6	149	34,2	102	23,4	139	31,9	13	3,0
14. Metabolik dekompanasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından "Mukopolisakkaridoz"ları bilmeyebilirim.	43	9,9	211	48,4	98	22,5	78	17,9	6	1,4

15. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastaları metabolizma kliniğine sevk etmeden önce ailelere ön bilgi verebilirim.	7	1,6	52	11,9	122	28,0	228	52,3	27	6,2
16. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda laboratuvar tetkikleri, kemik grafileri, göz muayenesi, batin ultrasonografisi gibi tanıya yardımcı tetkikleri isteyebilirim.	11	2,5	61	14,0	77	17,7	246	56,4	41	9,4
17. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.	20	4,6	125	28,7	136	31,2	134	30,7	21	4,8
18. Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda genetik tetkik uzun sürede çıkacağından vakit kaybetmeden isterim.	14	3,2	106	24,3	164	37,6	134	30,7	18	4,1
19. Kırsalda çalışırsam çoklu sistem tutulumu olan, metabolik hastaları ivedilikle sevk ederim. Ön tanı koymama gerek yoktur.	15	3,4	151	34,6	95	21,8	152	34,9	23	5,3
20. Kırsalda çalışırken "Mukopolisakkaridoz"dan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.	2	0,5	78	17,9	61	14,0	237	54,4	58	13,3
21. Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemi yapabilirim.	5	1,1	46	10,6	131	30,0	233	53,4	21	4,8
22. Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.	7	1,6	61	14,0	206	47,2	154	35,3	8	1,8
23. Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.	13	3,0	80	18,3	162	37,2	167	38,3	14	3,2

24. Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.	56	12,8	263	60,3	93	21,3	24	5,5	0	0,0
25. Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim.	3	0,7	41	9,4	94	21,6	267	61,2	31	7,1
26. Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim. (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.)	2	0,5	31	7,1	59	13,5	283	64,9	61	14,0
27. Mukopolisakkaridoz hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterim.	1	0,2	7	1,6	40	9,2	278	63,8	110	25,2
28. Mukopolisakkaridoz hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var.	0	0,0	19	4,4	36	8,3	261	59,9	120	27,5
29. Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim.	0	0,0	28	6,4	64	14,7	260	59,6	84	19,3
30. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum.	5	1,1	53	12,2	106	24,3	227	52,1	45	10,3
31. Çalıştığım merkezde "Mukopolisakkaridoz" tanı ve tarama testlerini planlayabileceğimi biliyorum.	31	7,1	84	19,3	100	22,9	169	38,8	52	11,9
32. Mukopolisakkaridozların tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim.	59	13,5	216	49,5	123	28,2	37	8,5	1	0,2
33. Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim.	0	0,0	21	4,8	57	13,1	274	62,8	84	19,3

"*"Nadir hastalıklar" tanımının ne demek olduğunu biliyorum.*" maddesine katılımcıların yarısından fazlası (%58,3) katılıyorum cevabını vermiş, %23,4'ü ise kesinlikle katılıyorum demişlerdi. Benzer şekilde, "*"Nadir Hastalıkların" neler olduğunu biliyorum.*" ifadesine katılımcıların %58,9'u katılıyorum demişlerdir ancak bu ifadeye ikinci en sık verilen yanıt kesinlikle katılıyorum (%15,1) değil, kararsızım (%22,2) olmuştur.

"*Lizozomal depo hastalıkları ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.*" maddesine katılımcılar sıklıkla kararsızım (%39,0) veya katılmıyorum (%32,1) derken, "*Lizozomal depo hastalıkları'nın neler olduğunu biliyorum.*" maddesine çoğunlukla katılıyorum (%47,5) veya kararsızım (%31,2) denilmiştir.

"*Mukopolisakkaridozlar ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.*" maddesine katılımcılar %40,6 oranında kararsızım, %29,1 oranında katılmıyorum ve %23,4 oranında katılıyorum demişlerdir. "*Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.*" ve "*Klinik pratiğimde Mukopolisakkaridozları ayırıcı tanıda düşünebilirim.*" maddelerine katılımcıların çoğunluğu (%56,9 ve %54,6) katılıyorum demişlerdir.

Tersten puanlanan, farkındalık ile ters orantılı olduğu düşünülen maddelerden biri olan "*Mukopolisakkaridoz hastasına yanlış tanı koyabilirim.*" maddesine katılımcıların çoğunluğu (%51,1) kararsızım demiştir, katılıyorum ve katılmıyorum diyen katılımcı oranı benzerdir (%35,8 ve %37). Diğer bir tersten puanlanan madde olan "*Tipik olmayan bir Mukopolisakkaridoz hastasını tanıyamayabilirim.*" maddesine katılımcılar %58,9 oranında katılıyorum demişlerdir.

Tersten puanlanan "*Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.*" ve "*Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.*" maddelerine ağırlıklı olarak katılıyorum (%42,7 ve %47,9) cevabı verilmiştir. "*Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.*" maddesine %20 oranında asla katılmıyorum cevabı verilmiştir.

"*Mukopolisakkaridozlar ile ilgili aldığım temel tıp eğitimini yeterli buluyorum.*" maddesine katılımcıların %36'sı kararsızım cevabını vermiştir, katılmıyorum (%33,5) ve katılıyorum (%21,1) cevapları onu izlemektedir.

Tersten puanlanan "*Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.*" ve "*Metabolik dekompanseasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.*" maddelerine en fazla verilen cevap katılmıyorum olmuştur (sırası ile %34,2 ve %48,4).

"*Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastaları metabolizma kliniğine sevk etmeden önce ailelere ön bilgi verebilirim.*" ve "*Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda laboratuvar tetkikleri, kemik grafileri, göz muayenesi, batin ultrasonografisi gibi tanıya yardımcı tetkikleri isteyebilirim.*" maddelerine katılımcılar çoğunlukla katılıyorum demiştir (%52,3 ve %56,4). Ancak "*Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.*" maddesinde kararsızım yanıtı öne geçmiştir (%31,2), katılımcıların %30,7'si katılıyorum cevabını vermiştir. Benzer şekilde "*Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda genetik tetkik uzun sürede çıkacağından vakit kaybetmeden isterim.*" maddesinde de %37,6 kararsız kalmış ve %30,7 katılıyorum demiştir.

"*Kırsalda çalışırsam çoklu sistem tutulumu olan, metabolik hastaları ivedilikle sevk ederim. Ön tanı koymama gerek yoktur.*" maddesine katılımcıların verdikleri cevaplar dengeli dağılarak %34,6'sı katılmıyorum, %34,9'u katılıyorum cevabını vermiştir.

"*Kırsalda çalışırken Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.*" maddesine katılımcıların çoğunluğu (%54,4) katılmıştır.

"*Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemi yapabilirim.*" maddesine katılımcıların çoğunluğu (%53,4) katılmıştır. Ancak "*Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.*" maddesine katılımcıların yarısına yakını (%47,2) kararsızım, %35,3'ü katılıyorum ve %14'ü katılmıyorum cevabı vermiştir. "*Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.*" maddesine ise %38,3 katılıyorum, %37,2 kararsızım ve %18,3 katılmıyorum demiştir.

Tersten puanlanan "*Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.*" maddesine katılımcıların çoğunluğu (%60,3) katılmıyorum cevabını vermiştir.

"Mukopolisakkaridoz hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim." ve "Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim. (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.)" maddelerine katılımcılar çoğunlukla katılmışlardır, sırası ile %61,2 ve %64,9 oranlarında.

Katılımcıların eğitim ihtiyaçlarını sorgulayan "Mukopolisakkaridoz hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterim." maddesine (%63,8), "Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var." maddesine (%59,9) ve "Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim." maddesine (%59,6) katılımcılar çoğunlukla katılıyorum cevabını vermiştir. Her üç soruya verilen ikinci en sık cevap ise tamamen katılıyorum olmuştur (sırası ile %25,2, %27,2 ve %19,3).

"Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum." maddesine katılımcıların %52,1'i katılıyorum, %24,3'ü kararsızım cevabını vermiştir.

"Çalıştığım merkezde mukopolisakkaridoz tanı ve tarama testlerini planlayabileceğimi biliyorum." maddesine katılımcılar %38,8 oranında katılıyorum, %22,9 oranında kararsızım ve %19,3 oranında katılmıyorum cevabını vermiştir.

"Mukopolisakkaridozların tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim." maddesine katılmıyorum (%49,5), "Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim." maddesine katılıyorum (%62,8) cevabı ağırlıklı olarak verilmiştir.

Katılımcıların "Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi" sorularına verdikleri cevaplar Tablo 13'de gösterilmiştir. Doğru cevaplar koyu renkle işaretlenmiştir.

Tablo 13: “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına verilen cevapların dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)	Doğru sayısı (%)
Mukopolisakkaridoz tanılı hastaların (tüm tipler) görülme sıklığı nedir?			
2.000-5.000'de bir	30	6,9	
5.000-10.000'de bir	44	10,1	
10.000-50.000'de bir	94	21,6	94 (21,6)
50.000-100.000'de bir	122	28,0	
100.000'de birden daha nadir	146	33,5	
MPS'lerin klinik belirtilerini biliyorum.			
Hayır	91	20,9	
Evet	293	67,2	---
Fikrim yok	52	11,9	
MPS'lerin klinik bulgularından 5 tanesini yazınız. (Verilen doğru cevapların sayısı)			
0	45	10,3	
1	21	4,8	
2	29	4,6	
3	28	6,4	254 (58,3)
4	68	15,6	
5	254	58,3	
MPS tiplerinin mental etkilenimleri farklı olabilir.			
Hayır	1	0,2	
Evet	408	93,6	408 (93,6)
Fikrim yok	27	6,6	
Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur.			
Hayır	240	55,0	
Evet	143	32,8	240 (55,0)
Fikrim yok	53	12,2	
Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir.			
Hayır	261	59,9	
Evet	103	23,6	261 (59,9)
Fikrim yok	72	16,5	
Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir.			
Hayır	234	53,7	
Evet	97	22,2	234 (53,7)
Fikrim yok	105	24,1	
Ülkemizde MPS yenidoğan tarama programında taranmamaktadır.			
Hayır	94	21,6	
Evet	327	75,0	327 (75,0)
Fikrim yok	15	3,4	
Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS tipleri taranabilir.			
Hayır	99	22,7	
Evet	216	49,5	99 (22,7)
Fikrim yok	121	27,8	

MPS hastaları erişkin döneme tanı almadan gelebilir.			
Hayır	44	10,1	
Evet	319	73,2	319 (73,2)
Fikrim yok	73	16,7	
Akraba evlilikleri MPS sıklığını artırır.			
Hayır	1	0,2	
Evet	413	94,7	413 (94,7)
Fikrim yok	22	5,0	
MPS kesin tanısı idrar glukozaminoglikan analizi ile konur.			
Hayır	128	29,4	
Evet	183	42,0	128 (29,4)
Fikrim yok	125	28,7	
MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi mümkündür.			
Hayır	0	0	
Evet	410	94,0	410 (94,0)
Fikrim yok	26	6,0	
MPS hastalarının gelişmiş bulguları enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemez.			
Hayır	65	14,9	
Evet	261	59,9	261 (59,9)
Fikrim yok	110	25,2	
MPS hastalarının beklenen yaşam süreleri enzim replasman tedavisi ile değiştirilemez.			
Hayır	313	71,8	
Evet	17	3,9	313 (71,8)
Fikrim yok	106	24,3	
MPS hastalarının prognozunda erken tanı önemlidir.			
Hayır	2	0,5	
Evet	417	95,6	417 (95,6)
Fikrim yok	17	3,9	
MPS tedavi seçenekleri nelerdir? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir)			
Destek tedavileri	403	92,4	
Diyet tedavisi	265	60,7	
Enzim replasman tedavisi	424	97,2	
Gen tedavileri	241	55,2	9 (2,1)
Hematopoetik kök hücre transplantı	191	43,8	
Substrat azaltıcı medikal tedaviler	230	52,7	
Vitamin desteği	246	56,4	

Mukopolisakkaridozların görülme sıklığının sorgulandığı soruya katılımcıların yalnızca %21,6'sı doğru cevap vermiştir ve bu soru en az doğru yapılan sorulardan biri olmuştur. Görülme sıklığının daha nadir olduğunu düşünen; 100.000'de birden daha nadir veya 50.000-100.000 arasında diyenlerin oranı ise doğru yanıttan daha fazladır (sırası ile %33,5 ve %28).

Mukopolisakkaridozların klinik belirtilerini biliyorum yargısına evet diyen katılımcı oranı %67,2'dir. Bu sorunun doğru cevabı olmayıp, puanlamaya katılmamıştır. Mukopolisakkaridozların klinik bulgularından 5 tanesini doğru bir şekilde yazabilen katılımcı oranı ise %58,3'tür. Açık uçlu olan bu soruya verilen cevapların detayları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Mukopolisakkaridoz tiplerinin mental etkilenmelerinin farklı olabileceğini doğru bilen katılımcı oranı %93,6 olmuştur ve en çok doğru yanıtlanan sorulardan biri olmuştur. "Tüm mukopolisakkaridoz hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur." sorusuna hayır diyerek doğru cevaplayan katılımcı oranı %55,0 saptanmıştır.

Katılımcıların %59,9'u "Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir." maddesine hayır diyerek doğru cevap vermiştir. "Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir." sorusuna %53,7 oranında hayır denilerek doğru cevap verilmiştir.

Ülkemizde yenidoğan tarama programında MPS'nin taranmadığını bilen katılımcı oranı %75,0 idi. Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS taranamayacağını bilen katılımcı oranı ise yalnızca %22,7 idi. Katılımcıların %49,5'i MPS genişletilmiş yenidoğan tarama ile taranabilir diyerek bu soruyu en fazla yanlış yapılan sorulardan biri yapmışlardır.

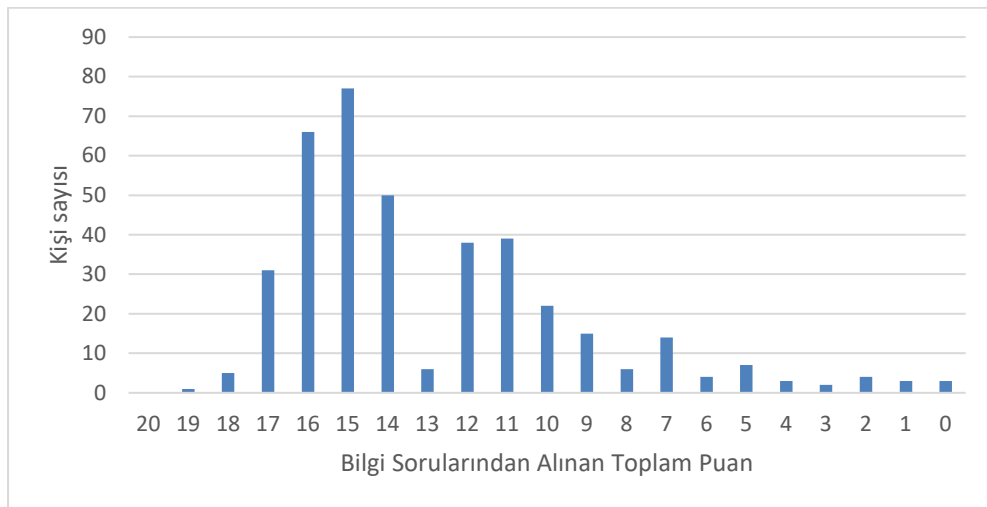
Katılımcıların %73,2'si MPS hastalarının erişkin döneme tanı almadan gelebileceğini doğru olarak bilmiştir. Doğru cevap oranının en fazla olduğu sorulardan biri akraba evliliklerinin MPS sıklığını arttırdığını sorgulayan soruydu, katılımcıların %94,7'si doğru cevaplamıştır.

İdrar glukozaminoglikan analizi ile MPS'nin kesin tanısının konamayacağını doğru bilen katılımcı oranı %29,4 iken, katılımcıların yarısına yakını (%42,0) idrarda GAG analizi ile kesin tanı konabileceğini belirtmiştir.

En fazla doğru cevap verilen (%94,0) sorulardan biri de "Mukopolisakkaridoz tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi mümkündür." sorusudur. Mukopolisakkaridoz hastalarının gelişmiş bulgularının enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemeyeceğini doğru bilen katılımcı oranı %59,9'dur. Katılımcıların %71,8'i enzim replasman tedavisi ile beklenen yaşam süresinin değiştirilebileceğini doğru bilmiştir. "Mukopolisakkaridoz hastalarının prognozunda erken tanı önemlidir." sorusuna evet diyerek doğru cevap veren katılımcı oranı %95,6'dır, bu soru en fazla doğru yanıtlanan sorudur.

"Mukopolisakkaridoz tedavi seçenekleri nelerdir?" sorusuna katılımcıların en sık verdiği iki cevap %97,2 oranında enzim replasman tedavisi ve %92,4 oranında destek tedavileridir, her iki yanıtta doğrudur. Diğer doğru yanıt olan hematopoetik kök hücre transplantı katılımcıların %43,8'i tarafından işaretlenmiştir. Yanlış cevaplardan; %60,7 oranında diyet tedavisi, %56,4 oranında vitamin desteği cevabı verilmiştir. Gen tedavileri (%55,2) ve substrat azaltıcı medikal tedaviler (%52,7) rutin kullanımda olmayan geliştirilmekte olan tedaviler olduğundan doğru kabul edilmemiş ancak katılımcıların yaklaşık yarısı tarafından işaretlenmiştir.

Bilgi sorularından tamamına doğru cevap vererek 20 tam puan alan hiç katılımcı yoktur. Bilgi sorularından alınan ortalama puan $12,88 \pm 3,52$, ortanca değer 14,00 (min: 0,00- maks: 19,00) olarak saptanmıştır. Katılımcıların 3'ü ise hiç puan alamamıştır. Bilgi sorularından alınan toplam puanlar Tablo 14'te, puanların dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14: "Hekimlerin bilgi düzeyi" sorularından aldıkları puanların dağılımı

Tablo 14: Katılımcıların bilgi sorularından aldıkları puan (20 üzerinden)

	Frekans (n)	Yüzde (%)		Frekans (n)	Yüzde (%)
20 puan	0	,0	10 puan	22	5,0
19 puan	1	0,2	9 puan	15	3,4
18 puan	5	1,1	8 puan	6	1,4
17 puan	31	7,1	7 puan	14	3,2
16 puan	66	15,1	6 puan	4	0,9
15 puan	77	17,7	5 puan	7	1,6
14 puan	50	11,5	4 puan	3	0,7
13 puan	46	10,6	3 puan	2	0,5
12 puan	38	8,7	2 puan	4	0,9
11 puan	39	8,9	1 puan	3	0,7
			0 puan	3	0,7

Mukopolisakkaridozların klinik belirtilerinden 5 tanesinin yazılmasını isteyen açık uçlu soruya katılımcıların verdikleri yanıtlar Tablo 15'te gösterilmiştir. Katılımcıların en fazla verdiği cevap %76,15 ile (n=332) kaba yüz görünümü olmuştur. Sırası ile diğer en sık verilen cevaplar arasında; kas iskelet tutulumu (%51,80), sinir sistemi tutulumu (%47,94), boy kısalığı (%41,51), hepatomegali (%38,30) ve splenomegali (%31,42) mevcuttur. En sık verilen yanlış cevaplara bakıldığında; %2,06 oranında ekstremitte kısalığı, %1,38 oranında hipoglisemi, %1,38 oranında gastrointestinal sistem tutulumu ve %0,92 oranında sitopeniler cevabı verildiği görülmektedir.

Tablo 15: "MPS'lerin klinik belirtilerinden 5 tanesini yazınız" sorusuna verilen cevaplar

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Doğru cevaplar		
Kaba yüz görünümü	332	76.15
Hepatomegali	167	38.30
Splenomegali	137	31.42
Kas iskelet sistemi	224	51.38
Eklem katılığı	22	5.05
Kifoskolyoz, vertebra anomalisi	13	2.98
Dizostosis multipleks	10	2.29
Kemiklerde ağırlı şişlikler	1	0.23
Atlantoaksiyel dislokasyon	3	0.69
Göğüs deformiteleri	1	0.23
Sinir Sistemi Tutulumu	209	47.94
Hidrosefali	11	2.52
Makrosefali	10	2.29
Mental retardasyon	200	45.87
Karpal tünel sendromu	3	0.69
Solunum Sistemi Tutulumu	36	8.26
Üst solunum yolu darlığı, adenoid hipertrofisi	8	1.83
Obstrüktif uyku apnesi	8	1.83
Kronik akciğer	1	0.23
Boy kısalığı	181	41.51
Görme problemleri	162	37.16
Korneal bulanıklık	23	5.28
Katarakt	59	13.53
İşitme problemleri	70	16.06
Makroglossi	80	18.35
Kardiyak anomaliler	114	26.15
Kapak tutulumu	11	2.52
Kardiyomyopati	28	6.42
Sık otit	17	3.90
Herniler	11	2.52
Diş bulguları	8	1.83
Mongol lekeleri	4	0.92
Kısa boyun	4	0.92
Cilt bulguları	3	0.69
Hipertrikoz	3	0.69
Karın şişliği	1	0.23
Yanlış Cevaplar		0.00
Kısa ekstremiteler	9	2.06
Hipoglisemi	6	1.38
Gastrointestinal sistem tutulumu, kusma	6	1.38
Sitopeniler	4	0.92
Hipotiroidi	1	0.23
Hipotoni	1	0.23
” Red spot ”	1	0.23
Transaminaz yüksekliği	1	0.23

Katılımcılara mukopolisakkaridozlarla ilgili bilgiye gereksinimleri olması halinde başvuracakları kaynaklar sorulduğunda en sık verilen üç cevap: Up-to-date (%88,3), metabolizma uzmanları (%80,7) ve PubMed'dir (%80,5). Diğer cevaplar azalan sıra ile; %67,6 oranında "Textbook"lar, %51,8 oranında kıdemlilerim, %49,7 oranında OMIM, %34,4 oranında Medscape, %33,9 oranında bireysel haberleşme geçmişim (Whatsapp, e-posta vb.), %27,5 oranında diğer basılı kaynaklar, %26,8 oranında Google scholar şeklinde olmuştur. Katılımcıların MPS ile ilgili bilgiye gereksinim duymaları halinde başvuracakları kaynaklar Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: "MPS ile ilgili bilgiye ihtiyacım olması halinde şu kaynaklara başvururum." sorusuna verilen cevapların dağılımı

(n=436)	Frekans (n)	Yüzde (%)
MPS ile ilgili bilgiye ihtiyacım olması halinde şu kaynaklara başvururum (Birden fazla yanıt işaretlenebilir).		
Up-to-date	385	88,3
Metabolizma uzmanları	352	80,7
PubMed	351	80,5
"Textbook"lar	295	67,6
Kıdemlilerim	226	51,8
OMIM	217	49,7
Medscape	150	34,4
Bireysel haberleşme geçmişim (Whatsapp, e-posta vb.)	148	33,9
Diğer basılı kaynaklar	120	27,5
Google scholar	117	26,8
Diğer	2	0,4
Dynamed	1	0,2
Çocuk genetik uzmanları	1	0,2

4.3.2. GEÇERLİLİK ANALİZLERİ

Anket oluşturulurken birbiri ile bağ kurulmuş benzer maddeler oluşturulmuştu (Bakınız; 4.2. Teorik Analiz ve Anket Oluşturma). Bunlar; anketin MPS farkındalığı başlığı altındaki; fo6-fo8-fo27, fo10-fo13, fo15-fo22, fo24-fo33, fo25-fo26, fo16-fo17-fo28, fo29-fo30 no'lu sorularıdır. Benzer madde grupları içerisinde birbirleri ile olan uyumları incelendiğinde sınıf içi korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı elde edilse bile ICC değerleri 0,50'ten düşük olması sebebiyle zayıf uyum elde edilmiştir. Bu nedenle açıklayıcı faktör analizinde ölçeğe ait maddelerin tamamı dahil edilecektir. Tablo 17'de benzer maddeler arasındaki uyum gösterilmiştir.

Tablo 17: Benzer maddeler arasındaki uyumun incelenmesi

	ICC (%95 CI)	P
fo6		
fo8	0,070 (0,015 - 0,13)	<0,001
fo27		
fo10	0,261 (0,261 - 0,426)	<0,001
fo13		
fo15	0,405 (0,323 - 0,48)	<0,001
fo22		
fo24	0,146 (0,053 - 0,237)	<0,001
fo33		
fo25	0,493 (0,419 - 0,561)	<0,001
fo26		
fo16	0,167 (0,108 - 0,229)	<0,001
fo17		
fo28		
fo29	0,455 (0,377 - 0,526)	<0,001
fo30		

fo: farkındalık ölçeği, ICC (%95 CI): Sınıf içi korelasyon katsayısı (%95 güven aralığı), p: anlamlılık

4.3.2.1. Açıklayıcı Faktör Analizi

Açıklayıcı faktör analizinde (AFA), faktör çıkarımı için temel bileşenler analizi metodu ve döndürme işlemi için de varimax yöntemi kullanılmıştır. İlk analiz sonucunda 8 faktörlü yapı elde edilmiştir. Bir maddenin iki farklı faktörde yer aldığı, binişik madde olduğu durumlarda maddeler ölçekten çıkarılmıştır. Binişik maddeler analizden çıkartılırken; farklı faktörler altındaki özdeğerleri arasındaki fark değerlendirilmiş ve farkı en az olan binişik madde çıkartılmıştır. Farklı faktörler altındaki özdeğerleri arasındaki fark 0,1'den fazla olan maddeler çıkartılmamıştır. Madde 12, 15, 19, 31, 4, 3, 16 ve 8 iki faktör altında da yer alan binişik maddeler olduklarından teker teker ölçekten çıkarılmış, her bir madde çıkartıldıktan sonra AFA tekrarlanmıştır. Bu maddeler ölçekten çıkarıldıktan sonra tekrarlanan AFA sonucunda toplam 7 faktörlü bir yapı oluşmuştur. Bu 7 faktörden ikisi 2 maddeden oluşmaktadır. Bir boyutun altında en az 3 maddesi olması gerekliliğinden ve bu faktörlerin güvenilirlikleri düşük olduğu için madde 9, 2, 17 ve 18 ölçekten çıkarılmıştır. Her bir madde çıkarımı sonrası AFA tekrarlanmıştır. Toplam 11 maddenin ölçekten çıkarılması sonrasında tekrarlanan analiz sonucunda 5 faktörlü, 22 maddeden oluşan bir yapı elde edilmiş ve Tablo 18'de sunulmuştur. Bu yapının açıklayıcı faktör analizi sonuçları ise Tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 18: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği

Faktör (Boyut)	Madde No	
Faktör 1	fo5	Mukopolisakkaridozlar ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.
	fo7	Klinik pratiğimde Mukopolisakkaridozları ayırıcı tanıda düşünebilirim.
	fo6	Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.
	fo17	Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan, kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.
	fo32	Mukopolisakkaridozların tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim.
	fo1	“Nadir Hastalıklar” tanımının ne demek olduğunu biliyorum.

Faktör 2	fo28	Mukopolisakkaridoz hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var.
	fo29	Mukopolisakkaridoz hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim.
	fo27	Mukopolisakkaridoz hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterim.
	fo33	Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim.
	fo30	Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum.
Faktör 3	fo14	*Metabolik dekompanseasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından Mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.
	fo13	*Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan Mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.
	fo10	*Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.
	fo24	* Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.
	fo11	*Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.
Faktör 4	fo21	Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemine yapabilirim.
	fo22	Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.
	fo23	Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.
Faktör 5	fo25	Mukopolisakkaridoz hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim.
	fo26	Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.).
	fo20	Kırsalda çalışırken Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.
Fo: farkındalık ölçeği *Tersten puanlanan maddeler		

Oluşan faktörler ve bu faktörlerin maddeleri incelendiğinde, faktörlerin temsil ettikleri tutumlar şu şekilde isimlendirilmiştir;

- Faktör 1: Tanıma
- Faktör 2: Eğitim Gereksinimi
- Faktör 3: MPS'nin Önemi
- Faktör 4: MPS Yönetimi
- Faktör 5: Endişeler

Tablo 19: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğine ait açımlayıcı faktör analizi sonucu

	Faktör Ağırlıkları					Extraction (Çıkarım)	Anti-image korelasyon katsayısı
	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4	Faktör 5		
fo5	0,703					0,643	0,885
fo7	0,649					0,638	0,826
fo6	0,626					0,569	0,824
fo17	0,618					0,424	0,850
fo32	0,592					0,501	0,858
fo1	0,588					0,367	0,837
fo28		0,788				0,656	0,844
fo29		0,782				0,638	0,831
fo27		0,744				0,626	0,864
fo33		0,743				0,599	0,841
fo30		0,523				0,503	0,905
fo14			0,786			0,646	0,755
fo13			0,746			0,596	0,750
fo10			0,663			0,467	0,796
fo24			0,627			0,407	0,813
fo11			0,610			0,439	0,835
fo21				0,787		0,645	0,805
fo22				0,776		0,707	0,841
fo23				0,623		0,636	0,905
fo25					0,833	0,711	0,680
fo26					0,711	0,551	0,707
fo20					0,639	0,446	0,753

fo: farkındalık ölçeği

Açımlayıcı faktör analizi sonucunda oluşan 22 maddenin çıkarım (extraction) değerleri 0,367 ile 0,711 arasında değişmektedir ve tamamı istendiği gibi 0,3 ve üzerinde bulunmuştur. Maddelerin anti-image korelasyon matrisinde köşegen korelasyon katsayıları 0,680 ile 0,905 arasında değişmektedir ve tamamı 0,5'in üzerinde saptanmıştır. Ölçeği oluşturan maddelerin faktör ağırlıkları 0,523 ile 0,833 arasında değişmekte olup tamamı istendiği gibi 0,4'ün üzerindedir (Tablo 16).

Gerekli maddeler çıkarıldıktan sonra Kaiser-Mayer-Olkin örneklem yeterliliği değeri 0,829 ve Bartlett testi ki-kare değeri de 3151,113 ($p < 0,001$) olarak elde edilmiştir. Bu değerler veri setinin faktör analizi için uygunluğunu ortaya koymaktadır.

Analiz sonucunda 5 faktörlü bir yapı ortaya konmuştur. Faktör 1 varyansın %13,7'sini, faktör 2 toplam varyansın %12,69'unu, faktör 3 toplam varyansın %11,68'ini, faktör 4 varyansın %10,03'ünü, faktör 5 varyansın %8,64'ünü açıklamaktadır. Toplamda 5 boyut ile toplam varyansın %56,41'lik kısmı açıklanmaktadır. Varyans açıklama oranları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 20: "Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği" alt boyutlarının özellikleri

	Faktör özdeğerleri	Faktör açıklayıcıları (VAO)	Kümülatif VAO
Faktör 1	2,943	13,376	13,376
Faktör 2	2,793	12,696	26,072
Faktör 3	2,570	11,680	37,752
Faktör 4	2,208	10,037	47,789
Faktör 5	1,902	8,645	56,434

VAO: Varyans açıklama oranı

4.3.2.2.Doğrulayıcı Faktör Analizi

Doğrulayıcı faktör analizinde (DFA), maksimum olabilirlik kullanılabilmesi için verilerin normal dağılıma uygun olması gerekmektedir. Yapılan Multivariate normallik testinde kritik değerin 25,89 olduğu belirlenmiştir. Bu değerin 10'un altında olması mükemmel bir sonuç iken 20'ye kadar genellikle sorun teşkil etmediği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Çoklu normallik varsayımı sağlanmadığı için hesaplama yöntemi olarak Bootstrap ML (Maximum likelihood) kullanılmıştır ve Bootstrap analizinde 5000 yeniden örneklem tercih edilmiştir.

Toplam 22 madde ile oluşturulan 5 faktörlü birinci düzey doğrulayıcı faktör analizi sonucunda modifikasyon indeksleri incelendiğinde elde edilen DFA sonuçları Tablo 21'de sunulmuştur. Doğrulayıcı faktör analizi sonucunda aynı faktör altında bulunan madde olmadığından hiçbir maddenin ölçekten çıkarılması gerekmemiştir.

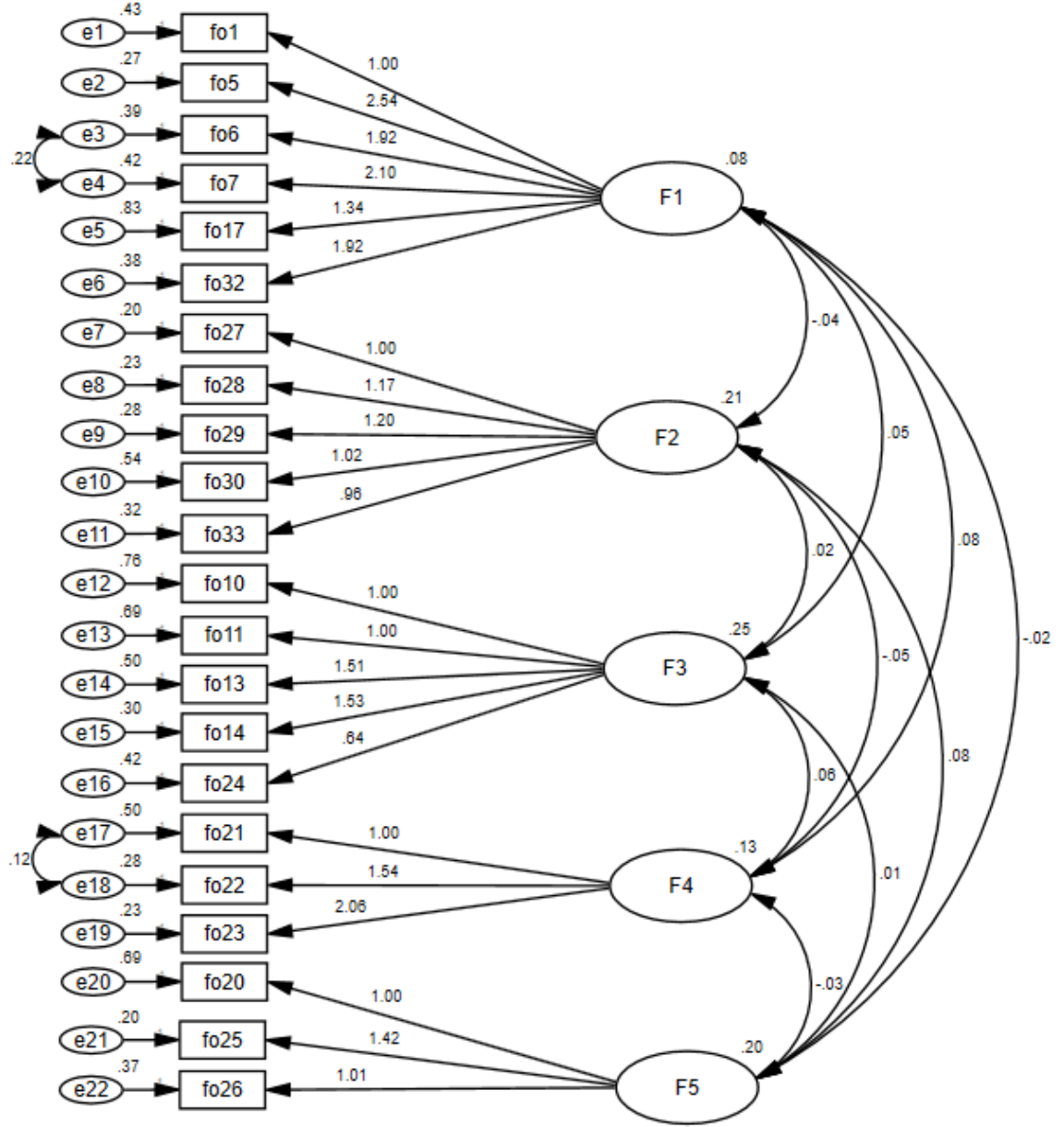
Tablo 21: Ölçeğe ait doğrulayıcı faktör analizi sonucu

Maddeler		Faktörler	β^1 (%95 Güven aralığı)*	β^2 (%95 Güven aralığı)*	S. hata	p
fo1	<---	F1	0,395 (0,302 – 0,484)	1 (1 - 1)	...	...
fo5	<---	F1	0,807 (0,739 - 0,866)	2,542 (2,028 - 3,306)	0,326	<0,001
fo6	<---	F1	0,654 (0,577 - 0,718)	1,922 (1,461 - 2,590)	0,291	<0,001
fo7	<---	F1	0,674 (0,601 - 0,740)	2,101 (1,610 - 2,811)	0,314	<0,001
fo17	<---	F1	0,381 (0,270 - 0,480)	1,339 (0,898 - 1,911)	0,260	<0,001
fo32	<---	F1	0,656 (0,582 - 0,721)	1,918 (1,473 - 2,587)	0,288	<0,001
fo27	<---	F2	0,718 (0,636 - 0,800)	1 (1 - 1)	...	...
fo28	<---	F2	0,750 (0,664 - 0,829)	1,172 (0,941 - 1,448)	0,130	<0,001
fo29	<---	F2	0,720 (0,625 - 0,798)	1,196 (0,957 - 1,472)	0,132	<0,001
fo30	<---	F2	0,542 (0,442 - 0,635)	1,023 (0,765 - 1,329)	0,145	<0,001
fo33	<---	F2	0,618 (0,505 - 0,722)	0,961 (0,723 - 1,225)	0,128	<0,001
fo10	<---	F3	0,497 (0,382 - 0,606)	1 (1 - 1)	...	...
fo11	<---	F3	0,517 (0,414 - 0,609)	1,004 (0,783 - 1,318)	0,138	<0,001
fo13	<---	F3	0,730 (0,658 - 0,791)	1,514 (1,181 - 2,024)	0,217	<0,001
fo14	<---	F3	0,81 (0,741 - 0,869)	1,530 (1,186 - 2,068)	0,229	<0,001
fo24	<---	F3	0,439 (0,317 - 0,554)	0,637 (0,466 - 0,842)	0,095	<0,001
fo21	<---	F4	0,450 (0,340 - 0,560)	1 (1 - 1)	...	...
fo22	<---	F4	0,72 (0,647 - 0,782)	1,544 (1,264 - 1,982)	0,186	<0,001
fo23	<---	F4	0,837 (0,773 - 0,897)	2,064 (1,624 - 2,768)	0,296	<0,001
fo20	<---	F5	0,474 (0,366 - 0,568)	1 (1 - 1)	...	...
fo25	<---	F5	0,821 (0,715 - 0,942)	1,423 (1,130 - 1,915)	0,200	<0,001
fo26	<---	F5	0,593 (0,476 - 0,694)	1,010 (0,741 - 1,408)	0,172	<0,001

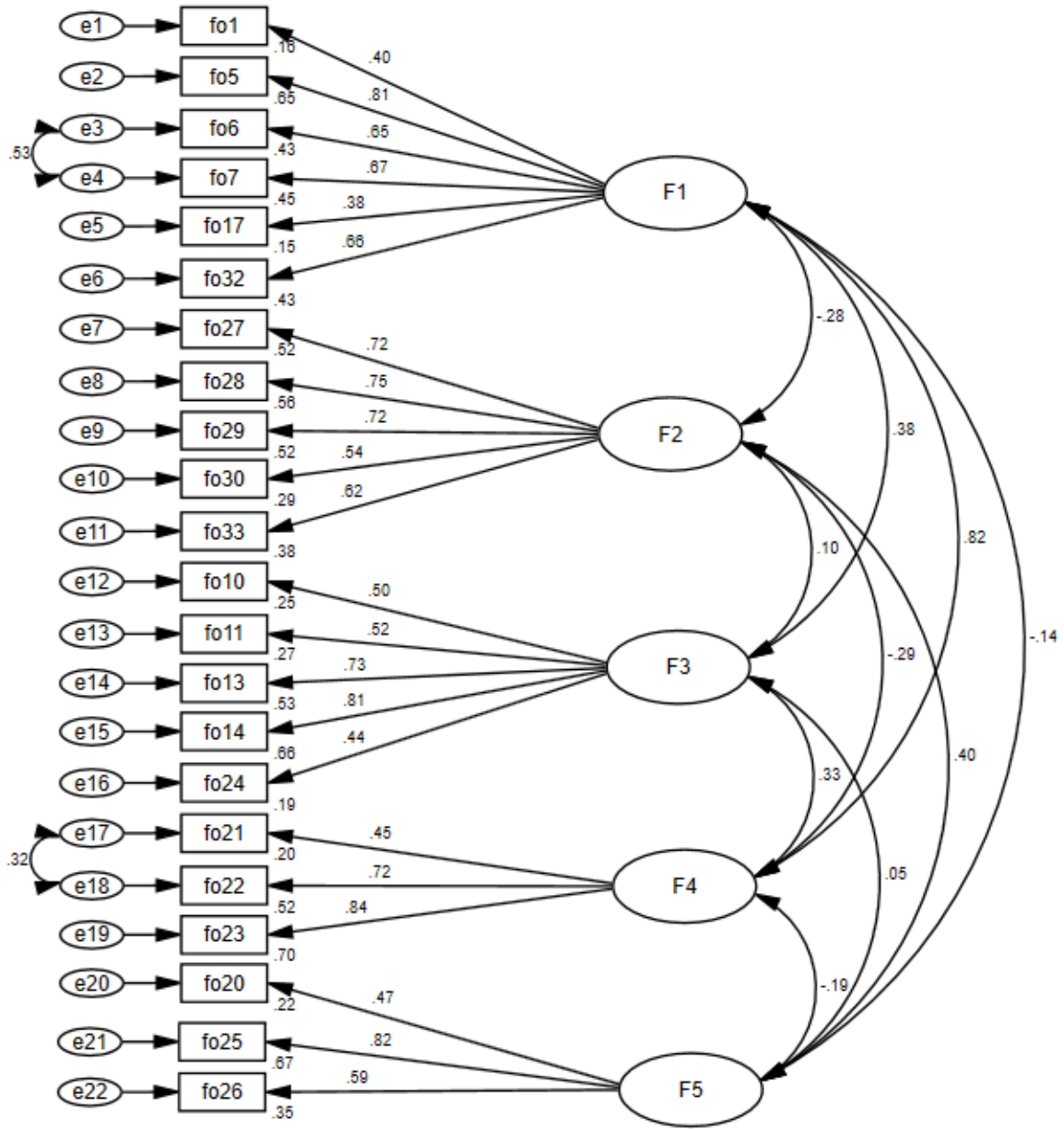
β^1 : Standartlaştırılmış beta katsayısı, β^2 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, * Bootstrap %95 güven aralığı, S: Standart, fo: Farkındalık ölçeği: p: anlamlılık

Üç farklı modifikasyon işlemi gerçekleştirilmiş ve uyum değerleri incelendiğinde CMIN/DF (446,246/197)=2,265, GFI=0,913, IFI=0,917, TLI=0,902, CFI=0,916, RMSEA=0,054, SRMR=0,069 olarak elde edilmiştir. Model uyum değerleri, Tablo 4’te verilen aralıklara göre değerlendirilmiştir ve model uyum değerlerinin tamamı “kabul edilebilir” uyumluluktadır.

Maddelere ait tüm yol katsayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Genel olarak ölçeğe ait yapı geçerliliği sağlanmıştır. Toplam 22 maddeden oluşan beş faktörlü bir yapı elde edilmiştir. Ölçeğe ait standartlaştırılmamış ve standartlaştırılmış yol katsayıları Şekil 15 ve 16’da gösterilmiştir.



Şekil 15: Ölçeğe ait standartlaştırılmamış yol katsayıları



Şekil 16: Ölçeğe ait standartlaştırılmış yol katsayıları

4.3.3. GÜVENİLİRLİK ANALİZLERİ

Her bir maddenin madde toplam korelasyon katsayıları, madde silindiğinde Cronbach's alfa değerleri ve faktörlerin Cronbach's alfa değerleri Tablo 22'de sunulmuştur. Cronbach's alfa korelasyon katsayıları Tablo 5'te gösterildiği gibi yorumlanmıştır. Cronbach's alfa katsayıları faktör 1 için 0,774, faktör 2 için 0,792, faktör 3 için 0,740, faktör 4 için 0,747 ve faktör 5 için 0,625 olarak elde edilmiştir. Tüm faktörler için Cronbach alfa katsayısı 0,6 ila 0,8 arasında olduğundan tüm faktörler oldukça güvenilir olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca madde toplam korelasyonların tamamı 0,3'nin üzerinde elde edilmiştir. Ölçeğe ait iç güvenirlik sağlanmıştır. Yirmiiki maddelik ölçeğin Cronbach's alfa katsayısı 0,736 olarak bulunmuştur, bu değer oldukça güvenilir olarak yorumlanır.

Tukey's toplanabilirlik testine göre ölçeğin toplanamaz olduğu bulunmuştur ($F=53,543$, $p<0,001$). Bu nedenle ölçeğin her bir alt boyutu kendi içerisinde değerlendirilmeli ve ölçeğin geneline ait bir puanlama yapılmamalıdır.

Tablo 22'de madde silindiğinde faktörün Cronbach's alfa katsayısını arttıran maddeler koyu renkle işaretlenmiştir. Bu maddeler; fo1, fo17, fo20, fo21 ve fo30'dur. Ancak korelasyon matrislerinde hiçbir madde negatif ilişkili olmadığından ve maddenin silinmesi Cronbach's alfa değerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmayacağından bu maddelerin hiçbirisi silinmemiştir.

Tablo 22: Ölçeğe ait güvenirlik analizi sonucu

		Madde-toplam korelasyonu	Madde silindiğinde Cronbach's alfa	Cronbach's alfa
Faktör 1	fo1	0,351	0,777	0,774
	fo5	0,673	0,699	
	fo6	0,617	0,716	
	fo7	0,640	0,708	
	fo17	0,354	0,789	
	fo32	0,519	0,741	
Faktör 2	fo27	0,608	0,745	0,792
	fo28	0,643	0,730	
	fo29	0,649	0,726	
	fo30	0,461	0,797	
	fo33	0,531	0,765	
Faktör 3	fo10	0,478	0,706	0,740
	fo11	0,463	0,711	
	fo13	0,549	0,677	
	fo14	0,629	0,646	
	fo24	0,415	0,727	
Faktör 4	fo21	0,495	0,748	0,747
	fo22	0,683	0,542	
	fo23	0,557	0,688	
Faktör 5	fo20	0,358	0,661	0,625
	fo25	0,569	0,343	
	fo26	0,403	0,569	

Tukey toplanabilirlik testi (F=53,543, p<0,001)

fo: farkındalık ölçeği

4.4. MPS FARKINDALIK ÖLÇEĞİ SONUÇLARI

Geçerliliği ve güvenilirliği sınanmış, kullanılmaya uygun “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği” son hali Ek-6’da verilmiştir. Ölçek maddelerine verilen cevaplar “tamamen katılıyorum” 4, “katılıyorum” 3, “kararsızım” 2, “katılmıyorum” 1 ve “asla katılmıyorum” 0 olarak puanlanmıştır. Bazı anket soruları tersten puanlanmıştır, ölçeğin yalnızca faktör 3 boyutundaki 5 soru (fo10, fo11, fo13, fo14, fo24) tersten puanlanan anket sorularındandır. Anket toplanabilir olmadığından her bir boyut için alınan puanlar hesaplanmış ancak toplam bir ölçek puanı hesaplanmamıştır. Katılımcıların her bir ölçek maddesinden ve boyutlardan ayrı ayrı almış oldukları puanlara (0 ila 4 arasında) ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 23’te sunulmuştur.

En düşük ortalama puana sahip iki madde “tanıma” (F1) boyutu altındaki “*MPS’lerin tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim*” ($1,323 \pm 0,821$) ve “*MPS’lerle ilgili yeterince bilgi sahibiyim*” ($1,860 \pm 0,884$) maddeleri olmuştur. “Tanıma” (F1) boyutundan alınan ortalama puan ise $2,65 (\pm 0,70)$ ’dir. En düşük ortalama puana sahip boyut ise $2,30 (\pm 0,66)$ ortalama puanı ile “MPS yönetimi” (F4) boyutudur.

En yüksek ortalama puana sahip iki madde ise “eğitim gereksinimi” (F2) boyutu altındaki “*MPS hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim*” ($3,121 \pm 0,644$) ve “*MPS hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var*” ($3,105 \pm 0,722$) maddeleri olmuştur. En yüksek ortalama puana sahip boyut ise $2,93 (\pm 0,55)$ ortalama puanı ile “eğitim gereksinimi” (F2) boyutudur.

Tablo 23: Ölçeğe ait tanımlayıcı istatistikler

		Ortalama	S. sapma	Ortalama ($\pm$ SS)
Faktör 1 Tanıma	fo1	3,022	0,710	2,65 ($\pm$ 0,70)
	fo5	1,860	0,884	
	fo6	2,543	0,825	
	fo7	2,513	0,874	
	fo17	2,025	0,985	
	fo32	1,323	0,821	
Faktör 2 Eğitim gereksinimi	fo27	3,121	0,644	2,93 ($\pm$ 0,55)
	fo28	3,105	0,722	
	fo29	2,917	0,768	
	fo30	2,582	0,873	
	fo33	2,965	0,718	
Faktör 3 MPS'nin önemi	fo10	2,346	1,004	2,49 ($\pm$ 0,65)
	fo11	2,724	0,969	
	fo13	2,114	1,035	
	fo14	2,474	0,942	
	fo24	2,805	0,724	
Faktör 4 MPS yönetimi	fo21	2,502	0,792	2,30 ($\pm$ 0,66)
	fo22	2,217	0,764	
	fo23	2,204	0,879	
Faktör 5 Endişeler	fo20	2,621	0,942	2,70 ($\pm$ 0,62)
	fo25	2,646	0,775	
	fo26	2,848	0,761	

fo: farkındalık ölçeği, S: standart, SS: standart sapma

Faktör 1'de 6 madde olduğundan 0 ila 24 arasında, faktör 2 ve 3'te 5'er madde olduğundan 0 ila 20 arasında, faktör 4 ve 5'te 3'er madde olduğundan 0 ila 12 arasında alınması mümkündür. Ölçeğin her bir boyutundan (faktöründen) ve bilgi sorularından alınan toplam puanlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 24'te verilmiştir.

“Tanıma” faktöründen (F1) alınan ortalama puan 13,28 iken ortanca puan 13, minimum puan 3 ve maksimum puan ise 24 olarak elde edilmiştir. “Eğitim gereksinimi” faktörüne (F2) ait ortalama puan 14,69 iken ortanca puan 15, minimum puan 5 ve maksimum puan ise 20 olarak elde edilmiştir. “MPS’nin önemi” faktörünün (F3) ortalama puanı 12,46 iken ortanca puan 13, minimum puan 2 ve maksimum puan ise 20 olarak elde edilmiştir. “MPS yönetimi” faktörüne (F4) ait ortalama puan 6,92 iken ortanca puan 7, minimum puan 0 ve maksimum puan ise 12 olarak elde edilmiştir. “Endişeler” faktörü (F5) için ortalama puan 8,11 iken ortanca puan 9, minimum puan 2 ve maksimum puan ise 12 olarak elde edilmiştir.

Hekimlerin MPS bilgi düzeyini ölçen sorulardan 20 puan üzerinden alınan ortalama puan 12,88 iken ortanca puan 14, minimum puan 0 ve maksimum puan ise 19 olarak elde edilmiştir (Tablo 11 ve Tablo 24).

Tablo 24: Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğine ve bilgi puanına ait tanımlayıcı istatistikler

	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı						
F1 – Tanıma	436	13,28	3,51	13,00	3,00	24,00
F2 – Eğitim gereksinimi	436	14,69	2,76	15,00	5,00	20,00
F3 – MPS’nin önemi	436	12,46	3,29	13,00	2,00	20,00
F4 – MPS yönetimi	436	6,92	1,98	7,00	0,00	12,00
F5 – Endişeler	436	8,11	1,88	9,00	2,00	12,00
Hekimlerin MPS Bilgi Düzeyi	436	12,88	3,52	14,00	0,00	19,00

F: faktör, N: sayı, SS: Standart sapma

Bilgi sorularından alınan toplam puanın farkındalık ölçeğinin alt boyutları ile olan ilişkisine bakılmış, bulunan Spearman's rho korelasyon katsayısı (r) Tablo 6 uyarınca yorumlanmıştır. Bilgi sorularından alınan toplam puanın farkındalık ölçeğinin alt boyutları ile olan ilişkisi Tablo 25'te gösterilmiştir. Bilgi toplam puanı ile F1, F3 ve F4 faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki vardır. Bilgi toplam puanı yüksek olan katılımcıların “tanıma”, “MPS'nin önemi” ve “MPS yönetimi” puanları da yüksektir. Bilgi toplam puanı ile “tanıma” faktörü (F1) arasında zayıf şiddette ($r=0,397$; $p<0,001$), “MPS'nin önemi” faktörü (F3) ile zayıf şiddette ($r=0,276$; $p<0,001$) ve “MPS yönetimi” faktörü (F4) ile zayıf şiddette ($r=0,388$; $p<0,001$) pozitif yönlü ilişki vardır. “Eğitim gereksinimi” faktörü (F2) ($p=0,267$) ve “endişeler” faktörü (F5) ($p=0,331$) ile bilgi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 25: Bilgi puanı ile hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Bilgi toplam puan	
	r	p
F1 – Tanıma	0,397	<0,001
F2 – Eğitim gereksinimi	-0,053	0,267
F3 – MPS'nin önemi	0,276	<0,001
F4 – MPS yönetimi	0,388	<0,001
F5 – Endişeler	-0,047	0,331

F: faktör, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, p: anlamlılık ($p<0,05$ anlamlı kabul edildi)

Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeğinin farklı alt boyutlarının birbirleri ile olan ilişkileri Tablo 26'da gösterilmiştir. “Tanıma” faktörü (F1) arttıkça “eğitim gereksinimi” faktörü (F2) azalıyordu, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişkidir ($r=-0,251$, $p<0,001$). “Tanıma” faktörü (F1) ile “MPS'nin önemi” (F3) ve “MPS yönetimi” (F4) arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde ilişki mevcuttur. “Tanıma” faktörü (F1) ile “MPS'nin önemi” (F3) faktörü arasındaki ilişki zayıf şiddette ($r=0,279$, $p<0,001$) ancak “tanıma” faktörü (F1) ile “MPS'nin yönetimi” (F4) faktörü arasındaki ilişki orta şiddette ($r=0,575$, $p<0,001$) bulunmuştur. “Tanıma” faktörü (F1) ile “endişeler” faktörü (F5) arasında bir ilişki yoktur.

“Eğitim gereksinimi” faktörü (F2); “tanıma” faktörü ve “MPS yönetimi” faktörü ($r=-0,264$, $p<0,001$) ile zayıf şiddette ters orantılıdır. “Eğitim gereksinimi” faktörü (F3) ile “endişeler” faktörü (F5) zayıf şiddette pozitif ilişkilidir ($r=0,316$, $p<0,001$).

“MPS’nin önemi” faktörü (F3) ile “MPS yönetimi” faktörü (F4) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır ($r=0,214$, $p<0,01$). “MPS yönetimi” faktörü ile “endişeler” faktörü (F5) arasında zayıf negatif yönlü bir ilişki vardır ($r=-0,127$, $p=0,008$).

Tablo 26: Ölçeğinin alt boyutlarının birbirleri ile ilişkileri

	F1 r(p)	F2 r(p)	F3 r(p)	F4 r(p)	F5 r(p)
F1	-				
F2	-0,251 (<0,001)	-			
F3	0,279 (<0,001)	0,087 (0,069)	-		
F4	0,575 (<0,001)	-0,264 (<0,001)	0,214 (<0,001)	-	
F5	-0,067 (0,163)	0,316 (<0,001)	0,068 (0,154)	-0,127 (0,008)	-

F: faktör, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, p: anlamlılık ($p<0,05$ anlamlı kabul edildi)

“Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği” farklı boyutlarından alınan puanların ve bilgi sorularından alınan puanların hekimin yaşı ile olan ilişkisi Tablo 27’de gösterilmiştir. Yaş arttıkça bilgi sorularından alınan toplam puan da artmaktadır, bu pozitif yönlü zayıf bir ilişkidir ($r=0,253$; $p<0,001$). Yaş ile “tanıma” faktörü (F1) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=0,176$; $p<0,001$). Yaş arttıkça “eğitim gereksinimi” (F2) azalmaktaydı, bu negatif yönlü ilişki çok zayıf saptandı ($r=-0,175$; $p<0,001$). Yaş ile “MPS yönetimi” (F4) faktörü arasında pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=0,213$; $p<0,001$). “Endişeler” faktörü (F5) ile yaş arasında çok zayıf pozitif yönlü bir ilişki vardır. Yaş ile “MPS’nin önemi” (F3) faktörü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (F3: $p=0,666$).

Tablo 27: Bilgi puanı ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutlarının yaşla ilişkisi

	Yaş	
	r	p
Bilgi toplam puan	0,253	<0,001
F1 – Tanıma	0,176	<0,001
F2 – Eğitim gereksinimi	-0,175	<0,001
F3 – MPS’nin önemi	0,021	0,666
F4 – MPS yönetimi	0,213	<0,001
F5 – Endişeler	-0,099	0,038

F: faktör, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

Bilgi puanı ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutlarının hekimlik tecrübesi ile ilişkisi Tablo 28’de gösterilmiştir. Yaş ve hekimlik tecrübesi sonuçları benzerdir.

Hekimlik tecrübesi arttıkça bilgi sorularından alınan toplam puan da artmaktadır, bu pozitif yönlü zayıf bir ilişkidir (r=0,277; p<0,001). Hekim olarak çalışma süresi ile “tanıma” faktörü (F1) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır (r=0,212; p<0,001). Hekim olarak çalışma süresi arttıkça “eğitim gereksinimi” (F2) azalmaktaydı, bu negatif yönlü istatistiksel anlamlı olan ilişki çok zayıf saptandı (r=-0,193; p<0,001). Hekim olarak çalışma süresinin “MPS yönetimi” (F4) faktörü ile çok zayıf pozitif yönlü (r=0,225, p<0,001), “endişeler” faktörü (F5) ile çok zayıf negatif yönlü (r=-0,122, p=0,011) bir ilişkisi vardır.

Tablo 28: Bilgi puanı ve hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği boyutlarının hekimlik tecrübesi ile ilişkisi

	Kaç yıldır hekim olarak çalışıyorsunuz?	
	r	p
Bilgi toplam puan	0,277	<0,001
F1 – Tanıma ve bilgi	0,212	<0,001
F2 – Eğitim gereksinimi	-0,193	<0,001
F3 – MPS’nin önemi	0,019	0,694
F4 – MPS yönetimi	0,225	<0,001
F5 – Endişeler	-0,122	0,011

F: faktör, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

Tablo 29’da “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğinin” farklı boyutlarından alınan puanların yaş, cinsiyet ve branşa göre dağılımı gösterilmiştir.

“Tanıma” faktöründe (F1) 20-25 yaş grubundaki katılımcıların aldığı ortalama puan 12’dir, bu puan diğer tüm yaş gruplarından istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,002$). “Eğitim gereksinimi” faktöründe (F2) alınan puanların ortancalarına bakıldığında; 36-40 yaş grubu ortancası 13,5 olup, 26-30 ve 20-25 yaş gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,010$). Yine “eğitim gereksinimi” faktörü (F2) için 31-35 yaş grubu 20-25 yaş grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük puan almıştır ($p=0,010$). “MPS yönetimi” faktöründen (F4) 20-25 yaş grubunun aldığı ortalama puan 6 olup, diğer tüm yaş gruplarından istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ($p<0,001$). “MPS’nin önemi” (F3) ve “endişeler” (F5) faktörlerinden alınan puanlar ile yaş grupları arasında fark yoktur ($p=0,620$ ve $p=0,133$).

Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeğinin farklı boyutlarından alınan puanların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; kadınlar, “MPS’nin önemi” (F3) ($p=0,006$), ve “endişeler” (F5) ($p=0,027$) faktörlerinde erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. “Tanıma” (F1), “eğitim gereksinimi” (F2) ve “MPS yönetimi” (F4) faktörlerinde alınan puan ortancaları arasında cinsiyete göre bir fark yoktur (F1: $p=0,692$, F2: $p=0,270$ ve F4: $p=0,899$).

Katılımcılar; pediatri, aile hekimliği ve branşı olmayanlar (pratisyenler ve intörnler) olarak sınıflandırılarak, “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği”nin farklı boyutlarından aldıkları puanlar kıyaslanmıştır. Pediatristlerin “tanıma” (F1) faktöründen aldıkları ortalama puan 14, “MPS’nin önemi” (F3) faktöründen aldıkları ortalama puan 13 ve “MPS’nin yönetimi” (F4) faktöründen aldıkları ortalama puan 7’dir, pediatristler bu üç faktörde hem aile hekimlerinden hem de branşı olmayanlardan daha yüksek puan almışlardır ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). “Eğitim gereksinimi” (F2) ve “endişeler” (F5) boyutlarından alınan puanlarda branşlar arasında bir fark yoktur (F2: $p=0,115$ ve F5: $p=0,062$).

Tablo 29: Demografik özelliklere göre “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların karşılaştırılması- 1

	Faktör 1 (/24)		Faktör 2 (/20)		Faktör 3 (/20)		Faktör 4 (/12)		Faktör 5 (/12)	
	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)
Yaş (yıl)										
20-25	11,82±3,50	12,00 (3,00 - 20,00)a	15,17±3,06	15,00 (5,00 - 20,00)b	12,10±3,22	13,00 (4,00 - 19,00)	5,92±1,80	6,00 (0,00 - 9,00)a	8,46±1,83	9,00 (4,00 - 12,00)
26-30	13,49±3,33	14,00 (3,00 - 23,00)b	14,85±2,63	15,00 (7,00 - 20,00)bc	12,39±3,19	13,00 (4,00 - 20,00)	7,13±1,95	7,00 (0,00 - 12,00)b	8,08±1,74	9,00 (3,00 - 12,00)
31-35	13,82±3,08	14,00 (7,00 - 23,00)b	14,04±2,69	14,50 (9,00 - 20,00)ac	12,50±3,30	13,00 (2,00 - 19,00)	7,23±1,78	8,00 (3,00 - 12,00)b	7,86±1,96	8,00 (2,00 - 12,00)
36-40	13,42±3,28	14,00 (7,00 - 19,00)b	13,69±2,75	13,50 (7,00 - 20,00)a	12,76±3,30	13,00 (7,00 - 18,00)	6,73±2,16	7,00 (1,00 - 10,00)b	7,57±2,70	8,00 (2,00 - 12,00)
>41	13,93±4,87	14,00 (4,00 - 24,00)b	14,90±2,77	15,00 (8,00 - 20,00)ab	13,45±4,04	14,00 (6,00 - 20,00)	7,27±2,30	7,00 (1,00 - 12,00)b	8,57±1,78	9,00 (3,00 - 12,00)
Test istatistiği	16,623		13,228		2,638		28,372		7,062	
p**	0,002		0,010		0,620		<0,001		0,133	
Cinsiyet										
Kadın	13,31±3,52	13,00 (3,00 - 24,00)	14,80±2,72	15,00 (7,00 - 20,00)	12,74±3,06	13,00 (4,00 - 20,00)	6,93±1,91	7,00 (0,00 - 12,00)	8,23±1,87	9,00 (2,00 - 12,00)
Erkek	13,22±3,50	13,00 (5,00 - 23,00)	14,38±2,87	16,00 (5,00 - 20,00)	11,70±3,76	12,00 (2,00 - 20,00)	6,89±2,18	7,00 (0,00 - 12,00)	7,80±1,89	8,00 (2,00 - 12,00)
Test istatistiği	18303,000		17489,000		15580,000		18908,000		16244,000	
p*	0,693		0,270		0,006		0,899		0,027	
Branş										
Pediyatri	14,06±3,11	14,00 (7,00 - 24,00)a	14,59±2,61	15,00 (7,00 - 20,00)	12,89±3,27	13,00 (2,00 - 20,00)a	7,38±1,78	7,00 (1,00 - 12,00)a	8,08±1,95	9,00 (2,00 - 12,00)
Aile hekimliği	10,72±3,40	11,00 (3,00 - 18,00)b	14,80±3,34	15,00 (8,00 - 20,00)	10,85±2,92	11,00 (5,00 - 18,00)a	5,45±2,00	6,00 (0,00 - 9,00)b	7,92±1,61	8,00 (4,00 - 12,00)
Branşı olmayanlar	11,67±3,97	12,00 (3,00 - 20,00)b	15,17±2,86	15,00 (5,00 - 20,00)	11,86±3,23	12,00 (6,00 - 19,00)b	5,86±1,90	6,00 (0,00 - 9,00)b	8,63±1,67	9,00 (4,00 - 12,00)
Test istatistiği	53,155		4,320		26,585		64,312		5,576	
p**	<0,001		0,115		<0,001		<0,001		0,062	

*Mann-Whitney U testi, **Kruskal Wallis testi

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

Katılımcıların nadir hastalıklar ve mukopolisakkaridozlarla ilgili klinik tecrübelerinin “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanlarla olan ilişkisi Tablo 30’da gösterilmiştir.

“Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin “tanıma” (F1) ve “MPS yönetimi” (F4) boyutlarından daha önce nadir hastalık gören hekimlerin aldığı puan daha önce nadir hastalık görmeyen hekimlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p=0,006$). Diğer boyutlardan alınan puanlar nadir hastalık tanılı hasta görme deneyiminden etkilenmemiştir.

Daha önce lizozomal depo hastalığı tanılı hasta görme deneyimi olan katılımcıların, “tanıma ve bilgi” (F1, $p<0,001$), “MPS’nin önemi” (F3, $p=0,004$) ve “tanısal süreç” (F4, $p<0,001$) boyutlarından aldıkları puan istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. “Eğitim gereksinimi” ve “endişeler”, daha önce lizozomal depo hastalığı görme deneyiminden etkilenmemiştir.

Ölçekten alınan ortanca puanlar, daha önce görülen MPS hasta sayısı ile kıyaslanmıştır. Daha önce hiç MPS hastası görmemiş olan katılımcıların “tanıma” (F1) faktöründen aldıkları puan ortanca değeri 10’dur ve daha önce herhangi bir sayıda MPS hastası görmüş diğer tüm katılımcı gruplarından istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. Daha önce 1-3 MPS hastası görmüş katılımcıların aynı faktörden (F1, “tanıma”) aldıkları ortanca puan 3’ten fazla hasta görmüş diğer katılımcı gruplarından istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. 4-6 hasta görenler ile 7-9 hasta görenler arasında ve 7-9 hasta görenler ile >10 üstü hasta görenler arasında bir fark yoktur. Ancak >10 hasta gören grup, 4-6 hasta gören gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır ($p<0,001$).

Daha önce MPS tanılı bir hasta görme sıklığına göre katılımcılar gruplandığında, 10’dan fazla MPS hastası görmüş olan hekimlerin 6 ve daha az MPS hastası görmüş (hiç görmemiş, 1-3 hasta ve 4-6 hasta) olanlara göre “eğitim gereksinimi” (F2) puanı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

Daha önce görülen MPS hasta sayısı arttıkça “MPS’nin önemi” (F3) faktöründen alınan puan ortancaları artmaktadır. Bu artış; hiç görmeyenler ile 4’ten fazla görenler arasında ve 1-3 hasta görenler ile 4-6 ve >10 hasta görenler arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

“MPS yönetimi” (F4) faktöründen alınan puan MPS tanılı hasta görme sayısı arttıkça artmaktaydı. Hiç hasta görmeyenler ve 1-3 hasta görenler, 4-6, 7-9 ve >10 hasta görenlerden daha düşük puan almışlardır. 4-6 hasta görenler de >10 hasta görenlerden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır ($p<0,001$).

“Endişeler” (F5) faktöründen alınan puan ortancası, daha önce görülen MPS hasta sayısından etkilenmemiştir ($p=0,222$).

"Daha önce hiç tanısı "Mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündüğünüz bir hasta oldu mu?" sorusuna evet cevabı veren katılımcılar “tanıma” (F1, $p<0,001$), “MPS’nin önemi” (F3, $p<0,001$) ve “MPS yönetimi” (F4, $p<0,001$) faktörlerinden daha yüksek ve “eğitim gereksinimi” (F2, $p=0,003$) faktöründen daha düşük puan almışlardı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. “Endişeler” (F5) faktöründen alınan puan ortancası daha önce MPS’den şüphelenmek deneyiminden etkilenmemiştir ($p=0,519$).

Çalıştığı merkezler MPS hastası takibi yapılan katılımcıların “tanıma” (F1), “MPS’nin önemi” (F3) ve “MPS yönetimi” (F4) faktörlerinden aldıkları puanlar istatistiksel anlamlı olarak çalıştığı merkezde MPS hastası takibi yapılmayanlardan daha yüksektir (F1, $p<0,001$), (F3, $p=0,001$) ve (F4, $p<0,001$). “Eğitim gereksinimi” (F2) ve “endişeler” (F5) faktörlerinden alınan puan ortancaları çalışılan merkezde MPS hasta takibi yapıp yapılmamasından etkilenmemiştir (F2, $p=0,208$ ve F5, $p=0,842$).

Katılımcıların ailelerinde nadir hastalık tanılı birey olup olmaması durumu ile katılımcıların “MPS farkındalık ölçeği”nin herhangi bir boyutundan aldıkları puanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 30: Demografik özelliklere göre “Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların karşılaştırılması- 2

		Faktör 1 (/24)		Faktör 2 (/20)		Faktör 3 (/20)		Faktör 4 (/12)		Faktör 5 (/12)	
		Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)
Daha önce hiç “Nadir Hastalık” tanılı bir hasta gördünüz mü?											
Hayır		11,12±3,2 7	11,50 (3,00 - 18,00)	14,96±3,78	15,00 (8,00 - 20,00)	11,78±2,89	11,00 (6,00 - 18,00)	6,03±1,80	6,00 (2,00 - 9,00)	8,06±1,52	8,00 (5,00 - 11,00)
Evet		13,46±3,4 7	14,00 (3,00 - 24,00)	14,67±2,67	15,00 (5,00 - 20,00)	12,51±3,32	13,00 (2,00 - 20,00)	6,99±1,98	7,00 (0,00 - 12,00)	8,12±1,91	9,00 (2,00 - 12,00)
Test istatistiği		8925,500		59084,500		7506,500		8338,500		6765,000	
p*		<0,001		0,479		0,127		0,006		0,652	
Daha önce hiç “Lizozomal depo hastalığı” tanılı bir hasta gördünüz mü?											
Hayır		10,91±3,3 8	11,00 (3,00 - 18,00)	15,01±3,24	15,00 (5,00 - 20,00)	11,67±3,09	11,50 (5,00 - 18,00)	5,68±1,85	6,00 (0,00 - 9,00)	7,91±1,76	8,00 (4,00 - 12,00)
Evet		13,99±3,2 3	14,00 (4,00 - 24,00)	14,59±2,60	15,00 (7,00 - 20,00)	12,70±3,32	13,00 (2,00 - 20,00)	7,29±1,87	7,00 (1,00 - 12,00)	8,17±1,91	9,00 (2,00 - 12,00)
Test istatistiği		24827,500		14984,500		19945,500		24676,000		18390,500	
p*		<0,001		0,097		0,004		<0,001		0,139	

Mann-Whitney U testi, **Kruskal Wallis testi,

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

	Faktör 1 (/24)		Faktör 2 (/20)		Faktör 3 (/20)		Faktör 4 (/12)		Faktör 5 (/12)	
	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)
Daha önce hiç “Mukopolisakkaridoz” tanılı bir hasta gördünüz mü, gördüyseniz kaç hasta gördünüz?										
Hiç görmedim	10,44±3,49	10,00 (3,00 - 18,00)c	15,31±3,32	15,00 (5,00 - 20,00)b	11,41±3,19	11,00 (6,00 - 18,00)b	5,62±1,98	6,00 (0,00 - 9,00)a	8,10±1,68	9,00 (4,00 - 12,00)
1-3	12,22±2,83	12,00 (4,00 - 20,00)d	15,29±2,70	15,00 (9,00 - 20,00)b	11,82±2,53	12,00 (4,00 - 19,00)bc	6,26±1,65	6,00 (2,00 - 10,00)a	8,40±1,63	9,00 (4,00 - 12,00)
4-6	13,43±2,85	14,00 (5,00 - 20,00)a	14,67±2,42	15,00 (7,00 - 20,00)b	12,60±3,41	13,00 (5,00 - 20,00)a	6,91±1,92	7,00 (1,00 - 11,00)b	8,06±1,75	9,00 (2,00 - 12,00)
7-9	14,51±2,82	15,00 (9,00 - 19,00)ab	14,60±2,25	14,00 (10,00 - 20,00)ab	12,82±3,39	13,00 (6,00 - 18,00)ac	7,45±1,54	8,00 (2,00 - 9,00)bc	8,28±2,32	9,00 (2,00 - 12,00)
>10	15,56±3,07	15,00 (7,00 - 24,00)b	13,78±2,59	14,00 (7,00 - 20,00)a	13,49±3,60	14,00 (2,00 - 20,00)a	8,18±1,65	8,00 (3,00 - 12,00)c	7,83±2,14	8,00 (3,00 - 12,00)
Test istatistiği	112,740		26,353		29,946		104,150		5,704	
p**	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,222	
Daha önce hiç tanısı "Mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündüğünüz bir hasta oldu mu?										
Hayır	11,41±3,35	11,00 (3,00 - 20,00)	15,10±3,06	15,00 (5,00 - 20,00)	11,52±3,20	12,00 (2,00 - 19,00)	6,06±1,92	6,00 (0,00 - 11,00)	8,21±1,78	9,00 (3,00 - 12,00)
Evet	14,63±2,97	15,00 (7,00 - 24,00)	14,39±2,49	14,50 (7,00 - 20,00)	13,13±3,20	14,00 (4,00 - 20,00)	7,53±1,79	8,00 (1,00 - 12,00)	8,04±1,95	9,00 (2,00 - 12,00)
Test istatistiği	35176,500		19248,000		29741,000		33138,000		22300,500	
p*	<0,001		0,003		<0,001		<0,001		0,519	

* Mann-Whitney U testi, **Kruskal Wallis testi,

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

	Faktör 1 (/24)		Faktör 2 (/20)		Faktör 3 (/20)		Faktör 4 (/12)		Faktör 5 (/12)	
	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama± SS	Ortanca (min. - maks.)
Çalıştığınız merkezde "Mukopolisakkaridoz" hastası takibi yapılıyor mu?										
Hayır	11,72±3,74	12,00 (3,00 - 20,00)	14,98±3,52	15,00 (5,00 - 20,00)	11,53±3,18	11,00 (2,00 - 18,00)	6,18±2,16	6,00 (1,00 - 11,00)	8,13±1,71	9,00 (3,00 - 12,00)
Evet	13,73±3,31	14,00 (3,00 - 24,00)	14,60±2,50	15,00 (7,00 - 20,00)	12,73±3,28	13,00 (4,00 - 20,00)	7,13±1,88	7,00 (0,00 - 12,00)	8,11±1,93	9,00 (2,00 - 12,00)
Test istatistiği	21584,000		15080,500		19911,500		20593,000		16653,000	
p*	<0,001		0,208		0,001		<0,001		0,842	
Ailenizde herhangi bir Nadir Hastalık tanısı almış birey var mı?										
Hayır	13,36±3,44	13,00 (3,00 - 24,00)	14,65±2,75	15,00 (5,00 - 20,00)	12,48±3,29	13,00 (2,00 - 20,00)	6,93±1,97	7,00 (0,00 - 12,00)	8,12±1,86	9,00 (2,00 - 12,00)
Evet	10,92±4,69	11,50 (3,00 - 17,00)	15,85±3,00	15,00 (10,00 - 20,00)	11,78±3,59	11,50 (6,00 - 18,00)	6,50±2,27	7,00 (3,00 - 10,00)	7,85±2,38	7,50 (4,00 - 12,00)
Test istatistiği	2171,500		3519,000		2522,000		2683,500		2575,500	
p*	0,090		0,218		0,349		0,554		0,402	

*Mann-Whitney U testi, **Kruskal Wallis testi,

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

4.5. MPS BİLGİ DÜZEYİ SONUÇLARI

Anketin “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” kısmına verilen cevaplar, Tablo 9’da verilen cevap anahtarı uyarınca değerlendirilerek 20 üzerinden puanlanmıştır. Demografik özelliklere göre alınan toplam puanın karşılaştırılması Tablo 31’de gösterilmiştir.

Yaş gruplarına göre bilgi toplam puan ortancaları değerlendirildiğinde; 20-25 yaş grubunun ortancası 11,00’dır ve diğer tüm yaş gruplarının ortancalarından istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Cinsiyete göre bilgi toplam puanlara bakıldığında; kadınların ortancası 14,00 iken erkeklerin ortancası 13,00 olarak elde edilmiştir. Cinsiyete göre bilgi toplam puan ortancaları arasında bir fark vardır ($p<0,001$).

Branşa göre bilgi toplam puan ortancaları değerlendirildiğinde pediatriistlerin ortancası 15,00, aile hekimlerinin ve branşı olmayan (intörn ve pratisyen) hekimlerin ortancası 11,00 olarak elde edilmiştir. Pediatriistlerin bilgi sorularından aldığı toplam puan ortancası diğer branşlardan istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$).

Daha önce hiç “nadir hastalık” tanılı bir hasta görmeyen hekimlerin bilgi toplam puan ortancası 12,00 iken, gören hekimlerin toplam puan ortancası 14,00 idi ($p=0,009$) ve istatistiksel anlamlı olarak yüksekti.

Daha önce hiç “lizozomal depo hastalığı” tanılı bir hasta görmeyen hekimlerin bilgi toplam puan ortancası 11,00 iken, gören hekimlerin toplam puan ortancası istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ve 14,00 idi ($p<0,001$).

Daha önce hiç “mukopolisakkaridoz” tanılı bir hasta görme sıklığına göre bilgi toplam puan ortancaları arasında bir fark vardır ($p<0,001$). Hiç görmeyenlerin ortancası 10,00, 1-3 hasta görenlerin ortancası 12,00, 4-6 hasta görenlerin ortancası 14,00, 7-9 hasta görenlerin ortancası 15,00 ve >10 üstünde hasta görenlerin ortancası 15,00 olarak elde edilmiştir. Görülen MPS tanılı hasta sayısı arttıkça bilgi puanı artmaktaydı. Yalnız bu artış 4-6 ve 7-9 hasta görenler ile 7-9 ve >10 hasta görenler arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 31: Demografik özelliklere göre bilgi puanının karşılaştırılması

	Bilgi puanı		Test istatistiği	p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)		
Yaş (yıl)				
20-25	10,47±4,00	11,00 (0,00 - 17,00)a	46,636	<0,001**
26-30	13,41±3,05	14,00 (1,00 - 19,00)bc		
31-35	13,82±2,41	14,00 (5,00 - 18,00)bc		
36-40	14,11±3,31	15,00 (1,00 - 17,00)b		
>41	11,81±4,83	13,00 (0,00 - 17,00)c		
Cinsiyet				
Kadın	13,22±3,34	14,00 (0,00 - 19,00)	14845,000	<0,001*
Erkek	11,96±3,83	13,00 (0,00 - 18,00)		
Branş				
Pediyatri	13,76±2,86	15,00 (1,00 - 19,00)a	73,679	<0,001**
Aile hekimliği	10,69±3,83	11,00 (0,00 - 17,00)b		
Branşı olmayanlar	9,97±4,25	11,00 (0,00 - 17,00)b		
Daha önce hiç "Nadir Hastalık" tanılı bir hasta gördünüz mü?				
Hayır	11,37±3,87	12,00 (2,00 - 17,00)	8241,500	0,009*
Evet	13,00±3,47	14,00 (0,00 - 19,00)		
Daha önce hiç "Lizozomal Depo Hastalığı" tanılı bir hasta gördünüz mü?				
Hayır	10,09±4,25	11,00 (0,00 - 17,00)	25807,500	<0,001*
Evet	13,72±2,78	14,00 (1,00 - 19,00)		
Daha önce hiç "Mukopolisakkaridoz" tanılı bir hasta gördünüz mü, gördüyseniz kaç hasta gördünüz?				
Hiç görmedim	9,52±4,51	10,00 (0,00 - 17,00)c	119,343	<0,001**
1-3	11,93±3,20	12,00 (1,00 - 18,00)d		
4-6	13,60±2,46	14,00 (5,00 - 19,00)a		
7-9	14,51±2,58	15,00 (7,00 - 18,00)ab		
>10	14,84±1,85	15,00 (6,00 - 18,00)b		
Daha önce hiç tanısı "Mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündüğünüz bir hasta oldu mu?				
Hayır	11,04±3,90	11,00 (0,00 - 18,00)	35280,500	<0,001*
Evet	14,20±2,50	15,00 (1,00 - 19,00)		
Çalıştığınız merkezde "Mukopolisakkaridoz" hastası takibi yapılıyor mu?				
Hayır	11,50±4,39	12,00 (0,00 - 17,00)	20072,000	<0,001*
Evet	13,28±3,12	14,00 (0,00 - 19,00)		
Ailenizde herhangi bir Nadir Hastalık tanısı almış birey var mı?				
Hayır	12,93±3,42	14,00 (0,00 - 19,00)	2777,500	0,702*
Evet	11,35±5,78	13,50 (1,00 - 17,00)		

*Mann-Whitney U testi, **Kruskal Wallis testi, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

Daha önce tanısı "mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündükleri bir hasta ile karşılaşmış olan hekimlerin bilgi puanı istatistiksel anlamlı olarak karşılaşmamış hekimlerden daha yüksekti ($p<0,001$). Daha önce tanısı "mukopolisakkaridoz" olabileceğini düşündükleri bir hasta ile karşılaşmamış hekimlerin ortancası 11,00 iken karşılaşmış hekimlerin bilgi puan ortancası 15,00 olarak elde edilmiştir.

Çalıştıkları merkezde MPS hastası takibi yapılabilen hekimlerin bilgi puanı diğer hekimlerden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Çalıştıkları merkezde MPS hastası takibi yapılabilen hekimlerin bilgi puanı ortancası 14,00 iken diğer hekimlerin bilgi puan ortancası 12,00 idi.

Ailesinde nadir hastalık tanılı birey olması durumu hekimlerin bilgi puanlarını etkilememişti ($p=0,702$).

4.6. EĞİTİM ÖNCESİ VE SONRASI SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzman hekim görüşleri alınarak hazırlanan “Mukopolisakkaridoz bilgilendirme ve farkındalık oluşturma eğitimi” toplantıları toplam 4 farklı üniversitede, 6 farklı seansta ve toplamda 182 hekimin katılımı ile gerçekleştirildi. Eğitim toplantısı sonrası aynı anket yeniden uygulandı. Eğitim toplantısı katılımcılarının %50’si (n=91) eğitim sonrası ankete katıldı.

Eğitim sonrası ankete katılan 91 kişiden 7’si eğitim öncesi ankete katılmamıştı. Eğitim öncesi (n=84) ve eğitim sonrası (n=91) “MPS bilgi düzeyi” ve “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların branşlara göre karşılaştırması Tablo 32’de gösterilmiştir. Eğitim öncesi anketi dolduran 84 kişiden 10’u aile hekimi, 74’ü pediatrist, eğitim sonrası anketi dolduran 91 kişiden 10’u aile hekimi, 81’i pediatristti.

Bilgi sorularından alınan toplam puan ortancası eğitim öncesi aile hekimlerinde 13, pediatristlerde 15 olarak elde edilmiştir. Pediatristlerin eğitim öncesi bilgi puanı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,17$). Eğitim sonrası değerlendirilen bilgi puan ortancaları aile hekimlerinde 15’e pediatristlerde 16’ya yükselmiştir. Eğitim sonrası pediatristlerin aldıkları bilgi puanı ortancası istatistiksel anlamlı olarak aile hekimlerinden daha yüksektir ($p=0,036$).

Eğitim öncesi “tanıma” (F1) boyutundan pediatristlerin aldıkları ortanca puan 14 iken aile hekimlerinin puanı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ve 11’dir ($p=0,036$). Ancak eğitim sonrası alınan “tanıma” puanlarında branşlar arasında bir fark yoktu ($p=0,688$).

Mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeğinin diğer boyutlarının hiçbirinde ne eğitim öncesi ne de eğitim sonrası alınan puanlar arasında bir fark yoktu, alınan puanlar Tablo 32’de gösterilmiştir.

Tablo 32: Branşlara göre eğitim öncesi ve sonrası “MPS bilgi düzeyi” ve “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği” puanları

	Aile hekimleri		Pediatristler		Toplam		Test istatistiği	p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)		
EÖ bilgi	12,80±2,44	13,00 (8,00 - 17,00)	14,45±2,38	15,00 (3,00 - 18,00)	14,26±2,43	15,00 (3,00 - 18,00)	200,000	0,017
ES bilgi	14,80±1,14	15,00 (13,00 - 16,00)	15,76±2,11	16,00 (6,00 - 19,00)	15,65±2,04	16,00 (6,00 - 19,00)	242,500	0,036
EÖ faktör 1	11,70±3,23	11,00 (7,00 - 18,00)	14,17±3,30	14,00 (7,00 - 24,00)	13,88±3,37	14,00 (7,00 - 24,00)	219,000	0,036
ES faktör 1	17,90±2,72	17,50 (15,00 - 24,00)	17,03±2,71	17,00 (7,00 - 24,00)	17,13±2,71	17,00 (7,00 - 24,00)	374,000	0,688
EÖ faktör 2	16,10±2,28	15,00 (13,00 - 20,00)	14,87±2,40	15,00 (10,00 - 20,00)	15,02±2,40	15,00 (10,00 - 20,00)	252,500	0,099
ES faktör 2	13,20±2,65	14,50 (8,00 - 16,00)	13,27±2,18	13,00 (8,00 - 18,00)	13,26±2,22	14,00 (8,00 - 18,00)	382,000	0,767
EÖ faktör 3	13,40±2,41	13,00 (10,00 - 18,00)	12,82±3,46	13,00 (5,00 - 20,00)	12,89±3,35	13,00 (5,00 - 20,00)	356,500	0,851
ES faktör 3	14,10±2,42	13,50 (10,00 - 18,00)	14,40±3,18	15,00 (5,00 - 20,00)	14,37±3,10	14,00 (5,00 - 20,00)	350,000	0,481
EÖ faktör 4	6,00±2,10	6,50 (2,00 - 8,00)	7,41±1,86	7,00 (3,00 - 12,00)	7,25±1,93	7,00 (2,00 - 12,00)	236,000	0,060
ES faktör 4	8,50±2,36	8,50 (4,00 - 12,00)	8,43±1,65	9,00 (3,00 - 12,00)	8,43±1,73	9,00 (3,00 - 12,00)	383,500	0,773
EÖ faktör 5	8,50±1,43	8,50 (6,00 - 11,00)	8,00±1,82	8,00 (3,00 - 11,00)	8,05±1,78	8,00 (3,00 - 11,00)	324,000	0,516
ES faktör 5	7,60±2,27	8,00 (5,00 - 11,00)	8,06±1,87	9,00 (3,00 - 11,00)	8,01±1,91	9,00 (3,00 - 11,00)	359,000	0,551

*Mann-Whitney U testi, EÖ: eğitim öncesi, ES: eğitim sonrası, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, p: anlamlılık ($p<0,05$ anlamlı kabul edildi)

Katılımcıların eğitim öncesi (n=84) ve eğitim sonrası (n=84) “MPS bilgi düzeyi” ve “Mukopolisakkaridoz farkındalığı ölçeği”nin farklı boyutlarından alınan puanların branşlara göre karşılaştırması Tablo 33’te gösterilmiştir.

Eğitim sonrası anketi yanıtlayan tüm katılımcıların eğitim öncesi ortalama bilgi puanı 15’den eğitim sonrası 16’ya yükselmiştir ($p<0,001$). Aile hekimlerinin bilgi puanı ortalaması eğitim öncesi 12,8 iken eğitim sonrası 14,8 olmuştur ($p=0,012$). Pediatristlerin ortalama bilgi puanı 15’den eğitim sonrası 16’ya yükselmiştir ($p<0,001$).

Branş ayrımı yapmaksızın tüm eğitime katılan katılımcıların eğitim öncesi ve sonrası “MPS farkındalık ölçeği”nin “tanıma” boyutundan (F1) aldıkları puan arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Eğitim öncesi ortancası 14,00 iken eğitim sonrası ortancası 17,00 olarak elde edilmiştir. Aile hekimliği branşı içerisinde eğitim öncesi ve sonrası “tanıma” boyutundan (F1) alınan ortalama puan eğitim öncesi 11,7 iken eğitim sonrası 17,9’a yükselmiştir ($p<0,001$). Pediatristlerin “tanıma” boyutundan (F1) aldıkları puan ortancası eğitim öncesi 14,0’ten eğitim sonrası 17,0’ye yükselmiştir ($p<0,001$).

“MPS farkındalık ölçeği”nin “eğitim gereksinimi” boyutundan (F2) alınan puanlarda eğitim sonrası beklendiği üzere bir düşüş yaşanmıştır. Aile hekimlerinin eğitim öncesi aldıkları ortalama puan 15,00’den eğitim sonrasında 14,50’ye gerilemiştir, aile hekimlerinin eğitim sonrası “eğitim gereksinimi” puanındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$). Pediatristlerin “eğitim gereksinimi” boyutundan (F2) aldıkları puan ortancası eğitim öncesi 15,00’den eğitim sonrası 13,00’e düşmüştür ($p<0,001$). Branş ayrımı yapmaksızın eğitim öncesi ve sonrası “eğitim gereksinimi” boyutundan (F2) alınan puan ortancaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Eğitim öncesi 14,00’ten eğitim sonrası 13,00’e gerilemiştir.

“MPS Farkındalık Ölçeği”nin “MPS’nin önemi” boyutundan (F3) hekimlerin eğitim öncesi ve sonrası aldıkları puanlar değerlendirildiğinde, pediatristlerin aldığı puan eğitim sonrası istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Aile hekimlerinin eğitim öncesi ve sonrası puanları arasında fark yoktur ($p=0,390$). Branş gözetmeksizin tüm hekimler değerlendirildiğinde eğitim sonrası alınan puan istatistiksel anlamlı olarak 13,00’ten 14,50’ye yükselmiştir ($p<0,001$).

“MPS farkındalık ölçeği”nin “MPS yönetimi” boyutundan (F4) tüm katılımcıların aldığı puan ortancaları 7,00’den 9,00’a istatistiksel anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0,001$). Pediatristlerin “MPS yönetimi” puanı 7,00’den 9,00’a ($p<0,001$), aile hekimlerinin puanı ise 6,50’den 8,50’ye ($p=0,002$) yükselmiştir.

“MPS farkındalık ölçeği”nin “endişeler” boyutundan (F5) ne aile hekimlerinin ($p=0,182$) ne de pediatristlerin ($p=0,652$) eğitim öncesi sonrası aldıkları puanlar arasında bir fark yoktur.



Tablo 33: Aile hekimliği, pediatri branşları içerisinde ve branş ayrımı yapmaksızın eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırması

	Aile hekimleri (n=10)		Pediatristler (n=74)		Toplam (n=84)	
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)
EÖ bilgi	12,80±2,44	13,00 (8,00 - 17,00)	14,45±2,38	15,00 (3,00 - 18,00)	14,26±2,43	15,00 (3,00 - 18,00)
ES bilgi	14,80±1,14	15,00 (13,00 - 16,00)	15,74±2,16	16,00 (6,00 - 19,00)	15,63±2,08	16,00 (6,00 - 19,00)
Test istatistiği		-3,162		-4,312		-4,901
p		0,012**		<0,001*		<0,001*
EÖ faktör 1	11,70±3,23	11,00 (7,00 - 18,00)	14,17±3,30	14,00 (7,00 - 24,00)	13,88±3,37	14,00 (7,00 - 24,00)
ES faktör 1	17,90±2,72	17,50 (15,00 - 24,00)	17,04±2,83	17,00 (7,00 - 24,00)	17,14±2,81	17,00 (7,00 - 24,00)
Test istatistiği		-9,347		-6,269		-6,907
p		<0,001**		<0,001*		<0,001*
EÖ faktör 2	16,10±2,28	15,00 (13,00 - 20,00)	14,87±2,40	15,00 (10,00 - 20,00)	15,02±2,40	14,00 (7,00 - 24,00)
ES faktör 2	13,20±2,65	14,50 (8,00 - 16,00)	13,20±2,23	13,00 (8,00 - 18,00)	13,20±2,26	13,00 (8,00 - 18,00)
Test istatistiği		-2,395		-4,873		-5,451
p		0,017*		<0,001*		<0,001*
EÖ faktör 3	13,40±2,41	13,00 (10,00 - 18,00)	12,82±3,46	13,00 (5,00 - 20,00)	12,89±3,35	13,00 (5,00 - 20,00)
ES faktör 3	14,10±2,42	13,50 (10,00 - 18,00)	14,52±3,27	15,00 (5,00 - 20,00)	14,47±3,17	14,50 (5,00 - 20,00)
Test istatistiği		-0,903		-3,859		-3,955
p		0,390**		<0,001*		<0,001*
EÖ faktör 4	6,00±2,10	6,50 (2,00 - 8,00)	7,41±1,86	7,00 (3,00 - 12,00)	7,25±1,93	7,00 (2,00 - 12,00)
ES faktör 4	8,50±2,36	8,50 (4,00 - 12,00)	8,45±1,72	9,00 (3,00 - 12,00)	8,46±1,79	9,00 (3,00 - 12,00)
Test istatistiği		-4,443		-4,650		-5,345
p		0,002**		<0,001*		<0,001*
EÖ faktör 5	8,50±1,43	8,50 (6,00 - 11,00)	8,00±1,82	8,00 (3,00 - 11,00)	8,05±1,78	8,00 (3,00 - 11,00)
ES faktör 5	7,60±2,27	8,00 (5,00 - 11,00)	8,06±1,90	9,00 (3,00 - 11,00)	8,01±1,94	9,00 (3,00 - 11,00)
Test istatistiği		1,445		-0,452		-0,202
p		0,182**		0,652*		0,840*

*Wilcoxon testi, **Eşli iki örnek t testi, EÖ: eğitim öncesi, ES: eğitim sonrası, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, p: anlamlılık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

“Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına eğitimden önce ve eğitimden sonra doğru cevap veren katılımcı sayıları ve yüzdeleri Tablo 34’te gösterilmiştir. Mukopolisakkaridozların görülme sıklığını 10.000 ila 50.000’de bir diyerek doğru bilen katılımcıların oranı eğitim öncesi %27,4’ten eğitim sonrası %47,6’ya yükselmiştir. Eğitim öncesi ve sonrası verilen doğru cevap oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır ($p=0,015$).

Mukopolisakkaridozların klinik belirtilerini biliyorum diyen katılımcı oranı eğitim öncesi %79,8’den eğitim sonrası %98,8’e yükselmiştir ($p<0,001$). Mukopolisakkaridozların klinik belirtilerinin yazılmasını isteyen soruya 5 doğru klinik bulgu yazarak doğru cevap veren katılımcı oranı eğitim öncesi %72,6 iken eğitim sonrası %76,2 saptanmıştır ($p=0,678$).

“Mukopolisakkaridoz tiplerinin mental etkilenmelerinin farklı olabileceğini doğru bilen kişi sayısı eğitim öncesinde %98,8, eğitim sonrasında %97,6 saptanmıştır ($p=1,000$). “Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur.” yargısına hayır diyerek doğru bilen katılımcıların oranı eğitim öncesinde %58,3 iken eğitim sonrası %71,4’tür ($p=0,350$). “Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir.” yargısına hayır diyerek doğru bilen katılımcı oranı %66,7, eğitim sonrası %61,9’dur ($p=0,556$).

“Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir.” yargısına hayır diyerek doğru bilen katılımcı oranı eğitim öncesinde %59,5’ten eğitim sonrasında %84,5’e artarak, anlamlı olarak fark göstermiştir ($p<0,001$).

Ülkemizde MPS yenidoğan tarama programında taranmadığını doğru bilen katılımcı oranı eğitim öncesinde %83,3, eğitim sonrasında %80,9 saptanmıştır ($p=0,804$). Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS tipleri taranabilir.” yargısına hayır diyerek doğru yanıtlayan katılımcıların oranı ise %25,0 iken %35,7’ye yükselmiştir ($p=0,078$).

MPS hastalarının erişkin döneme tanı almadan gelebileceklerini eğitim öncesinde de %82,1 katılımcı biliyordu ancak eğitim sonrasında doğru bilen katılımcı oranı %96,4’e çıkarak, istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,002$).

Akraba evliliklerinin MPS sıklığını arttıracığını doğru bilen katılımcı oranı eğitim öncesinde %96,4, eğitim sonrasında %97,6 saptanmıştır ($p=1,000$).

“MPS kesin tanısı idrar glukozaminoglikan analizi ile konur.” yargısına hayır diyerek doğru bilen katılımcıların oranı eğitim öncesinde %38,1’den eğitim sonrasında %55,9’a yükselmiştir (p=0,012).

MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisinin mümkün olduğunu hem eğitim öncesinde hem eğitim sonrasında katılımcıların tamamı doğru bilmiştir. Mukopolisakkaridoz hastalarının gelişmiş bulgularının enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemeyeceğini doğru bilen katılımcı oranı eğitim öncesinde %63,1 eğitim sonrasında %72,6 saptanmıştır (p=0,115). Mukopolisakkaridoz hastalarının beklenen yaşam sürelerinin enzim replasman tedavisi ile değiştirilebileceğini eğitim öncesinde %75,0 katılımcı biliyorken, eğitim sonrasında %91,4 katılımcı biliyordu (p=0,004).

MPS hastalarının prognozunda erken tanının önemli olduğunu eğitim öncesi katılımcıların tamamı biliyorken eğitim sonrası %98,9 oranında katılımcı doğru bilmiştir.

Mukopolisakkaridozların tedavi seçeneklerinin sorulduğu soruda doğru 3 seçeneği işaretlemiş ve hiç yanlış seçenek işaretlememiş katılımcı oranları düşüktü. Eğitim öncesi 2 (%2,4) katılımcı doğru yanıtlamışken eğitim sonrasında 5 (%5,9) katılımcı doğru yanıtlamıştır (p=0,250).

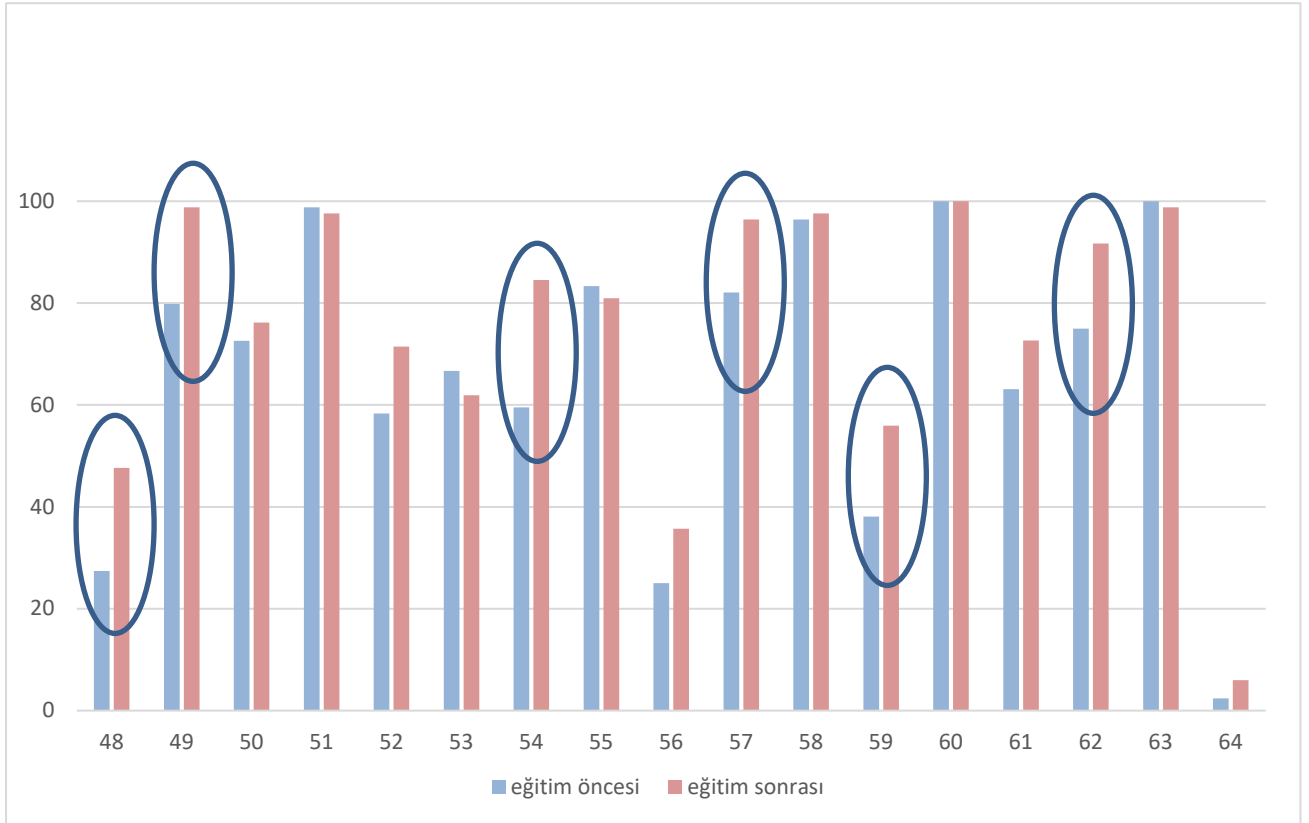
Tablo 34: Eğitim öncesi ve sonrası “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına verilen doğru cevaplar

	Eğitim öncesi n=84 Doğru sayısı n(%)	Eğitim sonrası n=84 Doğru sayısı n(%)	p
48- Mukopolisakkaridoz tanıli hastaların (tüm tipler) görülme sıklığı nedir? 10.000-50.000'de bir	23 (27,4)	40 (47,6)	0,015
49- MPS'lerin klinik belirtilerini biliyorum. Evet	67 (79,8)	83 (98,8)	<0,001
50- MPS'lerin klinik bulgularından 5 tanesini yazınız. 5 doğru cevap	61 (72,6)	64 (76,2)	0,678
51- MPS tiplerinin mental etkilenimleri farklı olabilir. Evet	83 (98,8)	82 (97,6)	1,000

52- Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü mevcuttur. Hayır	49 (58,3)	60 (71,4)	0,350
53- Mukopolisakkaridoz tanısı kliniklidir. Hayır	56 (66,7)	52 (61,9)	0,556
54- Mukopolisakkaridozlar doğumda bulgu verir. Hayır	50 (59,5)	71 (84,5)	<0,001
55- Ülkemizde MPS yenidoğan tarama programında taranmamaktadır. Evet	70 (83,3)	68 (80,9)	0,804
56- Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS tipleri taranabilir. Hayır	21 (25,0)	30 (35,7)	0,078
57- MPS hastaları erişkin döneme tanı almadan gelebilir. Evet	69 (82,1)	81 (96,4)	0,002
58- Akraba evlilikleri MPS sıklığını artırır. Evet	81 (96,4)	82 (97,6)	1,000
59- MPS kesin tanısı idrar glukozaminoglikan analizi ile konur. Hayır	32 (38,1)	47 (55,9)	0,012
60- MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi mümkündür. Evet	84 (100)	84 (100)	---
61- MPS hastalarının gelişmiş bulguları enzim replasman tedavisi ile geri döndürülemez. Evet	53 (63,1)	61 (72,6)	0,115
62- MPS hastalarının beklenen yaşam süreleri enzim replasman tedavisi ile değiştirilemez. Hayır	63 (75,0)	77 (91,7)	0,004
63- MPS hastalarının prognozunda erken tanı önemlidir. Evet	84 (100)	83 (98,9)	1,000
64- MPS tedavi seçenekleri nelerdir? Destek tedavileri Enzim replasman tedavisi Hematopoetik kök hücre transplantı	2 (2,4)	5 (5,9)	0,250

McNemar testi, p: anlamlık (p<0,05 anlamlı kabul edildi)

“Mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına katılımcıların eğitimden önce ve eğitimden sonra doğru cevap verme yüzdeleri Şekil 17’de gösterilmiştir. Eğitimden önce ve sonra doğru cevap verme oranları arasında fark olan sorular işaretlenmiştir (p anlamlılık değerleri Tablo 34’te mevcuttur).



Şekil 17: “Hekimlerin mukopolisakkaridoz bilgi düzeyi” sorularına eğitim öncesi ve sonrası verdikleri doğru cevap yüzdeleri

5. TARTIŞMA

Mukopolisakkaridozlar, glukozaminoglikanların yıkımındaki bozukluk nedeniyle lizozomlar içerisinde birikmesi ile oluşan lizozomal depo hastalıklarıdır (6). Mukopolisakkaridozlar ayrı ayrı nadir olsalar da grup olarak 25.000 canlı doğumda bir görülür (4). Mukopolisakkaridozlar tüm sistemleri tutabileceğinden klinik bulguları oldukça heterojendir. Hastalığın klinik seyri de hafiften ağıra geniş bir çeşitlilik göstermektedir (3). Mukopolisakkaridozlarda hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltan enzim replasman tedavisi ve hematopoetik kök hücre nakli başarıyla uygulanmaktadır. Ancak bulgular oluştuktan sonra başlanan tedavilerle oluşmuş bulgular gerilememektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanınarak tedavi başlanması prognoz açısından önemlidir (7).

Mukopolisakkaridozlarda, semptomların başlangıcı ile hastaların tanı almaları arasında geçen süre oldukça uzundur. Hastalığın erken tanınamamasının nedeni, hastalığa özgül olmayan ve hafif olabilen semptomlarla prezente olmasıdır. Hekimlerin MPS bulgularını tanınamaları, MPS konusundaki farkındalıklarının düşük olması da yine tanının gözden kaçmasının sebeplerindendir. Mukopolisakkaridoz hastalarının tanı öncesi çok sayıda hekime başvurduğu ve hekimlerin tanı koymada zorlandığı bugüne kadarki çalışmalarla ortaya konmuştur (8, 9).

Bu çalışmada hekimlerin MPS konusundaki farkındalık ve bilgi düzeylerinin ölçülmesi ve geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bir tutum ve davranışı ölçmenin, anket uygulama, odak grup görüşmesi yapma gibi pek çok yöntemi vardır. Ölçümün nicel olarak yapılabilmesi için ise ölçek geliştirmek gerekmektedir (158). Bu çalışmada hekimlerin MPS farkındalığını ölçen geçerli ve güvenilir bir ölçek geliştirilmesi hedeflenmiştir. Hekimlerin MPS farkındalıklarının geliştirilen ölçek ile belirlenmesi, bilgi düzeylerinin belirlenmesi ve bunlara etki eden faktörler araştırılmıştır. Ayrıca hekimlere MPS eğitim toplantıları yapılarak farkındalığın artırılması amaçlanmıştır. Eğitim öncesi ve sonrasında hekimlerin farkındalık ve bilgi düzeylerindeki değişim ortaya konmuştur.

Mukopolisakkaridoz hastalarının en sık başvurduğu hekimler pediatristler ve aile hekimleridir (8, 9). Bu nedenle bu ölçek geliştirme çalışmasının örneklem seçiminde, pediatristler ve aile hekimleri tercih edilmiştir.

Geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı geliştirmek için ilk basamak olarak hekimlerle derinlemesine görüşme yapılarak madde havuzu oluşturulmuştur. Oluşturulan madde havuzundan 79 maddelik bir taslak anket oluşturulmuştur, bu anketin 14 maddesini demografik bilgiler, 48 maddesini farkındalık soruları ve 17 maddesini bilgi soruları oluşturmaktaydı. Teorik analiz aşamasının sonunda 48 maddelik bir anket kalmıştır, bu anketin 14 maddesi demografik bilgiler, 33 maddesi farkındalık soruları ve 18 maddesi bilgi sorularından oluşmaktaydı. Psikometrik analiz aşamasında ise 33 farkındalık ölçek maddeden 22'sinin oluşturduğu bir ölçek elde edilmiştir. DeVellis bir ölçeğin tutarlılığı için en baştaki madde havuzundaki madde sayısının ölçek maddelerinin 3-4 katı olması gerektiğini savunsa da, alanyazında genel kabul en az iki kattır (157, 158). Bizim çalışmamızda ise 48 maddelik madde havuzundan 22 maddelik bir ölçek oluşmuştur, bu oran 2,18 kattır.

Anket sonuçlarına göre; çalışmamızda katılımcıların çoğunluğu kadındı (%73), literatürdeki benzer farkındalık anket çalışmalarında da katılımcı çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (148). Katılımcı hekimlerin yaş ortalaması 30,2 yıldır ve katılımcıların %57,6'sı asistan hekimlerden oluşmaktaydı. Katılımcıların büyük çoğunluğu pediatristlerden (%73,9) oluşmaktaydı. Pediatri yan dallarından en yaygın yan dallar beslenme metabolizma, nöroloji ve romatolojidi. Beslenme metabolizma, nöroloji ve romatoloji yandalları, MPS hastalarının sıklıkla tanı sürecinde başvurdukları hekimler arasında olması nedeniyle bu hekim grubunun çevrimiçi bir MPS anketine diğer yandallardan daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (8).

Katılımcıların büyük bir çoğunluğunun üniversite hastanelerinde görev yaptığı (%75,7) göz önüne alındığında bilgi ve farkındalık düzeyi beklenenden yüksek saptanmış olabilir. Katılımcıların ortalama hekimlik deneyimi 5,44 yıldır.

Katılımcıların büyük çoğunluğu (%92,7) daha önce nadir hastalık tanılı bir birey gördüğünü ifade etmiş olsa da 32 katılımcı daha önce hiç nadir hastalık tanılı bir birey görmemiştir ve bu 32 katılımcının 8'i pediatristtir. Zurynski ve arkadaşlarının 2017'de 679 pediatri hekiminin nadir hastalıklar konusundaki deneyimlerini ve gereksinimlerini ortaya koymak için yaptıkları bir anket çalışmasında, hiç nadir hastalık görmeyen pediatrist yoktur (147). Bu farkın sebebi; çalışmamıza intörn hekimler ve aile hekimlerinin dahil edilmesi olabileceği gibi, hekimlerin nadir hastalık "tanımı" konusunda yeterli bilgi sahibi olmaması da olabilir. Çalışmamızda katılımcıların %81,7'si nadir hastalıklar tanımının ne olduğunu biliyorum maddesine katılıyorum veya tamamen katılıyorum demişlerdir, %74'ü nadir hastalıkların neler olduğunu biliyorum maddesine katılıyorum veya tamamen katılıyorum demişlerdir.

Nadir hastalıklar Avrupa'da ve ülkemizde benimsenen tanıma göre, toplumda görülme sıklığı 2000'de birden daha nadir görülen hastalıklardır. Günümüzde tanımlanmış 10.000'den fazla nadir hastalık vardır. Toplumda bir bireyin nadir hastalıkla doğma veya nadir hastalık geliştirme sıklığı %10'dur (165). Toplumda bu kadar sık görülmesi sebebiyle bir hekimin daha önce hiç nadir hastalık tanılı birey görmemiş olması, olası değildir. Avusturalya'da aile hekimleri ile yapılan bir çalışmada nadir hastalık tanılı çocukların son 1 yılda ortalama 8 kez aile hekimlerini ziyaret ettiğini söylemektedir (166). Çalışmamızdaki daha önce nadir hastalık tanılı birey görmeyen hekim sayısındaki fazlalık, bu bilgiler ışığında en iyi, hekimlerin nadir hastalık tanımını bilmiyor olabileceği, teorisi ile açıklanabilmektedir.

Katılımcıların %77'si daha önce lizozomal depo hastalığı tanılı bir hasta görmüştü. Daha önce hiç lizozomal depo hastalığı görmemiş 100 hekimin çoğunluğu aile hekimi veya intörn hekimdi (%67). Köse ve arkadaşlarının 261 aile hekimi ile yaptıkları çalışmada, aile hekimlerinin %75,8'i daha önce hiç lizozomal depo hastalığı görmemişti (167). Bizim çalışmamızda pediatristler ve üniversitelerde çalışan hekimler ağırlıklı olduğundan LDH gören hekim oranının yüksek olduğu düşünüldü.

Katılımcıların %24,8'i "LDH ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim" maddesine katılıyorum veya tamamen katılıyorum demiştir. Katılımcıların %51,2'si "LDH'nın neler olduğunu biliyorum" maddesine katılıyorum veya tamamen katılıyorum demiştir. Köse ve arkadaşlarının çalışmasında aile hekimlerinin %90'ı daha önce hiçbir hastasında LDH'yi ayırıcı tanıda düşünmemiştir, %15'inin LDH'nin klinik bulguları ile ilgili hiçbir fikri yoktu (167). Bu çalışmadaki katılımcıların kendilerini LDH konusunda daha yeterli bulmalarının sebebi,

katılımcıların ağırlıkla pediatrist ve üniversite hastanesinde çalışan hekimlerden oluşuyor olması olabilir.

Katılımcıların %58,3'ü daha önce tanısının MPS olabileceğini düşündüğü bir hasta ile karşılaşmıştı. Katılımcıların %77,8'inin çalıştığı merkezde MPS hastası takibi yapılmaktaydı. Üniversite hastanesinde çalışan hekimlerin oranının %75,7 olduğu düşünüldüğünde bu iki soruya verilen yanıtlar tutarlı bulundu.

Walkowiak ve arkadaşlarının 2021 tarihinde 165 hekimle yaptığı anket çalışmasında ailesinde nadir hastalık tanılı birey olan hekim oranı %11,5 saptanmıştır (148). Çalışmamızda bu oran %3,2 saptanmıştır. Bu oranın düşük olması da yine hekimlerin nadir hastalık tanımına yabancı olması ile açıklanabilir.

5.1. MPS Bilgi Düzeyi

Hekimlerin MPS bilgi düzeyi ölçeği sorulardan 20 puan üzerinden aldıkları ortalama puan 14 olarak saptanmıştır. Pediatristlerin aldıkları puan aile hekimlerinden daha yüksektir. Kadın hekimlerin bilgi puanı erkeklerden daha yüksektir. 20-25 yaş grubundaki hekimler, 26 yaş ve üzeri hekimlerden daha düşük bilgi düzeyine sahiptir. Daha önce nadir hastalık tanılı hasta görmek, LDH tanılı hasta görmek, MPS tanılı hasta görmek durumları MPS bilgi puanını anlamlı derecede yükseltmiştir. Çalışılan merkezde MPS takibi yapılıyor olması da MPS bilgi puanını pozitif yönde etkilemiştir. Alanyazında benzer bir çalışma bulunamamıştır, alanyazındaki LDH veya nadir hastalıklar bilgi düzeyi ölçeği çalışmalarda bilgi düzeyini etkileyen herhangi bir faktör belirtilmemiştir (148, 167).

Katılımcıların sadece %21,6'sı MPS görülme sıklığına 10.000 ila 50.000'de bir diyerek doğru cevap vermiştir. Bu soru en az doğru yanıtlanan 2. soruydu. Alanyazında hekimlerin MPS bilgi düzeyinin sorgulandığı bir çalışma saptanamamıştır. Ancak Walkowiak ve arkadaşlarının hekimlerin nadir hastalıklar bilgi düzeyini sorguladıkları çalışmada da benzer şekilde, hekimlerin sadece %18,2'si nadir hastalık tanımına görülme sıklığı 2000'de birden az görülen hastalıklar diyerek doğru cevap vermiştir (148).

Katılımcıların %58,3'ü MPS'nin klinik özelliklerinden 5 tanesini doğru bir şekilde yazabilmiştir. En sık hatırlanan klinik bulgu %76,1 ile kaba yüz olmuştur, ikinci sırada ise %51,3 ile kas iskelet sistemi bulguları vardır. Hafif formlara sahip MPS hastalarında tanı gecikmesi oranında artış hekimlerin ayırıcı tanıda MPS hastalarında en çok görüldüğünü düşündükleri bu bulguları görmeyi beklemeleri ile ilişkili olabilir. Clarke ve arkadaşlarının 2018 yılında 209 hekimle yaptığı bir anket çalışmasında, hekimlere hatırladıkları MPS hastalarının başvuruındaki klinik özellikleri sorulmuş. Tüm tiplerde en çok hatırlanan ilk muayene bulgusu kas iskelet sistemi bulgusu olmuş (tüm hatırlanan hastaların %47,4'ünde), ikinci sırada ise kaba ve dismorfik yüz görünümü olmuştur (tüm hatırlanan hastaların %37,4'ünde) (8).

MPS tiplerinin mental etkilenmelerinin farklı olabileceğini hekimlerin %93,1'i doğru olarak bilmiştir. Bu soru en fazla doğru cevap verilen 3. soru olmuştur. Tüm MPS hastalarında kaba yüz görünümü olmayabileceğini doğru şekilde yanıtlayabilen hekim oranı %55,0'dır. Hekimlerin %32,8'i tüm tiplerde kaba yüz görünümü olacağını diğer bir deyişle kaba yüz görünümü olmadan MPS hastası olunmayacağını belirtmiştir. Bu cevap hekimlerin MPS'lerin hafif formlarına aşina olmadığı yorumunu akıllara getirmektedir. Hekimlerin %59,9'u MPS'nin tanısının yalnızca klinik ile konulamayabileceğini doğru olarak bilmişlerdir. Alanyazında benzer çalışmalar olmadığından bu sonuçları kıyaslamak mümkün olmamıştır.

Köse ve arkadaşlarının 2018'de 261 aile hekimiyle yaptığı aile hekimlerinin lizozomal depo hastalıkları ile ilgili bilgi düzeylerini ölçen anket çalışmasında; aile hekimlerinin %55,4'ü LDH'nin doğumda bulgu vereceğini söylemiştir (167). LDH'nin bir kısmı doğumda bulgu verse de MPS'ler genelde doğumda bulgu vermez. Bizim çalışmamızda katılımcıların %53,7'si MPS'lerin doğumda bulgu vermeyeceğini söyleyerek doğru cevap vermiştir.

Köse ve arkadaşlarının çalışmasında aile hekimlerinin %26,2'si LDH'nin Türkiye'deki yenidoğan tarama programında tarandığını belirtmiş, %16,5'i ise LDH ile ilgili yenidoğan tarama programları ile ilgili hiçbir fikre sahip olmadığını belirtmiştir (167). Bu çalışmada ise hekimlerin %75,0'ı MPS'nin yenidoğan tarama programında taranmadığını doğru bir şekilde bilmiştir, yalnızca %3,4'ü fikrinin olmadığını ifade etmiştir. Çalışmamızda yenidoğan tarama programı konusunda hekimlerin daha fazla bilgi sahibi olmasının nedeni pediatri hekimlerinin de çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Genişletilmiş yenidoğan tarama ile MPS taraması yapılabilir diyen hekim oranı %49,5'tir. Ülkemizde genişletilmiş yenidoğan taraması yaygın olarak uygulanmamakta ve MPS taramasını da içermemektedir. Günümüzde MPS taraması özellikle MPS tip I için, kuru kandan enzim analizi veya GAG ölçümü ile taranabilir (125). Bu soruya verilen taranabilir cevabının sebebi muhtemelen hekimlerin kuru kandan enzim analizini veya GAG ölçümünü düşünmeleridir.

MPS hastalarının erişkin döneme tanı almadan gelebileceğini doğru bilen hekim oranı yüksekti (%73,2). Bu durum hekimlerin hafif formların varlığından haberdar olmasından veya hekimlerin MPS tanısının geç konduğunu düşünmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Alanyazında Türkiye'deki aile hekimlerinin %87,3'ü akraba evliliğinin lizozomal depo hastalıkları için bir risk olacağını belirtmişlerdir (167). Benzer şekilde bu çalışmada da hekimlerin %94,7'si akraba evliliklerinin MPS sıklığını arttıracaklarını söylemiştir. Akraba evliliklerinin MPS sıklığı ile olan ilişkisi, bilgi sorularından doğru yapılma oranı en fazla olan sorulardan biri olmuştur.

MPS kesin tanısının idrar GAG analizi ile konabileceğini düşünen hekim sayısı yadsınamayacak kadar çoktu (%42,0). Bir tarama testi olan idrar GAG ile kesin tanı konamayacağını doğru bilen hekim oranı %29,4'tür.

MPS tiplerinin bir kısmında enzim replasman tedavisi yapılabildiğini bilen hekim oranı %94'tür. MPS hastalarında gelişmiş olan bulguların ERT ile geri döndürülemeyeceği (%59,9), MPS hastalarının beklenen yaşam sürelerinin ERT ile değiştirilebileceği (%71,8) ve MPS'de erken tanının önemli olduğu (%95,6) hekimlerin çoğunluğu tarafından doğru bilinmiştir. Çalışmamızda erken tanının önemi hekimlerce biliniyor olsa da, alanyazında içlerinde 5 MPS I hastasının da olduğu, lizozomal depo hastalığı tanılı 20 hasta ve 25 hekimle İspanya'da yapılan nitel bir çalışmada; hem hastaların hem uzmanların en önemli karşılanmamış gereksinimi "erken tanı" olarak saptanmıştır (168).

Hekimler tarafından en az doğru yapılan soru ise MPS tedavi seçeneklerinin sorulduğu sorudur. Hekimler ayrı ayrı ERT (%97,1), destek tedaviler (%92,4) ve HKHN (%42,6) tedavi seçeneklerini yüksek oranda işaretlemiş olsalar da yalnızca bu üç doğru seçeneği işaretleyerek soruya doğru cevap veren hekim oranı yalnızca %2,1 idi.

Hekimlerin MPS ile ilgili bilgi edinmek için başvurdukları en sık kaynak Up-to-date (%88) veri tabanyken ikinci sırada metabolizma uzmanları (%80,7), üçüncü sırada bir başka çevrimiçi veri tabanı olan PubMed (%80,5) yer almaktaydı. Nadir hastalıklarla ilgili yapılan bir anket çalışmasında pediatristlerin günlük pratiklerinde en sık kullandıkları kaynaklar; konsültasyon (%92), internet tabanlı kaynaklar (%91), ‘textbook’lar (%49) ve telefon ve tablet uygulamaları olarak sıralanmıştır (%30) (147).

5.2. Ölçek geliştirme

“MPS farkındalık ölçeği” geliştirmek amacıyla, 33 maddeden oluşan ankete verilen yanıtlardan geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır. Daha önce birbiriyle ilişkili olarak tasarlanmış olan sorular arasında sınıf içi korelasyon katsayıları düşük saptandığından, hiçbir madde ikilisi/üçlüsü birbirini kontrol eder nitelikte kabul edilmemiştir ve her bir madde ileri analizlere dahil edilmiştir. Geçerlilik analizleri amacıyla yapılan açımlayıcı faktör analizinde 33 maddeden 11 madde çıkarılmıştır. Bu 11 maddeden; 8 madde binişik madde olduğu için, 4 madde 2 maddeli boyutlara dahil olduğu için ölçekten çıkarılmıştır. Açımlayıcı faktör analizi sonucunda 22 maddeli ve 5 boyutlu bir yapı oluşmuştur. Bu yapıyı oluşturan her bir maddenin faktör ağırlığı 0,4’ün üzerinde, çıkarım değeri 0,3’ün üzerinde ve anti-image korelasyon matrisinde köşegen değerleri 0,5’in üzerinde saptanmıştır. Böylelikle ölçek geçerlilik kriterleri sağlanmıştır. Örneklemen ölçek oluşturmak için yeterliliğinin sınanması amacıyla Kaiser-Mayer-Olkin katsayısı ve Bartlett küresellik testi değerlendirilmiş ve veri seti faktör analizi için uygun bulunmuştur. Açımlayıcı faktör analizi sonucunda oluşan 5 faktör (boyut); Tanıma (F1), Eğitim gereksinimi (F2), MPS’nin önemi (F3), MPS yönetimi (F4), Endişeler (F5) şeklinde mantıksal çerçevede isimlendirilmiştir. Her bir faktörün özdeğeri, varyans oranı değerlendirilmiş ve geçerli bulunmuştur. Doğrulamalı faktör analizi sonucunda maddelere ait tüm yol katsayıları anlamlı bulunmuştur. Ölçeğin bakılan tüm uyum kriterlerine göre uyumlu olduğu saptanmıştır. Tüm bu faktör analizleri sonucunda ölçeğin yapı geçerliliği sağlanmıştır.

Güvenilirlik analizi; Cronbach's alfa korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiş, tüm maddelerin ve 5 faktörün tamamının korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde ve oldukça güvenilir bulunmuştur.

Tukey toplanabilirlik analizine göre oluşan ölçek toplanabilir değildir. Her bir boyut ayrı ayrı değerlendirilmeli, tek bir farkındalık puanından bahsedilmemelidir.

Çalışmamızın sonunda, “Hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ölçeği” geçerliliği ve güvenilirliği ispatlanmış 22 madde ve 5 faktörden oluşan, toplanamaz bir ölçek olarak literatüre kazandırılmıştır (Ek-6). Literatürde hekimlerin nadir hastalıklarla ilgili (147-149, 166, 169) veya lizozomal depo hastalıkları ile ilgili (167, 168, 170) bilgi ve tutumlarını ortaya koymaya çalışan çeşitli anket çalışmaları varsa da, ne mukopolisakkaridoz ne de nadir hastalık farkındalığını ölçen geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı yoktur. Çalışmamız hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalık ve bilgi düzeyini ölçen ilk çalışmadır.

5.3. Ölçek sorularına verilen yanıtlar

Çalışmamızda “Hekimlerin MPS farkındalık ölçeği”nde en yüksek puanlanmış olan faktör “eğitim gereksinimi” faktörüydü. En yüksek puan alan maddeler ise “*MPS hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim*” ve “*MPS hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var*” maddeleriydi. Walkowiak ve arkadaşlarının çalışmasında “nadir hastalıklar” ile ilgili bilginizi genişletmek ister misiniz sorusuna hekimlerin %83'ü evet demiştir (148).

En yüksek ortalama puana sahip boyut “eğitim gereksinimi” boyutu (2,93) idi, onu sırası ile “endişeler” (2,7), “tanıma” (2,65), “MPS'nin önemi” (2,49) ve son olarak “MPS yönetimi” (2,30) takip etmekteydi.

En yüksek ortalama puana sahip boyut olan “eğitim gereksinimi” boyutu altındaki “*MPS hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim*.” maddesi 3,12 ortalama puan ile en yüksek puan alan madde olmuştur. Alanyazı taramaları sonucunda MPS tanısının önündeki en önemli engelin ilk prezentasyon bulgularının çok çeşitli ve hafif şiddette olması gösterilmiştir. İlk prezentasyon bulguları konusunda hekimlerin eğitim gereksinimi şüphesiz ki mevcuttur (8).

“MPS hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var” maddesi 3,10 ortalama puan alarak en yüksek puan alan ikinci madde olmuştur ve yine *“eğitim gereksinimi”* faktörü altında bulunan bir maddedir. *“Tanıma”* faktörü altında bulunan *“Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan, kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.”* maddesi ise 2,02 ortalama puan almıştır. Clarke ve arkadaşlarının 2018 yılında 209 hekimle yaptığı bir anket çalışmasında MPS’den şüphelenilen bir hastada, hekimlerin yalnızca %27’si tanısal primer tetkikleri kendileri isteyeceklerini bildirmişlerdir (8).

“Mukopolisakkaridoz hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim” maddesi eğitim gereksinimi faktörü altında ve 2,91 gibi yine yüksek bir ortalama puana sahip maddedir. Avusturalya’da çalışan pediatriklerin yarısından azı (%40) tıp eğitimlerinin nadir hastalıklar konusunda yeterli olduğunu düşünüyordu (147).

“Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum.” maddesinden hekimler ortalama 2,58 puan almışlardır. Hekimlerin hasta deneyimlerini yeterli görmemeleri hastalığın nadir olması ile ilişkilendirilebilir.

“Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim.” maddesi 2,96 ortalama puan almıştır. *“Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.”* tersten puanlanan maddesi ise 2,80 puan almıştır. İspanya’da 2022 yılında yapılan bir nitel çalışmada MPS hastaları için klinisyenlerin öncelikleri sırası ile; hastanın hayat kalitesini sağlamak, hastane ziyaretlerini optimize etmek, hastalığın seyri hakkında bilgi vermek, pediatrik hastalara hematopoetik kök hücre nakli uygulamak olarak belirlenmiştir (168). Hekimlerin tedavisi olan tipleri bilmek istemesinin sebebi benzer şekilde hastalarının hayat kalitelerini arttırmak için olabilir.

*“Hekimlerin MPS farkındalık ölçeği”*nde en düşük ortalama puana sahip iki madde *“MPS’lerin tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim”* (1,32) ve *“MPS’lerle ilgili yeterince bilgi sahibiyim”* (1,86) maddeleri olmuştur. Her iki madde de *“tanıma”* boyutunun altındadır. Paralel bir şekilde; Avusturalya’da çalışan pediatri hekimleri ile yapılan bir çalışmada hekimlerin neredeyse tamamı *“nadir hastalıkların”* önemli olduğunu söylemiş, %72’si bu hastalara bakmak için kendini yeterli bulmuş, %62’si nadir hastalıklarla ilgili bilgiyi nereden edineceği konusunda kendine güvenmekteymiş. Pediatrilerin çoğu (%92’si)

mümkünse uzmanlık alanlarına refere edeceklerini söylerken yalnızca %64'ü sevk basamakları konusunda kendinden eminmiş (147).

Hekimlerin “tanıma” faktöründen aldıkları düşük puanlarla paralel şekilde; 2004 yılında MPS hastalarına yapılan bir anket sonuçlarına göre; genel pediatristlerin %23'ü MPS I hastalarına herşeyin normal olduğunu söylemiş, %30'u izleme almış ve semptomların tedavisini planlamış, %16'sı genetik bir hastalıktan şüphelenerek refere etmiş, %7'si MPS dışı bir tanı koymuş ve yalnızca %4'ü MPS I tanısı koymuş (11). Benzer bir anket 2016 yılında yapılmış; genel pediatristlerin %16,5'i MPS I hastalarına herşeyin normal olduğunu söylemiş, %39'u izleme almış ve semptomların tedavisini planlamış, %21'i genetik bir hastalıktan şüphelenerek refere etmiş, %5'si MPS dışı bir tanı koymuş ve %54'ü MPS tanısı koymuş veya şüphelenmiş (12).

“Tanıma” boyutu altındaki maddelerden “*“Nadir Hastalıklar” tanımının ne demek olduğunu biliyorum.*” maddesi 3,02, “*Klinik pratiğimde Mukopolisakkaridozları ayırıcı tanıda düşünebilirim.*” maddesi 2,51 puan almıştır. Hekimlere yapılan bir anket çalışmasında hekimlerin %40'ı MPS hastalığını “çok tanıdık” bulmuşlardı ancak %10'undan azı MPS teşhisi koyma konusunda kendilerini rahat hissediyorlardı (12).

“*Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.*” maddesinin ortalama puanı 2,54'tür. Clarke ve arkadaşlarının 2018 yılında 209 hekimle yaptığı bir anket çalışmasında hekimlerin %41'i MPS hastalarının semptomlarının hastalıkları ile ilişkili olduğunun farkında değildi (8).

“*Kırsalda çalışırken Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.*” maddesi “endişeler” boyutu altında bulunmaktaydı ve ortalama 2,62 puana sahipti. Zurynski ve arkadaşlarının çalışmasında pediatristlerin nadir hastalıklar konusunda en sık yaşadıkları zorluk kesin tanı koymada gecikme veya koyamama (%60) iken, ikinci sırada ulaşılabilir tedavi olmaması (%40) yer almaktaydı (147). Hekimlerin kırsalda daha fazla endişelenmelerinin sebebi tedaviye ulaşımındaki zorluk veya sevk basamaklarındaki zorluklar olabilir.

“Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.”, “Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.”, “Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.”, “Metabolik dekompanasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından Mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.” ve “Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.” maddeleri MPS’nin önemi boyutu altında yer almıştır, bu boyuttaki tüm sorular tersten puanlanmıştır. MPS’nin önemi boyutundan alınan toplam puan 2,49’dur. Alanyazında da hekimlerin MPS farkındalığının düşük olması hastalığın nadir olması ile ilişkilendirilmiştir (8).

“Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemine yapabilirim.”, “Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.” ve “Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.” maddeleri “MPS yönetimi”ni sorgulayan maddelerdi. “MPS yönetimi” faktörü 2,30 puan ile en düşük ortalama puana sahip faktördü. Hekimlerin tanımlı MPS hastalarına karşı olan tutumları alanyazında gündemde değildir. Tanımlı hastalarda da yine tanı öncesi hastalarda olduğu gibi hekimlerin eğitim gereksinimlerinin fazla olması nedeniyle farkındalıkları düşük olabilir.

“Mukopolisakkaridoz hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim.” ve “Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.).” gibi tanımlı hastaların komplikasyonlarından hekimlerin endişe etmesi, hekimlerin bu komplikasyonlarla ilişkili farkındalıklarının yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi örneklemimizin çoğunluğunun, komplikasyonların yönetildiği üniversite hastanelerinde çalışıyor olması olabilir.

Bilgi sorularından alınan puan ile farkındalık ölçeğinin bazı faktörleri arasında tahmin edilebileceği gibi pozitif bir korelasyon saptandı. “Tanıma”, MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” boyutlarında farkındalık puanları yüksek olan hekimlerin bilgi puanlarından aldıkları puanlar da yüksek saptanmıştır.

Mukopolisakkaridozları daha çok tanıyan, “tanıma” faktöründen yüksek puan alan hekimlerin eğitim gereksinimi daha az saptandı, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” konularında farkındalıkları daha yüksek saptandı. Mukopolisakkaridoz “eğitim gereksinimi” fazla olan hekimler, MPS’yi daha az tanıyor (düşük “tanıma” faktör puanı), “MPS yönetimi” konusunda daha az farkında ve daha endişeliydi (yüksek “endişe” faktör puanı). Mukopolisakkaridozların önemi konusunda farkındalığı yüksek hekimlerin “MPS yönetimi” puanları da daha yüksekti. Mukopolisakkaridozların yönetimi konusunda yüksek farkındalığa sahip hekimlerin “endişeler”i daha azdı.

Daha yaşlı ve daha tecrübeli hekimler mukopolisakkaridozları “tanıma” ve “MPS yönetimi” konusunda daha yüksek puanlara sahiptirler. Yaş ve hekimlik tecrübesi arttıkça “eğitim gereksinimi” ve “endişeler” azalmaktadır.

Pediatristlerin, “tanıma ve bilgi”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” boyutlarında farkındalıkları aile hekimlerinden daha yüksektir. “Eğitim gereksinimi” ve “endişeler” boyutlarında herhangi bir branş üstünlüğü yoktur.

Daha önce nadir hastalık tanılı bir hasta görmek “tanıma” ve “MPS yönetimi” boyutlarındaki farkındalığı arttırmaktadır. Daha önce LDH tanılı bir hasta görmek “tanıma”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” farkındalıklarını arttırmaktadır. Daha önce görülen MPS tanılı hasta sayısı arttıkça “tanıma ve bilgi”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” farkındalıkları artmakta, “eğitim gereksinimi” azalmaktadır.

Daha önce tanısının MPS olabileceği düşünülen bir hasta görmek veya çalışılan merkezde MPS hasta takibi yapılıyor olması durumları hekimlerin; “tanıma”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” farkındalıklarını arttırmaktadır. Ailede nadir hastalık tanılı birey varlığı hekimlerin herhangi bir boyutta MPS farkındalığını etkilememiştir.

5.4. Eğitim öncesi ve sonrası

Pediatristlerin eğitim öncesi ve sonrası bilgi puanları aile hekimlerinin öncesi ve sonrası bilgi puanlarından daha yüksektir. Her iki branşta ve toplamda eğitim sonrası bilgi puanları artmış olsa da eğitim sonrası pediatristlerin puanları istatistiksel anlamlı olarak yüksekti.

Pediatristlerin eğitim öncesi “tanıma” puanları aile hekimlerinden daha yüksekti ancak eğitim sonrasında arada herhangi bir fark kalmamıştır.

Hekimlerin eğitim sonrası “tanıma”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” puanları yükselmiştir. Yalnızca aile hekimlerinin eğitim sonrası “MPS’nin önemi” boyutundaki puanlarında anlamlı bir yükselme yoktur. Yine tüm hekimlerin eğitim sonrasında “eğitim gereksinimi” puanı düşmüştür. Ancak hekimlerin eğitim öncesi ve sonrasında “endişeler” puanında herhangi bir değişiklik olmamıştır.

Eğitim sonrasında hekimlerin MPS sıklığı sorusuna verdikleri doğru cevap oranı artmıştır. MPS farkındalık eğitimleri ile; MPS’lerin doğumda bulgu vermediği, MPS hastalarının erişkin döneme tanı almadan gelebileceği, MPS kesin tanısının idrar GAG analizi ile konulamayacağı ve MPS hastalarının enzim tedavisi ile beklenen yaşam sürelerinin değiştirilebileceği hekimlere anlatılmıştır. Bu sorulara verilen doğru yanıtlar eğitim sonrasında artmıştır.

Eğitim toplantıları sonrası hekimlerin MPS klinik belirtilerini biliyor hissetme durumu artmıştır. Ancak hekimlerin 5 klinik bulguyu doğru şekilde yazma oranlarında anlamlı bir değişiklik yoktur. Bu durum eğitim öncesinde de hekimlerin zaten yüksek oranda (%72) 5 klinik bulguyu doğru şekilde yazabiliyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Mukopolisakkaridozların tedavi seçenekleri en az doğru yanıtlanan (%2,4) soruydu ve eğitim sonrasında da yine yalnızca %5,9 tarafından doğru yanıtlandı. Eğitim sırasında geliştirilmekte olan tedavi seçeneklerinden de bahsediliyor olması, yalnızca doğru seçeneklerin işaretlenmesini engellemiş olabilir.

Daha sonraki çalışmalarda farkındalık eğitim toplantılarının hekimlerin klinik pratiklerine olan etkisini ölçmek amacıyla, eğitim alan hekimlerin takip eden dönemde MPS tarama ve tanı testlerini gönderme sıklığı ve tanı alan yeni hasta sayısı ölçülebilir. Benzer bir çalışma 2019 yılında Soları ve arkadaşları tarafından yapılmış ve eğitim sonrası gönderilen aylık MPS tarama testi oranında %80’lik bir artış tespit edilmiş (171).

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonunda 22 madde ve 5 faktörden oluşan, geçerliliği ve güvenilirliği sağlanmış “Hekimlerin MPS farkındalık ölçeği” oluşturulmuştur. Ölçeğin 5 alt boyutu;

1. Tanıma,
2. Eğitim gereksinimi,
3. MPS’nin önemi,
4. MPS yönetimi ve
5. Endişeler’dir.

Ölçek alt boyutları toplanamaz, her bir boyut için bir puandan söz edilir. Ölçek 5’li likert ölçeği ile; tamamen katılıyorum 4, katılıyorum 3, kararsızım 2, katılmıyorum 1 ve asla katılmıyorum 0 olarak puanlanır. “MPS’nin önemi” alt boyutundaki maddelerin tamamı tersten puanlanır.

Çalışmamızda 436 hekime anket uygulandı, 182 hekime MPS farkındalık eğitimi verildi ve 91 hekime eğitim sonrası anket uygulandı.

Hekimlerin 5 boyut arasında en yüksek farkındalığa sahip oldukları konu “eğitim gereksinimi” (2,93) idi. İkinci en yüksek farkındalık puanı “endişeler” (2,7) boyutuna verilmişti. Daha sonra “eğitim gereksinimi” ile ters korele olan “tanıma” (2,65) boyutu gelmekteydi. En düşük iki puan ise “MPS’nin önemi” (2,49) ve “MPS yönetimi” (2,30) boyutlarına verilmişti

En yüksek farkındalık puanına sahip iki madde; “*MPS hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim*” ve “*MPS hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var*” maddeleriydi.

En düşük farkındalık puanına sahip iki madde ise; “*MPS’lerin tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim*” (1,32) ve “*MPS’lerle ilgili yeterince bilgi sahibiyim*” (1,86) maddeleriydi.

Yaş ve hekimlik deneyimi “eğitim gereksinimi” ile ters orantılı iken, “tanıma”, “MPS’nin önemi” ve “MPS yönetimi” farkındalıkları ile doğru orantılıdır.

Çalışmamızda bilgi puanı ortancası 20 üzerinden 14'tür. Pediatrist olmak, kadın olmak, 25 yaşından büyük olmak, daha önce nadir hastalık tanılı hasta görmüş olmak, LDH tanılı hasta görmüş olmak, MPS tanılı hasta görmüş olmak, çalışılan merkezde MPS takibi yapılıyor olması durumları hekimlerin MPS bilgi puanlarını arttırmıştır.

Hekimlerin bilgi puanları MPS farkındalık eğitim toplantıları ile arttırılabilmektedir. Ancak doğru yapıma oranı artmayan sorular vardır.

Çalışmamızın en önemli üstünlüğü, çalışma kapsamında 182 hekime eğitim toplantısı düzenlenmiş olmasıdır. Ayrıca çalışmamız hekimlerin mukopolisakkaridoz farkındalığını ölçmek amacıyla yapılan ilk ölçek geliştirme çalışması olarak alanyazına kazandırılmıştır.

Çalışmamızın örnekleminin yalnızca pediatri ve aile hekimliğinde çalışan hekimlerden oluşması en önemli kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle ölçeğin tüm hekimlerde geçerli olduğu varsayılmaz. Örneklemin ağırlıklı üniversite hastanesinde çalışan hekimlerden oluşması da yine farkındalık açısından geneli yansıtmadaki bir kısıtlılıktır.

İlerideki çalışmalar için; geliştirilmiş olan ölçeğin farklı hekim gruplarında, özellikle mukopolisakkaridoz hastaları ile tanı öncesi karşılaşma oranı fazla olan ortopedi, kulak burun boğaz, göz, cerrahi, fizik tedavi, kardiyoloji, göğüs, diş hekimliği, nöroloji hastalıkları gibi branşlara mensup hekim gruplarında, uygulanarak farklı örneklemeler üzerindeki geçerliliğinin sınanması önerilir.

Bu çalışmada yalnızca farkındalık ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır. Bilgi düzeyini ölçen geçerlilik ve güvenilirliği sınanmış, zorluk derecesi belirlenmiş bir test aracının geliştirilmesi, hekimlerin MPS bilgi düzeyini daha net ortaya koyabilmek için gereklidir. İleri çalışmalarda yapılması planlanabilir.

Eğitim toplantıları açısından, eğitim sonrası doğru yanıtlama oranı arttırılamamış sorular göz önüne alınarak eğitim içeriği gözden geçirilebilir. Daha sonraki çalışmalarda geniş hekim kitlelerine eğitim toplantıları düzenlenebilir. Eğitim toplantılarının uzun vadede etkisini görmek ve kliniğe yansımaları somutlaştırmak amacıyla; eğitim toplantısına katılmış hekimlerin MPS tarama ve tanı tetkiklerini gönderme oranları ve tanı alan yeni MPS hasta sayıları eğitim öncesi ve sonrası dönemde kıyaslanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jones S., F. W. Mycopolysaccharidoses, Oligosaccharidoses and Sialic Acid Disorders. In: Saudubray J.-M., Baumgartner M. R., J. W, editors. Inborn Metabolic Diseases. 6th edition ed. Springer Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
2. Gülden G. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, F D, editors. Pediatri. 5. Istanbul: Nobet Tıp Kitabevleri; 2020. p. 1109-20.
3. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand P. Atlas of Metabolic Diseases. second edition ed2005. p. 499-550.
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism. 2017;121(3):227-40.
5. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genetics in Medicine. 2014;16(10):759-65.
6. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
7. Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. Pediatrics and Neonatology. 2023;64 Suppl 1:S10-s7.
8. Clarke L, Ellaway C, Foster HE, Giugliani R, Goizet C, Goring S, et al. Understanding the early presentation of mucopolysaccharidoses disorders. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2018;6:232640981880034.
9. Grewal M, Muranjan M. Diagnosis is in the eye of the beholder: barriers to early diagnosis of mucopolysaccharidosis in children in India. Journal of Pediatric Genetics. 2021;10(4):300-4.
10. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. Italian Journal of Pediatrics. 2018;44(Suppl 2):133.
11. MPS AcbTN, Corporation SaG. Patterns in the referral, diagnosis, and management of individuals with MPS April 2004.
12. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2016;8:67-73.
13. Hers HG. Inborn lysosomal diseases. Gastroenterology. 1965;48:625-33.
14. Duve Cd. The lysosome turns fifty. nature cell biology 2005;7:847-9.
15. Platt FM, D'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4(1).
16. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease: StatPearls Publishing; 2022.
17. Fuller M., Meikle P. J., J. HJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A BM, Sunder-Plassmann G, editor. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS: Oxford PharmaGenesis; 2006.

18. Meikle PJ. Prevalence of lysosomal storage disorders. *The Journal of the American Medical Association*. 1999;281(3):249.
19. Platt FM, Boland B, Van Der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *Journal of Cell Biology*. 2012;199(5):723-34.
20. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology*. 2005;128(4):413-31.
21. La Cognata V, Guarnaccia M, Polizzi A, Ruggieri M, Cavallaro S. Highlights on genomics applications for lysosomal storage diseases. *Cells*. 2020;9(8):1902.
22. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: From pathophysiology to therapy. *Annual Review of Medicine*. 2015;66(1):471-86.
23. Harvey R. A., C. CP. Glycosaminoglycans and Glycoproteins. In: Harvey R. A., C. CP, editors. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 3rd edition ed2005. p. 155-70.
24. Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton BF. Mucopolysaccharidoses. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed: WB Saunders, Philadelphia; 2007. p. 620-6.
25. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Medicale*. 1963;71:1849-52.
26. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1917;10(Study_Dis_Child):104-16.
27. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. 1920;24(5-6):220-34.
28. Morquio L. Sur une forme de dystrophie ossueuse familiale. *Archives de médecine des enfants*. 1929;32:129-40.
29. Brante G. Gargoylism – A mucopolysaccharidosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1952;4(1):43-6.
30. McKusick VA. The genetic mucopolysaccharidoses. *Circulation*. 1965;31(1):1-4.
31. Pennock CA, Barnes IC. The mucopolysaccharidoses. *Journal of Medical Genetics*. 1976;13(3):169-81.
32. Mikami T, Kitagawa H. Biosynthesis and function of chondroitin sulfate. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1830(10):4719-33.
33. Sugahara K, Kitagawa H. Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans. *Current Opinion in Structural Biology*. 2000;10(5):518-27.
34. Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*. 2002;12(9):117r-25r.
35. Uchimura K. Keratan sulfate: Biosynthesis, structures and biological functions. In: Balagurunathan K, Nakato H, Desai UR, editors. *Glycosaminoglycans: Chemistry and Biology*. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 389-400.
36. Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C, Minopoli N, Parenti G. Pathogenesis of mucopolysaccharidoses, an update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7):2515.

37. McGlynn R, Dobrenis K, Walkley SU. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. *The Journal of Comparative Neurology*. 2004;480(4):415-26.
38. Keating DJ, Winter MA, Hemsley KM, Mackenzie KD, Teo EH, Hopwood JJ, et al. Exocytosis is impaired in mucopolysaccharidosis IIIA mouse chromaffin cells. *Neuroscience*. 2012;227:110-8.
39. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*. 2004;12(2):87-92.
40. Federhen A, Batista C, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Rafaelli C, et al. MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114:S43.
41. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genetics*. 1999;105(1-2):151-6.
42. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvorská L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(4):387-96.
43. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005;28(6):1011-7.
44. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *American Journal of Medical Genetics*. 2009;149a(5):960-4.
45. Jurecka A, Ługowska A, Golda A, Czartoryska B, Tyłki-Szymańska A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *Journal of Applied Genetics*. 2015;56(2):205-10.
46. Krabbi K, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijman JG, et al. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16(8):846-9.
47. Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatrica*. 2008;97(11):1577-81.
48. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human Genetics*. 1997;101(3):355-8.
49. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005;28(6):1011-7.
50. Teke Kisa P, Köse E, Ateşoğlu M, Arslan N. Evaluation of demographic and clinical characteristics of patients with mucopolysaccharidosis. *The Journal Of Pediatric Research*. 2017;4(2):59-62.
51. El Moustafa K, Sivri S, Karahan S, Coşkun T, Akbıyık F, Lay İ. Screening for mucopolysaccharidoses in the Turkish population: Analytical and clinical performance of an age-range specific, dye-based, urinary glycosaminoglycan assay. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:72-8.

52. Puckett Y, Mallorga-Hernández A, Montañó AM. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):241.
53. Kubaski F, De Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics*. 2020;10(3):161.
54. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clinical Genetics*. 2019;96(4):281-9.
55. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease. *Archives of Dermatology*. 2003;139(7).
56. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, Orchard PJ, Swietlicka M, Wesley J, et al. Mucopolysaccharidosis type I: A review of the natural history and molecular pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838.
57. Polgreen LE, Bay L, Clarke LA, Guffon N, Jones SA, Muenzer J, et al. Growth in individuals with attenuated mucopolysaccharidosis type I during untreated and treated periods: Data from the MPS I registry. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2022;188(10):2941-51.
58. Viskochil D, Clarke LA, Bay L, Keenan H, Muenzer J, Guffon N. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019;179(12):2425-32.
59. Liu HT, Song J, Zhou FC, Liang ZH, Zhang QQ, Zhang YH, et al. Cervical spine involvement in pediatric mucopolysaccharidosis patients: Clinical features, early diagnosis, and surgical management. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:1059567.
60. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological findings in mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9).
61. Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, Nagao K. Hearing loss in mucopolysaccharidoses: Current knowledge and future directions. *Diagnostics*. 2020;10(8):554.
62. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2011;12(2):133-8.
63. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;133(1):8-34.
64. Fesslová V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the Young*. 2009;19(2):170-8.
65. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: One hundred years of research, diagnosis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1258.
66. Lonardo F, Di Natale P, Lualdi S, Acquaviva F, Cuoco C, Scarano F, et al. Mucopolysaccharidosis type II in a female patient with a reciprocal X;9 translocation and skewed X chromosome inactivation. *American Journal of Medical Genetics*. 2014;164a(10):2627-32.
67. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: One hundred years of research, diagnosis, and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1258.

68. Rozdzyńska A, Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Cieslik J. Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica*. 2011;100(3):456-60.
69. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, et al. Presentation and treatments for mucopolysaccharidosis type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017;5(4):295-307.
70. Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin DK. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(2):156-60.
71. Sanfilippo SJ, Podosin RL, Langer LOJ, Good RA. Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *The Journal of Pediatrics*. 1963;63:837-8.
72. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatrics International*. 2015;57(3):331-8.
73. Benetó N, Vilageliu L, Grinberg D, Canals I. Sanfilippo syndrome: Molecular basis, disease models and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):7819.
74. Zelei T, Csetneki K, Vokó Z, Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1).
75. Winder-Rhodes SE, Garcia-Reitböck P, Ban M, Evans JR, Jacques TS, Kemppinen A, et al. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome. *Movement Disorders*. 2012;27(2):312-5.
76. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):78-95.
77. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110(1):54-64.
78. Melbouci M, Mason RW, Suzuki Y, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;124(1):1-10.
79. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, treatment, and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4).
80. Charrow J, Alden TD, Breathnach CA, Frawley GP, Hendriksz CJ, Link B, et al. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(1):11-8.
81. Pizarro C, Davies RR, Theroux M, Spurrier EA, Averill LW, Tomatsu S. Surgical reconstruction for severe tracheal obstruction in Morquio A syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(4):e329-e31.
82. Sawamoto K, Álvarez González J, Piechnik M, Otero F, Couce M, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, treatment and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1517.
83. Sanford M, Lo JH. Elosulfase alfa: First global approval. *Drugs*. 2014;74(6):713-8.

84. Tomatsu S, Giugliani R, Kubaski F, Kazuki S, Alméciga-Díaz CJ, Barrera L, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;1937.
85. D'Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type VI, an updated overview of the disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24).
86. Quartel A, Hendriksz CJ, Parini R, Graham S, Lin P, Harmatz P. Growth charts for individuals with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 2015;18:1-11.
87. De Bode CJ, Dogterom EJ, Rozeboom AVJ, Langendonk JJ, Wolvius EB, Van Der Ploeg AT, et al. Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis type <sc>II</sc> and <sc>III</sc>: A systematic review. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*. 2022;63(6):621-9.
88. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;37(2):263-8.
89. Ebbink BJ, Brands MMG, den van Hout JMP, Lequin MH, den van Braak RRJC, van de Weitgraven RL, et al. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016;39(2):285-92.
90. Sillence D, Waters K, Donaldson S, Shaw PJ, Ellaway C. Combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type VI. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 2012;2:103-6.
91. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *The Journal of Pediatrics*. 1973;82(2):249-57.
92. Poswar FO, Henriques Nehm J, Kubaski F, Poletto E, Giugliani R. Diagnosis and emerging treatment strategies for mucopolysaccharidosis VII (Sly syndrome). *Therapeutics And Clinical Risk Management*. 2022;18:1143-55.
93. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase alfa: A review in mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs*. 2019;33(2):233-40.
94. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 1996;335(14):1029-33.
95. Verheyen S, Blatterer J, Speicher MR, Bhavani GS, Boons GJ, Ilse MB, et al. Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency. *Journal of Medical Genetics*. 2022;59(10):957-64.
96. Borgo A, Cossio A, Gallone D, Vittoria F, Carbone M. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(S2).
97. <Textbook -Inborn Metabolic Diseases_ Diagnosis and Treatment-Springer-Verlag Berlin Heid.pdf>.

98. Gönüldaş B, Yılmaz T, Sivri HS, Güçer KŞ, Kılınç K, Genç GA, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(6):944-9.
99. Murgasova L, Jurovcik M, Jesina P, Malinova V, Bloomfield M, Zeman J, et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;135:110137.
100. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;69(5):589-95.
101. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(2):201-10.
102. Lin S-P, Shih S-C, Chuang C-K, Lee K-S, Chen M-R, Niu D-M, et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses-changes with age and treatment. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(3):277-84.
103. Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(1):5-13.
104. Shapiro EG, Whitley CB, Eisengart JB. Beneath the floor: re-analysis of neurodevelopmental outcomes in untreated Hurler syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):76.
105. Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, Espejo-Mojica AJ, Losada JC, Suarez DA, et al. Therapeutic options for mucopolysaccharidoses: Current and emerging treatments. *Drugs*. 2019;79(10):1103-34.
106. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(6):403-18.
107. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):125.
108. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(6):1183-97.
109. Fesslová V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the Young*. 2009;19(2):170-8.
110. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):122.
111. Kuber S. *Hernia Surgery - Simplified*: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2013.
112. Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: Findings from the MPS I registry. *The Journal of Pediatrics*. 2009;154(6):859-64.e3.

113. Vasilev F, Sukhomyasova A, Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus syndrome. *International Journal of Medical Science*. 2020;21(2).
114. Dogterom EJ, Wagenmakers MAEM, Wilke M, Demirdas S, Muschol NM, Pohl S, et al. Mucopolysaccharidosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases. *Genetics in Medicine*. 2021;23(11):2047-56.
115. Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha-iduronidase in chorionic villi. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1992;15(2):224-30.
116. Akella RRD, Kadali S. Amniotic fluid glycosaminoglycans in the prenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses - A useful biomarker. *Clinica Chimica Acta*. 2016;460:63-6.
117. Khan SA, Mason RW, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S. Advances in glycosaminoglycan detection. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;130(2):101-9.
118. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):129.
119. Randall DR, Colobong KE, Hemmelgarn H, Sinclair GB, Hetty E, Thomas A, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2008;94(4):456-61.
120. Jacques CED, Guerreiro G, Lopes FF, de Souza CFM, Giugliani R, Vargas CR. Alterations of plasmatic biomarkers of neurodegeneration in mucopolysaccharidosis Type II Patients under enzyme replacement therapy. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2023;81(3):533-42.
121. Di Natale P, Di Domenico C, Di Napoli D. Serum MIP-1 alpha level: a biomarker for the follow-up of lentiviral therapy in mucopolysaccharidosis IIIB mice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(2):159-65.
122. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;118(4):304-9.
123. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(1):172-7.
124. Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:147.
125. Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):126.
126. de Ruijter J, de Ru MH, Wagemans T, Ijlst L, Lund AM, Orchard PJ, et al. Heparan sulfate and dermatan sulfate derived disaccharides are sensitive markers for newborn screening for mucopolysaccharidoses types I, II and III. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;107(4):705-10.
127. Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief review of therapeutic options and supportive/palliative therapies. *BioMed Research International*. 2020;2020:2408402.

128. Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, et al. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 2010;12(12):816-22.
129. Adachi K, Chole RA. Management of tracheal lesions in Hurler syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1990;116(10):1205-7.
130. Davitt S, Hatrick A, Sabharwal T, Pearce A, Gleeson M, Adam A. Tracheobronchial stent insertions in the management of major airway obstruction in a patient with Hunter syndrome (type-II mucopolysaccharidosis). *European Radiology*. 2002;12(2):458-62.
131. Gnasso R, Corrado B, Iommazzo I, Migliore F, Magliulo G, Giardulli B, et al. Assessment, pharmacological therapy and rehabilitation management of musculoskeletal pain in children with mucopolysaccharidoses: a scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):255.
132. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1981;2(8249):709-12.
133. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(7):e226-e46.
134. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter syndromes, II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1969;64(1):360-6.
135. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme[®]) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6(6):Cd009354.
136. Chen AH, Harmatz P, Nestrasil I, Eisengart JB, King KE, Rudser K, et al. Intrathecal enzyme replacement for cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I, a randomized, open-label, controlled pilot study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;129(2):80-90.
137. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2021;21:67-75.
138. Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-Garcia M, Jones SA, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Results from a phase 2/3 randomized study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;137(1):127-39.
139. Yamamoto R, Kawashima S. Pharmacological property, mechanism of action and clinical study results of Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination) (IZCARGO[®]) I.V. Infusion 10 mg) as the therapeutic for Mucopolysaccharidosis type-II (Hunter syndrome). *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2022;157(1):62-75.
140. Mitchell JJ, Burton BK, Bober MB, Campeau PM, Cohen S, Dosenovic S, et al. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;137(1-2):164-72.

141. Garcia P, Phillips D, Johnson J, Martin K, Randolph LM, Rosenfeld H, et al. Long-term outcomes of patients with mucopolysaccharidosis VI treated with galsulfase enzyme replacement therapy since infancy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;133(1):100-8.
142. Lau HA, Viskochil D, Tanpaiboon P, Lopez AG, Martins E, Taylor J, et al. Long-term efficacy and safety of vestronidase alfa enzyme replacement therapy in pediatric subjects < 5 years with mucopolysaccharidosis VII. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;136(1):28-37.
143. Wijburg FA, Whitley CB, Muenzer J, Gasperini S, del Toro M, Muschol N, et al. Intrathecal heparan-N-sulfatase in patients with Sanfilippo syndrome type A: A phase IIb randomized trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;126(2):121-30.
144. Auclair D, Ketteridge D, Oates S, Hopwood JJ, Byers S. An overview of intra-articular therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2010;3(1):3-6.
145. Rossi A, Brunetti-Pierri N. Gene therapies for mucopolysaccharidoses. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2023.
146. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 2008;10(7):508-16.
147. Zurynski Y, Gonzalez A, Deverell M, Phu A, Leonard H, Christodoulou J, et al. Rare disease: a national survey of paediatricians' experiences and needs. *BMJ Paediatrics Open*. 2017;1(1):e000172.
148. Walkowiak D, Domaradzki J. Are rare diseases overlooked by medical education? Awareness of rare diseases among physicians in Poland: an explanatory study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):400.
149. Walkowiak D, Bokayeva K, Miraleyeva A, Domaradzki J. The awareness of rare diseases among medical students and practicing physicians in the republic of Kazakhstan. An exploratory study. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:872648.
150. Anderson M, Elliott EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):22.
151. Pelentsov LJ, Fielder AL, Esterman AJ. The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: a qualitative descriptive study. *Journal of Pediatric Nursing*. 2016;31(3):e207-18.
152. Pelentsov LJ, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. *Disability and Health Journal*. 2015;8(4):475-91.
153. Pelentsov LJ, Fielder AL, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: results of an online survey. *BMC Family Practice*. 2016;17(1).
154. Pelentsov L, Fielder A, Laws T, Esterman A. Development of the parental needs scale for rare diseases: a tool for measuring the supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016;Volume 9:425-33.
155. Aker S, Dündar C, Pekşen Y. Ölçme araçlarında iki yaşamsal kavram: Geçerlik ve güvenirlik: Derleme. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2005;22:50-60.
156. Carpenter S. Ten steps in scale development and reporting: A guide for researchers. *Communication Methods and Measures*. 2018;12(1):25-44.

157. Morgado FFR, Meireles JFF, Neves CM, Amaral ACS, Ferreira MEC. Scale development: ten main limitations and recommendations to improve future research practices. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2017;30(1):3.
158. DeVellis RF. Scale development : theory and applications. Fourth edition ed. Los Angeles: SAGE Los Angeles; 2017.
159. Baltacı A. Nitel araştırmalarda örnekleme yöntemleri ve örnek hacmi sorunsalı üzerine kavramsal bir inceleme. *Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2018;7:231-74.
160. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology*. 1975;28(4):563-75.
161. Yeşilyurt S, Çapraz C. Ölçek geliştirme çalışmalarında kullanılan kapsam geçerliği için bir yol haritası. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2018;20.
162. C. NJ. Psychometric Theory. 2nd ed: McGraw-Hill, New York; 1978.
163. S. G. AMOS ile Yapısal Eşitlik Modellemesi. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2019.
164. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics, 5th ed. Boston, MA: Allyn & Bacon/Pearson Education; 2007. xxvii, 980-xxvii, p.
165. Research OoRD. About GARD: US Department of Health and Human Services; 2023 [Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/about>].
166. Elliott E, Zurynski Y. Rare diseases are a 'common' problem for clinicians. *Australian Family Physician*. 2015;44(9):630-3.
167. Köse E, Bülbül S, N A. Knowledge of primary care physicians on lysosomal storage disorders. *The Journal of Pediatric Research*. 2019;6(4):292-8.
168. de Dios García-Díaz J, López-Rodríguez M, Morales-Conejo M, Riera-Mestre A, Minority Diseases Working Group from the Spanish Society of Internal M. Understanding the ecosystem of patients with lysosomal storage diseases in Spain: a qualitative research with patients and health care professionals. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):17.
169. Li X, Zhang X, Zhang S, Lu Z, Zhang J, Zhou J, et al. Rare disease awareness and perspectives of physicians in China: a questionnaire-based study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):171.
170. Lavery C FD, Keohane E Raising awareness of lysosomal diseases amongst British medical students. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114.
171. Paul Solari LC, Brian Deignan, Cathleen Raggio, Tim Wood, Laura Pollard. Increasing awareness and earlier testing to improve MPS patient outcomes: Simply Test for MPS enzyme-panel program results. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;129.

Ek-2: Yarı Yapılandırılmış Görüşme Soruları

Mukopolisakkaridoz Hastalığında Ölçek Geliştirerek Hekimlerin Farkındalık ve Bilgi Düzeylerinin Araştırılması

Yarı Yapılandırılmış Görüşme Soruları

1. “MPS Hastalığı” dediğim zaman aklınıza ilk neler geliyor? (Round-robin)
2. MPS hastalığı ile ilgili mezuniyet öncesi ve sonrası eğitiminizi nasıl tanımlarsınız? Bu eğitimlerden neler hatırlıyorsunuz?
3. MPS hastalığı ile ilgili ne gibi tecrübeleriniz oldu? (klinik veya eğitimlerden)
4. MPS hastalığı klinik bulguları ile ilgili neler hatırlıyorsunuz?
5. MPS hastalığı şüphesinde ve tanısında istenecek tetkikler neler, siz bu tetkikleri isterken ne gibi problemlerle karşılaşıyorsunuz?
6. MPS hastalığı tanı koyma süreci genelde nasıl ilerliyor? Siz şüphelendiğinizde nasıl bir yol izliyorsunuz?
7. MPS hastalığının tedavi sürecinde hastaların ve hekimlerin yaşadıkları sorunlar neler olabilir?
8. MPS hastalığının takip ve prognozu ile ilgili ne gibi sorunlar mevcuttur?
9. Sizce MPS hastalığı ile ilgili hekimlerin eksik, geliştirilmesi gereken yönleri neler?
10. Siz MPS hastalığı ile ilgili neler bilmek isterdiniz? Hekimlerin MPS ile ilgili neler bilmesi gerektiğini düşünüyorsunuz?
11. Size göre "MPS farkındalığı", MPS hastalığına sahip hastalarda tanının hızlanmasına ve yanlış tanı sayısının azaltılmasına nasıl katkı sağlayabilir?
12. Hangi hekim gruplarının MPS farkındalığının artırılması MPS hastalarının tanı sürecine daha büyük pozitif etkilere sahip olur?
13. Sizce hekimlerin çalıştığı bölgenin şehir veya kırsal olması “MPS farkındalığı” açısından bir farka sebep olur mu? Neden?
14. Mevcut tıp eğitimi ve mezuniyet sonrası eğitim MPS hastalığı ve teşhisi hakkında yeterli ve faydalı temel bilgileri ne ölçüde sağlıyor?
15. Hekimler arasında MPS hastalık bilgi düzeyini arttıracak daha iyi bir eğitim için geliştirilebilecek yönler neler? (hangi kıdemde, kimlere, ne sıklıkta ve nasıl)
16. MPS hastalığı ile ilgili bilginizi geliştirmek veya teşhis koymak için hangi bilgi kaynaklarını kullanırdınız?
17. Nadir hastalıklar hakkında hangi bilgi kaynaklarını biliyorsunuz? (Orphanet, Eurordis, RaDiOrg, OMIM) Bu bilgi kaynaklarının doğası nedir? (web sitesi, kongre, broşür)
18. Hekimler arasında “MPS hastalık farkındalığı” düzeyini artırabilecek ideal bilgi kaynağı sizce nedir?

Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

İÜ İTF KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TC SAĞLIK BAKANLIĞI İZNİ GEREKLİ OLMAYAN
(“KLİNİK ARAŞTIRMALAR YÖNETMELİĞİ” NE TÂBİ OLMAYAN)
ARAŞTIRMALAR İÇİN

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Meslektaşım,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, sizi “Mukopolisakkaridoz Hastalığında, Ölçek Geliştirerek Hekimlerin Farkındalık ve Bilgi Düzeylerinin Araştırılması” adlı çalışmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu araştırmacının adı soyadı: Ece Aslan

Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Destekleyici kuruluş: Yoktur

Araştırmanın adı: Mukopolisakkaridoz Hastalığında, Ölçek Geliştirerek Hekimlerin Farkındalık ve Bilgi Düzeylerinin Araştırılması

Giriş

“Mukopolisakkaridoz Hastalığında, Ölçek Geliştirerek Hekimlerin Farkındalık ve Bilgi Düzeylerinin Araştırılması” adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız.

Araştırma Hakkında Bilgi

Mukopolisakkaridoz hastalığı; nadir görülen bir doğumsal metabolik hastalıktır. Erken tanı ve tedavisi hastalık seyrini yavaşlatmakta ve prognozu iyileştirmektedir. Halen günümüzde ortalama tanı yaşları beklenenden çok daha geç olmaktadır. Erken tanı için hekimlerin farkındalık ve bilgi düzeylerinin artmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle hekimlerin MPS hastalığı ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeylerini tespit eden bir ölçek geliştirmek istemekteyiz. Ölçek geliştirmek amacıyla size demografik bilgilerinizi (yaş, cinsiyet, çalışma deneyimi gibi), MPS hastalığı ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeyinizi ölçen sorular açık uçlu şekilde sorulacak ve görüşmeler ses kaydına alınacaktır. Bu ses kayıtları hiç kimse ile paylaşılmayacaktır. Ses kayıtları yazıya çevrilerek çalışma verisi olarak kullanılacaktır. Çalışmada şahsi bilgileriniz paylaşılmayacaktır. Veriler sadece bu çalışmada kullanılacaktır. Çalışma için sizden veya bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan herhangi bir

cret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmanın herhangi bir fazında araştırmaya dahil olmaktan çekildiğinizi bildirebilirsiniz. Herhangi bir sorununuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığınız için teşekkür eder, sağlıklı bir yaşam dileriz.

Katılımcının Beyanı

Dr. Ece ASLAN tarafından İstanbul Tıp Fakültesi ocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’nda tıbbi araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

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

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi:

Ek-4: Çevrimiçi Katılımcı Onam Sorusu

Mukopolisakkaridozlar (MPS), nadir görülen bir grup doğumsal metabolik hastalıktır. Mukopolisakkaridozlarda, erken tanı ve tedavi prognozu belirlemede önemlidir. Ancak bu hastalık grubunda belirgin bir tanısal gecikme söz konusudur. Tanısal gecikmelerin önüne geçmek için hekimlerin farkındalıklarını ve bilgi düzeylerini arttırmak gerekmektedir. Bu nedenle hekimlerin MPS hastalığı ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeylerini tespit etmeyi amaçlamaktayız.

Anket onam, demografik bilgiler, MPS farkındalığı ölçümü 1-2 ve MPS bilgi düzeyini ölçen toplam 5 aşamadan oluşmaktadır ve yaklaşık 10 dakika sürmektedir.

Çalışmada şahsi bilgileriniz paylaşılmayacaktır. Veriler sadece bu çalışmada kullanılacaktır.

Araştırmanın netliği ve amacı hakkında yazılı olarak bilgilendirildim. 18 yaşından büyük olduğumu ve araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı onaylıyorum. Cevaplarımdan elde edilen anonim veriler yayınlar için kullanılabilir.

- Çalışmaya katılmak istiyorum ve katılımcı olmayı kabul ediyorum.

Ek-5: Mukopolisakkaridoz Farkındalık Eğitim Sunumu



SUNUM PLANI

- 1 VAKA SUNUMU
- 2 MPS KLİNİK ÖZELLİKLERİ
- 3 MPS FARKINDALIĞI

VAKA



AD SOYAD: M. H. D.
YAŞ: 4 YAŞ 2 AYLIK
CİNSİYET: ERKEK



ŞİKAYETİ:
Kulak ağrısı, ateş



ANAMNEZ

HİKAYESİ

- 2 gün önce başlayan sağ kulakta ağrı ve ateş
- 2 gündür orta kulak iltihabı nedeniyle amoksisilin-klavunat kullanmakta
- Kulak ağrısının geçmemesi ve bugün akıntısının başlaması nedeniyle tarafımıza başvurdu



ANAMNEZ

ÖZGEÇMİŞ

- 7 aylıkken umbilikal herni operasyonu
- 2 yaşından üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatış öyküsü
- Daha önce 2 kez daha geçirilmiş orta kulak iltihabı öyküsü
- Aşları SB aşı takvimine uygun yapılmış

SOYGEÇMİŞ

- Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcut
- Ailede bilinen genetik, metabolik hastalık öyküsü yok, immün-yetmezlikli birey yok



FİZİK MUAYENE

- Tarti: 15 kg (17 p, -0.95 SDS)
- Boy: 96 cm (2.2 p, -2 SDS)
- Baş çevresi : 55 cm (99 p, +2.52 SDS)
- BMI: 16.2 (65 p, +0.41 SDS)
- Vücut sıcaklığı: 37.6 °C
- Kalp hızı: 95/dk
- TA: 90/55 mmHg (53p./ 78p.)
- DSS: 20/dk
- SpO2: %100



FİZİK MUAYENE

GENEL DURUM

Genel durumu iyi. Bilinç açık, koopere-oryante. Turgor, tonus normal. Siyanoz yok, solukluk yok.

BAŞ-BOYUM MUAYENESİ

Makrocefali, dolikosefali görünümünde, frontal çıkıklık mevcut, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, basık burun kökü. Otoskopik muayenesinde: sağ timpanik membran hiperemik ve mat görünümünde

SOLUNUM SİSTEMİ MUAYENESİ

Solunum sesleri bilateral eşit, doğal. Ral, ronküs duyulmadı.



FİZİK MUAYENE

DOLAŞIM SİSTEMİ MUAYENESİ

Kalp sesleri S1+ S2+. S3 yok. KTA:95/dk. Üfürüm yok. Periferik nabızlar palpabl. KDZ: <2 sn.

SİNDİRİM SİSTEMİ MUAYENESİ

Orofarenks hiperemik, tonsilleri hipertrofik. Batında hassasiyet yok. Defans, rebound yok. Bağırsak sesleri normoaktif. Karaciğer kot altı 2 cm palpabl.

ÜROGENİTAL SİSTEM MUAYENESİ

Prepubertal erkek

NÖROLOJİK SİSTEM MUAYENESİ

Bilinci açık. GKS:15, kas gücü tam, DTR doğal, Nörolojik muayene yaşıyla uyumlu

DERİ MUAYENESİ

Döküntü yok. Doğal.



Patolojik Bulgular (4 yaş Erkek)

- 7 aylıktan umbilikal herni operasyonu geçirmiş olması
- 2 yaşından üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatış öyküsü olması
- Daha önce 2 kez daha geçirilmiş orta kulak iltihabı öyküsü olması
- Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olması
- 2 gündür kulak ağrısı, ateş şikayetlerinin olması
- Fizik muayenede; orofarenksinin hiperemik, tonsillerinin hipertrofik olması, otoskopide timpanik membran hiperemik ve mat olması, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar ve basık burun kökü olması, makrosefali ve kafa şekil bozukluğu olması, hepatomegalisinin olması, boy kısalığının olması (-2 SDS)

AYIRICI TANI

- Mukopolisakkaridozlar
- Mukopolidozlar
- Multiple sülfataz eksikliği
- Mukopolisakkaridoz- plus sendromu

MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN ÖZELLİKLERİ

LİZİZOMAL DEPO HASTALIKLARI



normal

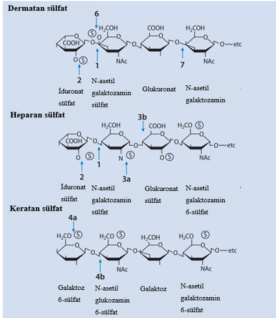


Lizozomal depo hastalığı

Lizozomal Depo Hastalıklarında, yıkılamayan maddeler hücre içerisinde birikir

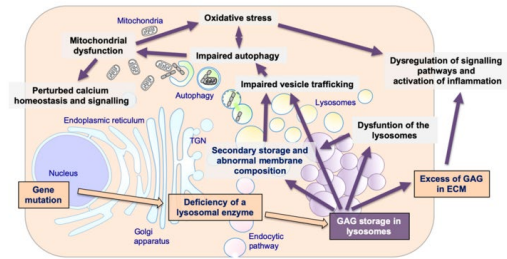
- Lizozomal depo hastalıkları, yıkılamayan maddelerin hücre içerisinde birikmesi sonucu çoklu organ tutulumuna sebep olan nadir bir grup doğumsal metabolik hastalıktır.
- MPS, lizozomal glukozaminoglikanların (GAG) yıkılamayarak birikim kusurudur.

Glukozaminoglikanlar, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan bağ dokunun ana yapısını oluşturan kompleks moleküllerdir



Heparan Sülfat, başlıca bağ dokularında bulunur
Dermatan Sülfat, mukoza ve deride bulunur
Kondroitin Sülfat, iskelet ve yumuşak dokularda bulunur
Keratan Sülfat, kornea, kıkırdak, beyin ve kemikte bulunur
Hyalürin, başlıca deride bulunur

Patogeneze ikincil depolanma ve bazı ikincil etkenlerin rolü

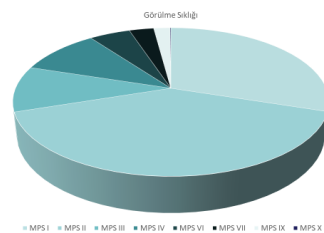


12 farklı enzimin eksikliğine bağlı 8 farklı MPS tipi vardır.

MPS tipleri	MPS tipleri	Etkilenen enzim	Biriken GAG
MPS I	Hurler, Hurler/Scheie, Scheie	α -L-iduronidaz	Dermatan sülfat, Heparan sülfat
MPS II	Hunter	İduronat-2-sülfataz	Dermatan sülfat, Heparan sülfat
MPS III A	Sanfilippo A	Heparan-N-sülfataz	Heparan sülfat
MPS III B	Sanfilippo B	α -N-Asetil-glukozaminidaz	Heparan sülfat
MPS III C	Sanfilippo C	Asetil-KoA- α glukozaminN-asetil-transferaz	Heparan sülfat
MPS III D	Sanfilippo D	N-Asetil-glukozamin-6- sülfataz	Heparan sülfat
MPS IV A	Morquio A	N-Asetilgalaktosamin-6- sülfataz	Keratan sülfat, Kondroitin-6-sülfat
MPS IV B	Morquio B	β -Galaktosidaz	Keratan sülfat
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Asetilgalaktosamin-4-sülfataz (arilsülfataz B)	Dermatan sülfat
MPS VII	Sly	β -Glukuronidaz	Dermatan sülfat, Keratan sülfat, Kondroitin-4,6- sülfat
MPS IX	Natowitz	Hyaluronidaz	Hyalürin
MPS X*	-	Arilsülfataz K	Dermatan sülfat

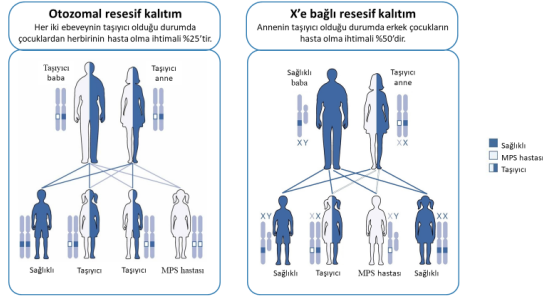
* MPS X, 2022 yılında, 4 hastada tanımlanmıştır.

Ayrı ayrı MPS tiplerinin sıklığı 100.000'de bir civarındayken, kümülatif sıklığı yaklaşık 25.000 canlı doğumda birdir.



Khan, S.A., et al., Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism, 2017. 121(3): p. 227-240.

X'e bağlı resesif kalıtılan Hunter hariç, tamamı otozomal resesif kalıtlıdır. Türkiye'den sıklık çalışması olmamakla beraber, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir.



MPS, kronik, progresif ve multisistemik bir hastalıktır



Yıkımı tamamlanamayan bozunmuş GAG parçacıkları lizozomlar içerisinde birikir.



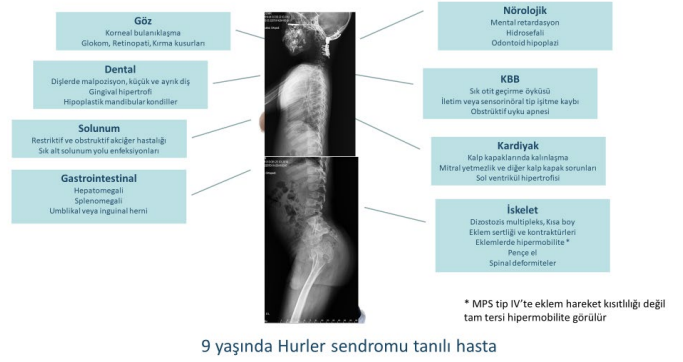
İdrar, kan ve BOS'ta GAG birikir.



Zamanla dokularda birikerek çoklu organ yetersizliğine sebep olur.



9 yaşında Hurler sendromu tanılı hasta



9 yaşında Hurler sendromu tanılı hasta

Dizostosis Multipleks



- Kürekleşmiş kostalar
- Lomber lordozda belirginleşme
- Vertebra yükseklik kaybı (platyspondyli)

13 yaşında Maroteaux-Lamy sendromu tanılı hasta

- Skolyoz
- Kısa ve kalın humerus

- Kalın kalvaryum
- J şekilli sella

2 yaşında Hunter sendromu tanılı hasta

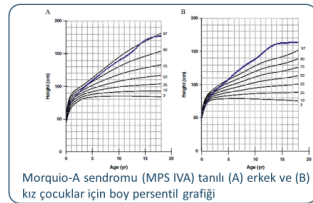
İskelet Deformiteleri

- Eklem katılığı
- Eklem hareket kısıtlılığı
- Morquio sendromunda eklem hipermobilitesi
- Peçene el: Metakarpofalangeal eklemler ekstansiyonda, distal ve proksimal interfalangeal eklemler fleksiyon postüründe kalmıştır
- Tetik parmak
- Ulnar deviasyon
- Karpal tünel ve tarsal tünel sendromu
- Kalça displazisi
- Genu valgum
- Pes cavus
- Göğüs kafesi deformitesi

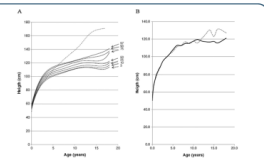


Kısa Boy

- Boy kısalığı MPS I, IV ve VI'da belirgindir.
- Orantısız bir boy kısalığı vardır, gövde ekstremitelere göre daha kısadır.
- MPS II'de diğerlerine göre daha ilımlı bir boy kısalığı vardır.



Hunter sendromu (MPS I) tanılı erkek çocuklar için boy persentil (A) ve Hunter sendromlu hastalardan hafif ve ağır fenotipli formların ortalama boy grafiği (B)



Melbouci, M., et al., Growth impairment in mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism, 2018. 124(1): p. 1-10.

Göz

- Korneal bulutlanma
- Glukom
- Retinopati
- Şaşılık
- Kirma kusurları



KBB

- Hipertrofik tonsiller
- Adenoid hipertrofisi
- Kronik rinore
- Östaki tüp disfonksiyonu
- Sık otitis media
- İletim tipi işitme kaybı
- Obstrüktif uyku apnesi
- Makroglossi
- Üst hava yolu obstrüksiyonu



Diş

- Gingival hipertrofi
- Maloklüzyon
- Aynık ve küçük dişler
- Hipoplastik mandibular kondiller



Nörolojik Tutulum

- En belirgin nörolojik tutulum Sanfilippo sendromunda (MPS III) görülür. Klasik olarak Maroteaux-Lamy sendromunda (MPS VI) nörolojik tutulum olmaz.
- Santral sinir sistemi (SSS) tutulumunda; mental retardasyon, hidrosefali, progresif spastisite, epileptik nöbetler, serebral infarkt, ataksi, servikal kord kompresyonu ve miyelopati, uyku apnesi, optik atrofi, işitme kaybı, konuşma ve dil beceri kaybı, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve agresif davranış değişiklikleri görülebilir.
- Periferik sinir sistemi tutulumunda karpal ve tarsal tünel sendromları en sık görülür.

Nörolojik Tutulum

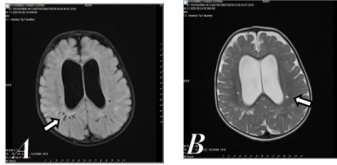
(A) korpus kollosum gövdesinde kistik dilate perivasküler boşluklar, (B) atlantodental mesafe azalmış, C1-C4 vertebral seviyelerde anterior ve posterior epidural mesafe silinmiş, (C) Periventriküler ak maddede perivasküler genişleme alanları.



7 yaşında Hurler sendromu tanılı erkek hastanın kraniyal MR görüntülemesi

Nörolojik Tutulum

(A-B) lateral ventriküllerde hidrosefali ile uyumlu genişleme, frontal lob sulcuslarında genişleme, periventriküler alanda posterior boynuz komşuluğunda perivasküler kistik genişlemeler



16 aylık Hunter sendromu tanılı erkek hastanın kraniyal MR görüntüleri

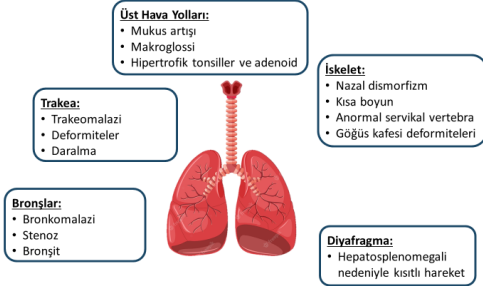
Kardiyak Tutulum

Dermatan sülfat birikimi ile koreledir. MPS I, II ve VI'da görülür.

Kalp kapak kalınlaşması
Sol ventrikül hipertrofi
Ritim bozuklukları
Koroner arter hastalığı

En sık sol kalp kapakları
Mitral > aort kapak
Yetmezlik > stenoz

Pulmoner Tutulum



Anestezi komplikasyonları

Atlantoaksiyel instabilite:

Servikal ikinci vertebrada odontoid hipoplazisi durumunda, çevre ligamanların gevşekliği de eklendiğinde, atlantoaksiyel ekleminde instabilite görülür.

Kardiyak değerlendirme

Pulmoner değerlendirme

Zor entübasyon

- Servikal instabilite
- Makroglossi ve laringeal GAG birikimi
- Temporomandibular eklemin açılmaması



Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene
Şüphelenmek asıl tanı aracı

İdrar GAG

Tarama testidir.
LCMS/MS
Kalitatif
Kantitatif

Enzim Aktivitesi

DBS ile bakılan tarama testidir.
Tam kandan elde edilen lökosit veya cilt fibroblastlarından bakılan tanı testidir.



Moleküler Testler

İlgili gende, iki allelde patojenik mutasyonun gösterilmesi
Prenatal testlere yardımcı
Enzim test sonuçlarını kesin olmadığında tanıyı kesinleştirir

Tedavi

MPS tipleri	Enzim Replasman Tedavisi (ERT)	HKHT	Geliştirilmekte olan tedaviler
MPS I	Hurler, Hurler/Scheie, Scheie A-L-iduronidaz (Aldurazyme®, Genzyme) Idursülfaz (Elaprase®, Takeda) Iduronat-2-sülfataz (ZCARGO®, JCR Pharma) Idursülfaz-beta (Hunterase IV®, CANbridge) Idursülfaz-beta (Hunterase ICV®, GC Pharma)	++	
MPS II	Hunter	+	
MPS III	Sanfilippo	-	Intratekal ERT
MPS IV A	Morquio A	+	Intraserebral ERT
MPS IV B	Morquio B	+	Intraartiküler ERT
MPS VI	Maroteaux-Lamy	-	Substrat azaltma tedavileri
MPS VII	Sly	+	Gent tedavileri
MPS IX	Natowitz	-	
MPS X	-	-	

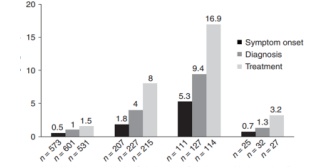


Hastalığın doğal seyri



- Tanısal gecikme özellikle atipik seyirli daha hafif formlarda daha fazla olmaktadır.

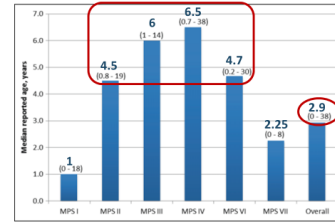
Tanısal gecikme ortalama 3 yıl (0-38 yıl)



Beck, M., et al., The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genetics in Medicine, 2014. 16(10): p. 759-765.

Tanısal Gecikme

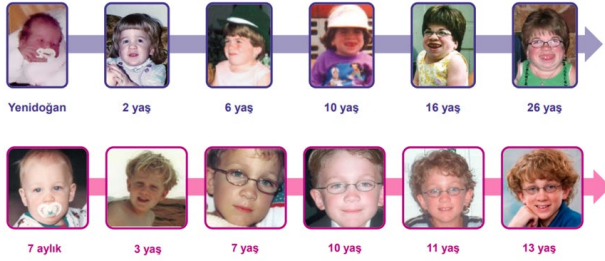
Hastaların %20'sinde tanısal gecikme 10 yıldan fazladır.



Tanısal gecikme: semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süredir.

Clarke, L., et al., Understanding the Early Presentation of Mucopolysaccharidoses Disorders. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 2018. 6: p. 23264098188034.

Tanısal gecikme özellikle atipik seyirli daha hafif formlarda daha fazla olmaktadır.



Klasik ve klasik olmayan Maroteaux-Lamy (MPS VI) hastaları

Tanısal Gecikme

Hastalığın kronik ve progresif seyri nedeniyle erken tanı ve tedavi sonuçları iyileştirir.

- HKHT kognitif fonksiyonlar kaybedilmeden yapılabilir
- ERT somatik bulguları yalnızca kısmi olarak geri döndürülebilir
- Somatik bulguların zeka geriliği üzerinde etkisi vardır

Tanısal Gecikme

Sebepler;

- hekimlerin tanımı gözden kaçırması (%54)
- hastane başvurusunun geciktirilmesi (%48,6)
- semptomların geç başlaması (%43,2)
- kaynak sıkıntısı (%32,6)

- Hastalığın nadir olması
- Klinik heterojenitenin fazla olması
- İlk başvuru semptomlarının hafif olması ve özgül olmaması

Grewal, M. and M. Muranjan, Diagnosis is in the Eye of the Beholder: Barriers to Early Diagnosis of Mucopolysaccharidoses in Children in India. J Pediatr Genet, 2021. 10(4): p. 300-304.

İlk Başvuru

İlk başvuru şikayeti;

- Kulak enfeksiyonu (%42)
- Eklem katılığı ve hareket kısıtlılığı (%38)
- Gürültülü nefes alma (%33)
- Kronik rinit (%32)
- Omurga eğriliği (%28)
- Solunum yolu enfeksiyonları (%25)
- Batında şişlik (%22)
- Kafa büyüklüğü (%20)
- Elleri kullanmada zorluk (%15)
- Yürümde zorluk (%15)
- İşitme kaybı (%15)
- Büyüme geriliği (%12)
- Diş ve diş eti problemleri (%10)

Başvuru sırasında bulunan semptom ve bulgular;

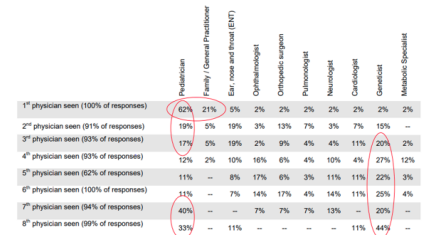
- Eklem katılığı ve hareket kısıtlılığı (%66)
- Kulak enfeksiyonu (%57)
- Batında şişlik (%55)
- Gürültülü nefes alma (%50)
- Kaba yüz görünümü (%50)
- Korneal bulanıklık (%48)
- Makrocefali (%42)
- Kronik rinit (%41)
- Omurga eğriliği (%35)
- Solunum yolu enfeksiyonları (%35)
- Büyüme geriliği (%32)

Bruni, S., C. Lavery, and A. Broomfield, The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidoses I: A real-world survey of patient and physician experiences. Mol Genet Metab Rep, 2016. 8: p. 67-73.

İlk Başvuru

Kime;

- Pediatrist
- Aile hekimi/ pratisyen
- hekim



4.7 İlk semptomların başlangıcından tanıya kadar hastaların ziyaret ettiği ortalama uzman sayısı (aralık, 1–11)

Bruni, S., C. Lavery, and A. Broomfield, The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidoses I: A real-world survey of patient and physician experiences. Mol Genet Metab Rep, 2016. 8: p. 67-73.

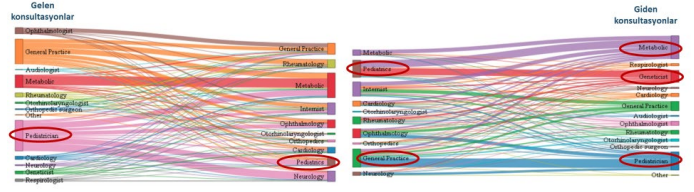
İlk Başvuru

For each physician seen, please select from the following to indicate the action(s) taken by the physician or you

	Pediatrician	FMGP	ENT	Otorinolaringolog	Ortopedi Büyüme	Pulmonolog	Neurolog	Cardiolog	Genetist	Metabolic Specialist
Aksiyon alınmadı. Hekim, bir sorun olmadığı konusunda hastayı bilgilendirdi.	23%	21%	--	4%	3%	17%	13%	5%	--	--
Hekim semptomları yönetti ve takibe aldı.	30%	33%	77%	46%	48%	50%	38%	53%	4%	13%
Hekim başka bir hekime referansı etti.	18%	29%	6%	6%	17%	17%	6%	11%	4%	13%
Hekim genetik bir hastalıktan şüphelendi ve doğrulamak için başka bir hekime referansı etti.	16%	8%	--	23%	13%	17%	13%	5%	9%	--
Hekim MPS dışında bir tanı koydu.	7%	4%	12%	4%	10%	--	6%	21%	6%	--
Hekim MPS tanısı koydu	4%	--	--	12%	3%	--	19%	5%	77%	75%
Hekimin ne yaptığını hatırlamıyorum.	1%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ben, ikinci bir görüş için başka bir hekime gittim.	2%	4%	6%	4%	7%	--	6%	--	--	--
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Source: Inborn

Sevk Zinciri



%27

MPS şüphesi bulunan bir hastayı sevk etmeden önce bir değerlendirme testi talep edecek hekimlerin oranı

Clarke, L. et al., Understanding the Early Presentation of Mucopolysaccharidoses Disorders. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 2018. 6: p. 232640981880034.

Branş	Kırmızı Bayrak	Eşlik eden semptomlar
Ortopedi	Bilateral kalça displazisi, osteonekroz (Perthes-like) Vertebra anomalileri (hipoplazi, platispondili, kifoz/gibbus)	Anormal iskelet sistemi bulguları (gibbus, pektus, geniş kostalar, hipoplastik odontoid, geniş sella, genu valgus) Eklem anomalileri (kostiklik, katık veya hipermobilité)
Kardiyo	Kalp kapak kalınlaşması	Atipik mongol lekeleri
KBB	Sık kulak, burun, boğaz enfeksiyonları Üst solunum yolu darlığı Progresif işitme kaybı	Karpal tünel sendromu (bilateral) Kronik rinore Pençe el
Pediyatrik Nöroloji	Gelişimsel gerilik veya regresyon Dil gelişim geriliği Hiperaktivite	Kaba yüz görünümü Korneal bulanıklık, glokom (bilateral) Diğer anomalileri
Romatoloji	Açıklanamayan artropati (ağrılı veya ağrısız) İnflamasyon bulguları olmaması	Ağız açmada zorlanma Dilate Virchow-Robin boşlukları Hipertrofik tonsiller ve adenoid
Pediyatri	Kısa boy veya büyüme hızında yavaşlama Gibbus Gelişim geriliği Tekrarlayan KBB semptomları veya enfeksiyonları Hepatosplenomegali İnguinal ve/veya umbilikal herni (özellikle tekrarlayan)	Kalp kapak hastalıkları, sol ventrikül hipertrofisi İnguinal ve/veya umbilikal herni veya herni tamir öyküsü Hirsutizm Hidrosefali Kifoz, spinal deformiteler
Pratişyen	Açıklanamayan artropati (ağrılı veya ağrısız) Erken başlangıçlı spinal hastalık Eklem kısıtlılığı katık veya hipermobilité Kalp kapak hastalığı Erken korneal bulanıklık	Hepatosplenomegali Makroglossi Gelişim geriliği, psikomotor gecikme veya gerileme Tekrarlayan KBB enfeksiyonları Nöbetler Kısa boy Uyku apnesi Açıklanamayan artropati (ağrılı veya ağrısız)

TEŞEKKÜRLER...

Ek-6: Hekimlerin Mukopolisakkaridoz Farkındalık Ölçeği

HEKİMLERİN MUKOPOLİSAKKARİDOZ FARKINDALIK ÖLÇEĞİ		TAMAMEN KATILYORUM	KATILYORUM	KARARSIZIM	KATILMIYORUM	ASLA KATILMIYORUM
Faktör 1- tanıma		4	3	2	1	0
1	“Nadir Hastalıklar” tanımının ne demek olduğunu biliyorum.					
2	Mukopolisakkaridozlar ile ilgili yeterli bilgi sahibiyim.					
3	Mukopolisakkaridoz hastasını fenotipik özelliklerinden tanıyabileceğimi düşünüyorum.					
4	Klinik pratiğimde Mukopolisakkaridozları ayırıcı tanıda düşünebilirim.					
5	Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim hastalarda idrar glukozaminoglikan (GAG), kanda enzim düzeyi gibi tanısal testleri isteyebilirim.					
6	Mukopolisakkaridozların tedavileri konusunda yeterince bilgi sahibiyim.					
Faktör 2 – eğitim gereksinimi		4	3	2	1	0
7	Mukopolisakkaridoz hastalarının ilk prezentasyon bulgularına dair daha fazla bilgi sahibi olmak isterim.					
8	Mukopolisakkaridoz hastalarından istenecek tetkikler ve bu tetkiklerin gönderilme yöntemleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyacım var.					
9	Mukopolisakkaridoz hastalarını tanıyabilmek için teorik ve pratik eğitimimde daha fazla MPS hastası görmeliyim.					
10	Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgilerimde hastalardan edindiğim deneyimlerin yeterli olmadığını düşünüyorum.					
11	Mukopolisakkaridozların enzim tedavisi olan tipleri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak isterdim.					
Faktör 3 – MPS’nin önemi		0	1	2	3	4
12	Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan sık okumam gerektiğini düşünmüyorum.					
13	Mukopolisakkaridozlar nadir bir grup hastalık olduğundan hiç karşılaşmayabileceğimi düşünüyorum.					
14	Çok fazla bilmem gereken bilgi olduğundan Mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.					
15	Metabolik dekompanasyon veya metabolik atağa sebep olmadığından mukopolisakkaridozları bilmeyebilirim.					
16	Mukopolisakkaridozların yalnızca enzim tedavisi olan tiplerini bilmem yeterlidir.					

Faktör 4 – MPS yönetimi		4	3	2	1	0
17	Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma başvurduğunda rutin çocuk sağlığı izlemi yapabilirim.					
18	Mukopolisakkaridoz tanısı ile izlenen bir hasta farklı bir sebeple polikliniğime başvurduğunda, ailelerin sorularını yanıtlayabilirim.					
19	Mukopolisakkaridoz tanısı ile metabolizma kliniği tarafından izlenen bir hasta tarafıma acil serviste başvurduğunda ne yapmam gerektiğini bilirim.					
Faktör 5 - Endişeler		4	3	2	1	0
20	Kırsalda çalışırken Mukopolisakkaridozdan şüphelendiğim bir hasta ile karşılaşmak beni şehirde olduğumdan daha çok endişelendirir.					
21	Mukopolisakkaridoz hastalarında enfeksiyonlar, sağlıklı çocuklara kıyasla komplikasyonlarla seyredebileceğinden acil serviste MPS hastası gördüğümde endişe ederim.					
22	Mukopolisakkaridoz hastalarının geliştirdikleri komplikasyonları yönetme konusunda endişe ederim (zor entübasyon, ilaç hipersensitivitesi vb.).					
“Hekimlerin Mukopolisakkaridoz Farkındalık Ölçeği” 22 sorudan oluşmaktadır. Faktör 1, 2, 4 ve 5’teki sorular; - Tamamen katılıyorum= 4 - Katılıyorum=3 - Kararsızım=2 - Katılmıyorum=1 - Asla katılmıyorum=0 olacak şekilde puanlanır. Faktör 3’teki sorular; - Tamamen katılıyorum=0 - Katılıyorum=1 - Kararsızım=2 - Katılmıyorum=3 - Asla katılmıyorum=4 olacak şekilde puanlanır. Ölçeğin her bir faktörü içerisindeki soruların puanları toplanarak değerlendirilir. Farklı faktörlerden alınan puanların toplanması uygun değildir.						
		Faktör 1 = /24 Faktör 2 = /20 Faktör 3 = /20 Faktör 4 = /12 Faktör 5 = /12				