



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE
TAKİPLİ OLAN NADİR METABOLİK HASTALIĞA SAHİP
HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN YAPTIĞI CEPTEN SAĞLIK
HARCAMALARI**

Dr. Yasemin YÜKSEL GÜDEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE
TAKİPLİ OLAN NADİR METABOLİK HASTALIĞA SAHİP
HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN YAPTIĞI CEPTEN SAĞLIK
HARCAMALARI

Dr. Yasemin YÜKSEL GÜDEK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Cumhuriyetimizin kurucusu, bugünümün mimarı Başöğretmen Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Tez sürecimde tanışma ve beraber çalışma şansı bulduğum bu süreçte bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile desteklerini esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ'e,

Çalışmamın her aşamasında değerli fikirleri ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Çiğdem Seher KASAPKARA'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, beraber çalışma fırsatı bulup birçok güzel anı biriktirdiğim tüm çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde tanışma fırsatı bulduğum, bu sürecin en zorlu günlerinde dahi keyif alarak çalışmamı sağlayan, hastaneye her gün mutlulukla gelme sebeplerim, birlikte aile olduğumuz çok sevdiğim dostlarım Elif Ezgi GENÇ, Eren BİRİNCİ ÖZCAN, Özge Aylin GEYİK, Ayşe Simge BUDAK, Begüm KORKMAZ, Esmâ Büşra İNAN, Merve ZORBA SERİN, Nagihan ÇİFTÇİ PINAR, Bengisu KOÇ, Nilüfer YILDIZ ve Tuğçe YAĞCI'ya,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan, beni yetiştirip bugünlere ulaşmam için büyük emek veren, sonsuz sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem, evlatları olmaktan mutluluk duyduğum annem Havva YÜKSEL, babam Ergün YÜKSEL ve canımın en içleri abim İbrahim YÜKSEL, kardeşim Yunus Emre YÜKSEL'e,

Tanıştığım ilk günden beri her anımda yanımda olan, her zaman ve her konuda en büyük destekçim, güzel kalbi, sevgisi ve neşesi ile en iyi yol arkadaşım, hayattaki en büyük şansım eşim Yakup GÜDEK'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Yasemin YÜKSEL GÜDEK

Ağustos 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları.....	3
2.2. Patofizyoloji ve Sınıflama.....	4
2.3. Klinik Bulgular	6
2.4. Tanı	9
2.5. Yenidoğan Taraması	10
2.6. Laboratuvar Bulguları	12
2.7. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları	15
2.7.1. Fenilketonüri (FKÜ)	15
2.7.2. Tirozin Metabolizması Bozuklukları	17
2.7.3. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD).....	18
2.7.4 Homosistinüri.....	20
2.7.5. Alkaptonüri	21
2.7.6. Nonketotik Hiperglisinemisi.....	21
2.8. Organik Asidemiler	21
2.8.1. Metilmalonik Asidemi (MMA).....	22
2.8.2. Propiyonik Asidemi (PA).....	23

2.8.3. İzovalerik Asidemi	23
2.8.4. Glutarik Asidüri Tip 1	24
2.8.5. L-2-Hidroksi Glutarik Asidüri	25
2.9. VİTAMİN Ve KOFAKTÖR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI.....	25
2.9.1. Biotinidaz Eksikliği.....	25
2.10. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları.....	26
2.10.1. Glikojen Depo Hastalıkları (GDH)	26
2.10.2. Galaktozemi	29
2.10.3. Herediter Fruktöz İntoleransı	29
2.10.4. GLUT1 Eksikliği.....	30
2.10.5. Prolidaz Eksikliği	30
2.11. Üre Döngüsü Bozuklukları	30
2.11.1. Arjininemi (Arjinaz Eksikliği)	31
2.11.2. Arjinosüksinik Asidüri (Arjininosüksinat Liyaz Eksikliği)	32
2.11.3. Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği (OTC Eksikliği).....	32
2.11.4. Karbamoil Fosfat Sentetaz I ve N-Asetilglutamat Sentetaz Eksikliği ...	32
2.11.5. Sitrülinemi Tip 1 (Arjinosüksinik Asit Sentetaz Eksikliği)	33
2.11.6. Sitrülinemi Tip 2 (Sitrin Eksikliği)	33
2.12. Lizozomal Depo Hastalıkları	33
2.12.1 Sfingolipidozlar.....	34
2.12.2. Mukopolisakkaridozlar (MPS).....	36
2.12.3. Mukolipidozlar	38
2.13. Peroksizomal Bozukluklar	38
2.14. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları.....	39
2.14.1. Karnitin Palmitoil Transferaz 2 Eksikliği (CPT2 Eksikliği).....	39
2.15. Diğer.....	39
2.15.1. Şilomikronemi.....	39

2.15.2. LEİGH Sendromu	40
2.15.3. Aromatik L-Aminoasit Dekarboksilaz Enzim Eksikliği (L-AADC Eksikliği).....	40
2.13. Sağlık Harcamaları.....	40
2.13.1. Cepten Sağlık Harcaması	41
2.13.2. Katastrofik Sağlık Harcaması	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR.....	87
KAYNAKLAR	90
EKLER.....	108
Ek-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	108
Ek-3 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onam Formu	117
ÖZGEÇMİŞ	121

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Klinik Sınıflama	6
Tablo 2. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarında görülen anormal idrar rengi (18)	8
Tablo 3. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarında görülen anormal idrar kokusu (11,21).....	8
Tablo 4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar İçin Başlangıç Laboratuvar Testleri	13
Tablo 5. Hastaların genel özellikleri	45
Tablo 6. Hastaların tanılara göre dağılımları	47
Tablo 7. Ebeveynlerin demografik özellikleri	48
Tablo 8. Ankara dışından gelen hastaların yaşadıkları şehirlerin dağılımı	49
Tablo 9. Hastaların Aile Özellikleri	50
Tablo 10. Ebeveynlerin evlilik ve sahip oldukları çocuk özellikleri	52
Tablo 11. Hastaların tanı süreci ve ebeveynlerin tanı sonrası yaşadıkları zorluklar..	54
Tablo 12. Hastaların aldıkları maddi yardımların özellikleri.....	55
Tablo 13. Hastaların tedavi özellikleri	57
Tablo 14. Hastaların bakım, takip ve tedavide zorluk özellikleri	60
Tablo 15. Hastaların başvuru sayıları ve cepten yapılan harcama özellikleri.....	61
Tablo 16. Katastrofik sağlık harcaması oranının %10, %20, %30 ve %40 a göre dağılımları	62
Tablo 17. Ebeveynlerin finansal katastrofi olma durumlarının dağılımı	62
Tablo 18. Aminoasit Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	64
Tablo 19. Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	64
Tablo 20. Lizozomal Depo Hastalıkları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	65
Tablo 21. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik harcama dağılımları.....	66
Tablo 22. Organik Asidemiler grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	66

Tablo 23. Üre Döngüsü Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	67
Tablo 24. Diğer hastalıklar grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları	67
Tablo 25. Tanı grupları arasındaki katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırması	69
Tablo 26. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların karşılaştırılması.	72
Tablo 27. Hastaların yaşadıkları yerlere göre katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırılması	74
Tablo 28. Sosyal güvence grupları arasında katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırılması	74
Tablo 29. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların çocuk sayıları, tanı aldıkları ay, tanı sürecinde gidilen merkez sayılarının karşılaştırılması	75
Tablo 30. Katastrofik sağlık harcaması etkili risk faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fenilalanin Metabolik Yolağı	15
Şekil 2. Dallı zincirli aminoasit metabolizması	19
Şekil 3. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımları	46
Şekil 4. Hastaların yaşadıkları yerlerin dağılımları.....	51
Şekil 5. Ebeveynlerin akraba evliliği durumu	52
Şekil 6. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	56
Şekil 7. Tedavide yaşanan zorlukların dağılımı	58
Şekil 8. Tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımı	63
Şekil 9. Hastaların yaşadıkları yere göre katastrofik harcama dağılımları	73

KISALTMALAR

ARG1	: Arjinaz 1
ASL	: Arjininosüksinat Liyaz
ASS	: Arjininosüksinat Sentetaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCKD	: Dallı Zincirli Alfa-Ketoasit Dehidrogenaz
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Fenilalanin
FAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
FDA	: Food & Drug Administration
FKÜ	: Fenilketonüri
GAG	: Glikozaminoglikanlar
GC-MS	: Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometrisi
GDH	: Glikojen Depo Hastalıkları
HFA	: Hiperfenilalaninemi
KPS1	: Karbamoilfosfat Sentetaz 1
LDH	: Lizozomal Depo Hastalıkları
MMA	: Metilmalonik Asidemi
MPS	: Mukopolisakkaridoz
MSUD	: Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı
NAGS	: N-Asetilglutamat Sentetaz
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
OTC	: Ornitinkarbamoil Transferaz
PA	: Propiyonik Asidemi
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
TL	: Türk Lirası

ÖZET

ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE TAKİPLİ OLAN NADİR METABOLİK HASTALIĞA SAHİP HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN YAPTIĞI CEPTEN SAĞLIK HARCAMALARI

Amaç: Çalışmamızda nadir metabolik hastalık tanısı ile takipli hastaların takip ve tedavi sürecinde ailelerinin yapmış oldukları cepten sağlık harcamalarının belirlenmesi ve ailelere olan ekonomik yükün tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2022 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Metabolizma Polikliniği'ne nadir metabolik hastalık tanısı ile başvuran gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 232 hasta dahil edildi. Ebeveynlere; hastaların demografik özellikleri, sağlık hizmeti kullanımı, takip, tedavi, kontrolleri ve sağlık harcamaları ile ilgili anket soruları yöneltildi.

Bulgular: Hanelerin son bir ayda cepten yaptıkları toplam harcama ortalaması 1039.22 ± 1030.08 (min:20, max:5000) TL idi. Katastrofik sağlık harcaması oranını hane gelirinin %40'ını geçen harcama olarak ele aldığımızda; çalışmaya alınan hastaların ebeveynlerinin %9,9'unun (23 kişi) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı. Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Lizozomal Depo Hastalıkları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların Diğer tanı grubundaki hastalara göre katastrofik harcama yapma oranı daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer hastalık grupları arasında katastrofik harcama yapma açısından anlamlı fark bulunmadı. Geniş aile tipi olarak yaşayan hanelerin katastrofik harcama yapma oranı çekirdek aile tipi olarak yaşayan ailelere göre daha fazla idi ($p < 0.01$). Takip ve tedavi için il değiştirerek Ankara dışı diğer illerden başvuranlar ve Ankara'da yaşayan ailelerin katastrofik harcama yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Bununla birlikte herhangi bir tedavi alanlar

ile tedavisiz izlemi yapılan hastaların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması, yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi, metabolik hastalıklar hakkında farkındalığın artması ve geliştirilen tanı yöntemleri nedeni ile saptanan metabolik hastalık sıklığı giderek artmakta olup, erken tanı ve tedavi imkanları ile mortalite ve morbidite oranları önemli ölçüde azalmaktadır. Bununla birlikte kalıtsal metabolik hastalıklar nedeni ile yapılan cepten sağlık harcamalarının, aile üzerindeki sosyoekonomik etkilerinin saptanması ve önüne geçilebilmesi adına daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalık, nadir hastalık, cepten sağlık harcaması, katastrofik harcama

ABSTRACT

OUT-OF-POCKET HEALTH EXPENDITURES MADE BY PARENTS OF PATIENTS WITH RARE METABOLIC DISEASES FOLLOWED IN THE CHILDREN'S METABOLISM CLINIC

Aim: In our study, it was aimed to determine the out-of-pocket health expenditures of the families of patients with rare metabolic disease during the follow-up and treatment process and to determine the economic burden on the families.

Materials and Methods: 232 patients who voluntarily accepted to participate in the study, who applied to the Pediatric Metabolism Polyclinic of our hospital with the diagnosis of rare metabolic disease, between April 2022 and July 2022 were included. Questionnaires were asked about the demographic characteristics of the patients, use of health services, follow-up, treatment, controls and health expenditures.

Results: The average out-of-pocket expenditure of the households in the last month was 1039.22±1030.08 (min:20, max:5000) TL. When we consider the catastrophic health expenditure rate as the expenditure exceeding 40% of the household income; It was determined that 9.9% (23 people) of the parents of the patients included in the study made catastrophic health expenditures. The rate of catastrophic expenditure of the patients with the diagnosis of Amino Acid Metabolism Disorders was found to be higher than the patients with the diagnosis of Vitamin and Cofactor Metabolism Disorders. Namely, the patients with the diagnosis of Lysosomal Storage Diseases had more expenditure than to the patients with the diagnosis of Vitamin and Cofactor Metabolism Disorders. When the rate of catastrophic expenditure of the patients of the diagnosis of Urea Cycle Disorders is compared with to the patients with the diagnosis of Vitamin and Cofactor Metabolism Disorders, the former had more expenditure than the latter ($p<0.05$). There was no significant difference between other disease groups in terms of catastrophic expenditure. The rate of catastrophic expenditures of the households living as large family type was higher than the families living as nuclear family type

($p < 0.01$). A statistically significant difference was found between the rates of catastrophic expenditure of the families living in Ankara and those who applied from other provinces by changing provinces for follow-up and treatment ($p < 0.001$). However, there was no difference between the rates of catastrophic expenditure of the patients who received any treatment and those who were followed up without treatment ($p > 0.05$).

Conclusions: Due to the high rate of consanguineous marriages in our country, the development of newborn screening programs, the increase in awareness about metabolic diseases and the developed diagnostic methods, the frequency of metabolic diseases is increasing, and mortality and morbidity rates are significantly reduced with early diagnosis and treatment opportunities. Additionally, it is necessary to carry out more comprehensive studies in order to determine and prevent the socioeconomic effects of out-of-pocket health expenditures on the family due to hereditary metabolic diseases.

Keywords: Hereditary metabolic disease, rare disease, out-of-pocket health expenditure, catastrophic expenditure

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal metabolik hastalık kavramı ilk kez 1908 yılında Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanmış olup günümüzde her yeni eklenen hastalıkla bu sayı artmaktadır. Bu hastalıklar tek tek ele alındığında nadir gibi görülmekle birlikte bir arada düşünüldüğünde çok sayıda metabolik hastalığın olduğu ve çocuk sağlığı açısından önemli bir grubu oluşturduğu görülmektedir (1).

Nadir metabolik hastalıklar ise; giderek artan bir şekilde halk sağlığı önceliği haline gelmekte ve epidemiyolojik veriler ele alındığında dünya nüfusunun %3,5 ile %5,9'unu etkilediği görülmektedir (2). Hastaların yaklaşık %80'i, erken çocuklukta ortaya çıkan, genetik olarak belirlenmiş bir hastalığa sahiptir (3). Genel olarak kalıtsal metabolizma hastalıklarının görülme sıklığı 1:4000- 1:5000'dir (4).

Nadir hastalıklarla ilgili literatürde çok fazla tanım bulunmakta ve bu tanımlar ülkeden ülkeye göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Food & Drug Administration (FDA) nadir hastalığı 200.000'den az kişiyi etkileyen hastalık olarak tanımlarken, Avrupa Birliği prevalansı 2.000'de 1'den az olan kronik, ilerleyici veya yaşamı tehdit eden hastalık olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre ise, her 10.000 kişiden en fazla 6.5'ini etkileyen bir hastalıktır (5).

Akraba evliliği oranı ülkemizde fazladır. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının neredeyse tamamının OR geçişli olduğu düşünüldüğünde bu hastalıklara daha sık rastlanması beklenir (6).

Metabolik hastalıklar karbonhidrat, protein, ve yağ asitlerinin anabolik veya katabolik yolları ile ilgili olaylar sonucu ya da metabolik yollarda işlev gören organel bozuklukları sonucu gelişmekte ve metabolik bloktan sonra biriken maddeler veya son ürünün yapılamaması gibi nedenlerle patoloji ortaya çıkmaktadır (7).

Kalıtsal metabolik hastalığa sahip olmak, hastalar ve bakıcıları için birçok yönden zor olabilir. Hastalar genellikle tanı konulup uygun şekilde yönetilmeden önce uzun bir sürece katlanırlar (3). Etiyoloji ve semptomlardaki farklılıklara rağmen çoğu nadir hastalık multisistemik işlev bozukluğu ile giden kronik ve kötüleşen bir seyir ile ilişkilidir. Genellikle sınırlı etkinliği olan kompleks tedavi gerektirir. Bu sebepler göz önünde bulundurulduğunda tanı, tedavi ve takibinde güçlükler yaşanan

nadir metabolik hastalıklar diğer hastalıklardan farklı olarak ele alınmayı gerektirir (8). Hastanın tedavisi için ilaç ve özel beslenme gereksinimleri, sağlık hizmeti kullanımı, tedaviye erişim nedeniyle birçok harcama yapılmakta ve bunun yanında ebeveynler açısından çalıştıkları işte verimlilik ve ücret kaybı, sağlık sigortası, iş bulamama, işten ayrılmak zorunda kalma, işten çıkarılma gibi dolaylı etkilere de sebep olmaktadır. Tüm bunlar düşünöldüğünde hem hasta kişiler hem de aile üyeleri ve hastaya bakan kişiler için nadir metabolik hastalıkların birçok ekonomik etkisi vardır (9).

Cepten yapılan sağlık harcamaları alınan sağlık hizmetine karşılık doğrudan hastalar veya hane halkları tarafından yapılan ödemeleri içermektedir. Cepten yapılan sağlık harcamaları; tanı testleri, laboratuvar hizmetleri, alternatif tıp, doktor muayene ücretleri, hastalığa özgü ilaç, tıbbi malzemeler ve diğer hastane harcamaları gibi pek çok ödemeyi kapsamaktadır (10). Yapılan bu harcamalar herhangi bir kişi ya da kurum tarafından geri ödenmemektedir. Nadir metabolik hastalık sahibi kişilerin devlet ya da kurum tarafından karşılanmayan ve cepten ödemek zorunda oldukları sağlık harcamaları birey ve aileler için büyük ekonomik yük oluşturmaktadır (10).

Çalışmamızda hastanemiz çocuk metabolizma kliniğinde nadir metabolik hastalık tanısı ile takipli hastaların takip ve tedavi sürecinde ailelerinin yapmış oldukları cepten sağlık harcamalarının belirlenmesi ve ailelere olan ekonomik yükün tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları

İlk kez Sir Archibald Garrod tarafından 1908'de kalıtsal metabolizma hastalıkları kavramı tanımlanmış olup vücudun biyokimyasal işlevlerindeki bozukluklar sonucu gelişen, çoğunluğu otozomal resesif (OR) geçişli hastalıklardır. Bu hastalıklar tek tek değerlendirildiğinde her biri nadir olarak görülse de birlikte ele alındığında önemli bir grup oluştururlar. Genel olarak kalıtsal metabolizma hastalıklarının görülme sıklığı 1:4000- 1:5000'dir. Tanımlanmış çok sayıda metabolik hastalığın olduğu düşünüldüğünde çocuk sağlığı açısından oldukça önemlidir (1,4).

Nadir hastalıklarla ilgili literatürde ülkeler arası farklılık gösteren çok fazla tanım bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre nadir hastalıklar, her 10.000 kişiden en fazla 6.5'ini etkileyen hastalıkları içerir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde Food & Drug Administration (FDA) tarafından 200.000'den az kişiyi etkileyen hastalık olarak tanımlanırken, Japonya'da 50.000'den fazla kişiyi etkilemeyen hastalık olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Birliği ise nadir hastalıkları prevalansı 2.000'de 1'den az olan kronik, ilerleyici veya yaşamı tehdit eden hastalıklar olarak ifade etmektedir (5).

Enzim, kofaktör ya da daha az sıklıkla substrat taşınması gibi farklı mekanizmalar yoluyla metabolik yolları modüle eden ve spesifik bir metabolitin eksikliğine veya birikmesine yol açan bloklar sonucu gelişen, tek gen kusurunun neden olduğu klinik tablolar kalıtsal metabolik hastalıklar olarak adlandırılmaktadır (6). Bu hastalıklarda karbonhidrat, yağ ve proteinlerin anabolik veya katabolik yolağında bir enzim veya taşıyıcı proteinin eksikliği söz konusudur. Metabolik bozukluklardaki klinik tablonun ortaya çıkmasından genellikle metabolik bloğun önünde biriken maddeler, alternatif yollarla sentezlenen toksik ürünler veya son ürünün yapılamaması sorumludur. Kalıtsal metabolik hastalıklarda semptom ve klinik bulgular hafiften ağıra oldukça farklı ve geniş bir spektrumda seyredebilmektedir. Aynı gende etkilenme olmasına rağmen saptanan mutasyonların farklı olması nedeniyle birçok hastada klasik hastalık fenotipi görülmeyebilir. Ülkemizde akraba evlilikleri diğer gelişmiş ülkelere oranla daha fazladır. Bunun

sonucunda kalıtsal metabolizma hastalıklarına daha sık rastlanmaktadır. Örneğin Avrupa'da 1/10.000 sıklıkla görülen fenilketonüriye ülkemizde 1/4000 oranında rastlanmaktadır. Bazı kalıtsal metabolik hastalıkların etkili tedavisi varken bazılarında tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması ile hastalığın olumsuz sonuçları önlenebilir. Tedavisi olmasa bile özgün tanının konulması aileye genetik danışma verilmesine ve planlanan sonraki gebeliklerde prenatal tanı olanakları hakkında bilgi sahibi olmalarına olanak sağlamaktadır (6,7).

Bu hastalıklar kalıtsal olmakla birlikte klinik bulguların ortaya çıkma yaşı, semptom ve bulgularının şiddeti metabolik bozukluğun derecesine göre ve aynı hastalığa sahip kişiler arasında bile farklılık gösterebilir. Protein, karbonhidrat ve enerji metabolizması bozuklukları çoğunlukla yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde semptom verme eğilimindedir. Glikojen depo hastalıkları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve lizozomal depo hastalıklarında ilerleme daha yavaş ve sinsidir (11,12).

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hastaların çoğunda; beslenme güçlüğü, kusma, kilo alamama, büyüme geriliği, apne, takipne, konvülsiyon ve letarji gibi özgün olmayan ortak semptomlar görülebilmektedir. Bu klinik bulguların yanında sepsis de eşlik edebilmektedir. Günümüzde ise bu hastalıklarda çeşitli klinik bulgularla karşılaşılabilmesi iyi bilinmektedir (13).

2.2. Patofizyoloji ve Sınıflama

Kalıtsal metabolizma hastalıkları farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Yaygın olarak kabul gören sınıflamaya göre; entoksikasyona yol açan bozukluklar, enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklar ve kompleks molekülleri ilgilendiren bozukluklar olarak üç gruba ayrılmaktadır (14) (Tablo 1). Fizyopatolojik olarak metabolik yollarla ilgili bozukluklar (intermediyer metabolizma bozuklukları) ve hücre içi ile ilişkili bozukluklar (intraselüler metabolizma bozuklukları) olarak ayrılabilir. Metabolik yollarla ilgili bozukluklar ise kendi içinde entoksikasyona yol açan bozukluklar ve enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklar olarak iki sınıfa ayrılır. İntraselüler metabolizma bozuklukları ise kompleks moleküllerin hücre içi yapım veya yıkımındaki (kompleks molekülleri ilgilendiren bozukluklar) bozukluklardır (11,15).

Entoksikasyona yol açan bozukluklar, bir biyokimyasal yolu katalize eden enzim veya kofaktörün eksikliği sonucunda gelişen metabolik bloğun önünde substrat ve toksik metabolitlerinin birikmesi sonucu oluşur (16). Aminoasit metabolizma bozuklukları (fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, tirozinemi tip I vb), karbonhidrat metabolizması bozuklukları (galaktozemi, kalıtsal fruktoz intoleransı), organik asidemiler (metilmalonik, propiyonik ve izovalerik asidemi, vb), üre döngüsü bozuklukları bu gruptaki metabolik bozukluklara örnektir. Genellikle kısa süreli iyilik hali sonrası kusma, emmede azalma, bilinç değişikliği, nöbet, letarji, koma gibi klinik bulgular ve hipoglisemi, ketoz, asidoz, karaciğer yetmezliği, hiperamonemi gibi biyokimyasal bozukluklarla ortaya çıkan akut ataklarla seyretmektedir (14,16).

Enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklar ise enerji üretimi veya enerji kullanımını ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlardaki bozukluklar sonucu gelişir. Glikojen depo hastalıkları, glukoneogenez bozuklukları, konjenital laktik asidemiler (piruvat karboksilaz eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği), yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal respiratuar zincir bozuklukları bu gruptaki hastalıklara örnek gösterilebilir (15). Başlıca klinik bulguları arasında büyüme gelişme geriliği, ağır hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, aritmi, kalp yetmezliği ve dolaşım kollapsı ile ani bebek ölümü sayılabilir. Doğum sonrası entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda görülen iyilik hali enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklarda görülmez. Bebekler doğumdan hemen sonra semptomatik hale gelebilirler (14,17).

Kompleks molekülleri ilgilendiren bozuklukların semptom ve bulguları ilerleyici ve kalıcı özelliktedir. Hücresel organellerde kompleks moleküllerin kusurlu katabolizması sonucu metabolitlerin kronik birikiminden kaynaklanır. Lizozom, peroksizom, endoplazmik retikulum gibi farklı organeller tarafından sentezlenen veya yıkılan kompleks molekülleri ilgilendiren hastalıklardır. Lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal bozukluklar, kolesterol biyosentez bozuklukları ve konjenital glikozilasyon bozuklukları bu gruba örnektir (15). İntrauterin dönemde embriyogenezin etkilenmesi ve bozulması nedeni ile doğumda dismorfik bulgularla ortaya çıkabilirler (11,12).

Tablo 1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Klinik Sınıflama (12,14)

TİP	TANIM	ÖRNEKLER
Entoksikasyona Yol Açan Bozukluklar	Toksik metabolitin birikmesinden kaynaklanır.	Amino asit metabolizması bozuklukları (fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, tirozinemi tip I, homosistinüri) Organik asidemiler (metilmalonik, propiyonik , izovalerik asidemi,) Karbonhidrat metabolizması bozuklukları (galaktozemi, kalıtsal fruktoz intoleransı) Üre döngüsü bozuklukları
Enerji Metabolizmasını İlgilendiren Bozukluklar	Enerji üretimi veya enerji kullanımı ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlardaki bozukluklar sonucu gelişir.	Glikojen depo hastalıkları Yağ asidi oksidasyon defektleri Mitokondriyal bozukluklar (Krebs döngüsü bozuklukları, mitokondriyal respiratuar zincir bozuklukları) Glikoneogenez bozuklukları
Kompleks Molekülleri İlgilendiren Bozukluklar	Hüresel organellerde kompleks moleküllerin kusurlu katabolizması sonucu metabolitlerin kronik birikiminden kaynaklanır.	Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher, Niemann-Pick Tip A ve B) Peroksizomal bozukluklar (Zellweger sendromu, Adrenolökodistrofi) Kolesterol biyosentez bozuklukları Konjenital glikozilasyon bozuklukları

2.3. Klinik Bulgular

Kalıtsal metabolizma hastalıkları başta nörolojik ve gastrointestinal organlar olmak üzere hemen her organın tutulumu ve spesifik olmayan klinik bulgular ile karşımıza çıkabilirler (11). Ortaya çıkan klinik tablo akut hayatı tehdit eden hastalıktan subakut, ilerleyici, dejeneratif bozukluklar gibi farklılık gösterebilir. Yavaş ilerleyen klinik tablo ya da hiçbir semptomun olmadığı dönemleri içeren ataklarla seyredebilir (11).

Epizodik kusmalar ve kusmayla birlikte dehidratasyon, şok, letarji ve ensefalopati tablosunun görülmesi akut semptomlardır. Ayrıca uzamış açlık, stres ya da enfeksiyon ile birlikte saptanan hipoglisemi de akut klinik bulgulardandır. Kronik bulgular arasında ise büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kardiyomiyopati, nöropsikiyatrik bozukluk ve motor mental gerilik sayılabilir (18,19).

Kalıtısal metabolizma hastalıklarının nörolojik belirtileri arasında gelişme geriliği, periferik nöropati, hipotoni, ataksi, nöbet, letarji, koma sayılabilir. Gelişme geriliği ve mental gerilik çoğunlukla aminoasit metabolizması bozuklukları, üre döngüsü defektleri, organik asidemiler, peroksizomal hastalıklar ve lizozomal depo hastalıklarında görülür (20). Yenidoğan döneminde doğumdan hemen sonra erken ortaya çıkan konvülsiyonlar nonketotik hiperglisinemi, molibden kofaktör eksikliği ve pridoksin bağımlılığında görülebilir (11,14). Periferik nöropati kobalamin metabolizması bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar ve lizozomal hastalıklara eşlik edebilir. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, üre döngüsü bozuklukları, peroksizomal hastalıklar ve mitokondriyal hastalıklarda hipotoni başta gelen bulgulardan biridir (20). Hastada miyopati, rabdomiyoliz bulguları kas ağrısı, egzersiz intoleransı ve kramplar varsa yağ asidi oksidasyon bozuklukları, mitokondriyal hastalıklardan şüphelenilmelidir. Lesch-Nyhan sendromunda kendine zarar verme, mukopolisakkaridozlarda agresif davranışlar, homosistinüri, porfiriler, pürin metabolizması bozukluklarında psikoz gibi davranış bozukluklarının eşlik ettiği psikiyatrik bulgular eşlik edebilir (20).

Tekrarlayan kusma atakları, dehidratasyon, beslenme güçlüğü, kilo alamama, hepatomegali, hepatosplenomegali ve sarılık gastrointestinal sisteme ait klinik belirti ve bulgular arasında sayılabilir. Glikojen depo hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları (Niemann-Pick, Gaucher), galaktozemi, peroksizomal hastalıklar, tirozinemi tip I, lizozomal asit lipaz eksikliği (Wolman hastalığı) ve konjenital glikozilasyon bozukluklarında klinik bulgular arasında hepatomegali ya da hepatosplenomegali görülür (20). Galaktozemi, safra asidi metabolizması bozuklukları, peroksizomal hastalıklar, Niemann-Pick hastalığı tip C, konjenital glikozilasyon bozukluklarında fizik muayenede hepatomegali ile birlikte kolestatik sarılık görülür (11,20).

Genellikle mukopolisakkaridozlar ve pompe hastalığında hipertrofik kardiyomiyopati görülürken, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, organik asidemiler

ve mitokondriyal hastalıklarda dilate kardiyomyopati görülür (20). Doğumda belirgin olan ya da zamanla daha sonra ortaya çıkan basık burun kökü, yüksek damak, yarı damak, geniş ön fontanel, yüksek alın, kaba yüz görünümü, polidaktili, sindaktili gibi dismorfik bulgular peroksizomal hastalıklar, lizozomal depo hastalıkları gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda karşımıza çıkabilir (11,21).

Oftalmolojik bulgular arasında ise katarakt, korneal opasiteler, optik atrofi, retinitis pigmentosa, lens dislokasyonu ve cherry red spot sayılabilir (18). Hastalarda döküntü, fotosensitivite, hiperkeratozis, iktiyozis, ciltte ülserler, nodüller, hipopigmentasyon ve mongol lekeleri gibi çeşitli cilt bulgularına rastlanabilir (20). Eşlik eden farklı vücut kokusu, anormal idrar kokusu ya da idrar rengindeki değişiklik bazı metabolik hastalıklar açısından uyarıcı olmalıdır (11).

Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda görülen anormal idrar rengi Tablo 2’de, anormal idrar kokusu Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarında görülen anormal idrar rengi (18)

Renk	Bileşik	Hastalık
Mavi	İndikan	Hartnup hastalığı
Mavi/kahverengi	Homogentisik asit	Alkaptonüri
Kahverengi	Methemoglobin	Miyoglobinüri
Kırmızı/kahverengi	Hemoglobin/methemoglobin	Hemoglobinüri
Açık kırmızı	Ürat	Hiperürikozüri
Kırmızı	Eritrositler Porfirinler	Hematüri Porfiri

Tablo 3. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarında görülen anormal idrar kokusu (11,21)

Hastalık	Koku	Kokuya neden olan bileşik
Klasik fenilketonüri	Küf, fare idrarı	Fenil asetik asit
Tirozinemi Tip I	Küf, lahanaya benzer Ekşimiş tereyağı	2-hidroksibütirik asit 2-okzo-4-metilbütirik asit
Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı	Yanmış şeker Akçaağaç şurubu (çemen)	2-okzo-3-metilvalerik asit 2-okzoizokaproik asit
İzovalerik asidemi Multiple açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği	Terli ayak	İzovalerik asit
Multiple karboksilaz eksikliği 3-metilkrotonilglisinüri	Kedi idrarı	3-OH-İzovalerik asit
Metilmalonik asidemi	Asit	Metilmalonik asit
Sistinüri	Sülfürlü	Hidrojen sülfid
Trimetilaminüri	Çürük balık kokusu	Trimetilamin

2.4. Tanı

Semptom ve bulguları özgün olmayan kalıtsal metabolik hastalıklar ile sık karşılaşılan çocukluk çağı sorunlarının ayırıcı tanısının yapılması önemli bir konudur. Kalıcı nörolojik hasarların ve ölümlerin önlenmesi için tanının erken konulması ve tedaviye başlanması hayati önem taşır (11). Kalıtsal metabolik hastalıkların kesin tanıları ayrıntılı laboratuvar incelemelerini gerektirir. Zor ve maliyeti fazla olan bu incelemelerden önce tanı yaklaşımını kolaylaştıracak basit klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin yapılması önemlidir (21). Bu hastalıkların çoğunluğunda OR kalıtım görülürken daha nadir olarak da otozomal dominant (OD), X'e bağlı geçiş ve mitokondriyal hastalıklardaki gibi maternal kalıtım görülür (12,18).

Öyküde dikkat edilmesi gereken ve kalıtsal metabolik hastalıktan şüphelendiren bulgular şunlardır:

- Tekrarlayan kusma, ishal atakları, bazı besinlerin alınması ile ortaya çıkan yakınma ve klinik bozulma,
- Hafif geçirilmesi gereken çocukluk çağı enfeksiyonları, ateş, dehidratasyon, açlık ya da aşı sonrasında beklenmeyen irritabilite, konvülsiyon, ataksi gibi ağır klinik tabloların görülmesi,
- Letarji veya dehidratasyon ile sık hastaneye başvuru, tekrarlayan hipoglisemi, asidoz, hiperamonemi ve akut ensefalopati atakları,
- Büyüme gelişme geriliği, beslenme bozukluğu, tartı alamama, hareket bozukluğu, makrosefali, mikrosefali, kaba yüz görünümü, iskelet deformiteleri gibi dismorfik bulguların varlığı,
- Ailede açıklanamayan nedenlerle yenidoğan veya süt çocuğu ölümü,
- Anne ve baba arasında akrabalık veya ailede benzer yakınmaları olan bireyin varlığı,
- Gelişim basamaklarında gerileme ya da kazanılmış yeteneklerin kaybı (1,13,20).

Daha önce sağlıklı görünen yenidoğan veya bebekte yeni gelişen emmede azalma, beslenme güçlüğü, kusma, apne, takipne, hipotoni, konvülsiyon, bilinç değişikliği, letarji, koma gibi klinik kötüleşme durumlarında; enfeksiyon hastalıkları,

sepsis, kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, travma, toksinler, santral sinir sistemi anomalileri yanı sıra kalıtsal metabolizma hastalıklarından şüphelenilmelidir (18).

Organik asidemiler, üre döngüsü enzim defektleri ve bazı amino asit metabolizma bozuklukları (Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı) toksik metabolitlerin santral sinir sisteminde birikmesi ile ani başlangıçlı ve yaşamı tehdit eden ağır ensefalopati tablosu ile başvurabilirler (11,22). Toksik metabolitler intrauterin dönemde plasentadan temizlenir ve bu hastalıklara sahip çocuklar doğumdan hemen sonra sağlıklı görünür. Başlangıçta emmede azalma, uykuya meyil ve letarji gibi herhangi bir hastalığa özgün olmayan klinik semptomlar gelişir ve bu semptomlar ilk etapta sepsisi düşündürür. İlerleyen dönemde konvülsiyonlar eklenir, letarji komaya dönüşür ve ensefalopati tablosu gelişir (21–23).

Hızla ensefalopati tablosu gelişen hastalarda respiratuar distres, apne ve takipne gibi semptomların eşlik etmesi durumunda kalıtsal metabolik hastalık açısından uyarıcı olmalıdır. Üre döngüsü enzim defektlerinde yenidoğanlarda birkaç gün beslenmeden sonra amonyak yüksekliği ile giden ensefalopati gelişir ve hiperamonemi ile birlikte santral hiperventilasyona bağlı solunumsal alkaloz görülür (11,21). Metabolik asidoz ve hiperamonemi kalıtsal metabolik hastalıkların çoğunda görülmekle birlikte nonketotik hiperglisinemi ve molibden kofaktör eksikliğinde saptanmamaktadır (21).

Kalıtsal metabolik hastalıklarda tanının erken konulması prognoz için önemlidir. Tanın konulması iki ana başlık altında değerlendirilebilir. İlki hastalıkla ilgili klinik bulgular oluşmadan her yenidoğana uygulanan "yenidoğan taraması"dır. Hastalıkların herhangi bir bulgu vermeden, organizmada hasara yol açmadan saptanıp tedaviye başlanması koruyucu hekimlik açısından da oldukça önemlidir. Diğeri ise klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile kalıtsal metabolik hastalıktan şüphelenildiğinde hastalardan ileri laboratuvar incelemelerinin alınmasıdır (24).

2.5. Yenidoğan Taraması

Yenidoğan taraması, iyi sonuçlar alabilmek için zamanında müdahalenin önemli olduğu tedavi edilebilir bozukluklara semptomlar başlamadan önce hızlı bir şekilde tanı konulmasını hedefler (25). Tarama programına dahil edilen hastalıklarda tipik olarak semptomlar doğumda belirgin değildir ve tanı konulup tedaviye erken

başlanmazsa ilerleyen dönemlerde sakatlık veya ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle, yenidoğan taramasının ana amacı, etkilenmiş bebeklerin erken saptanmasıyla hastalığın neden olacağı önemli morbidite ve mortalitenin önlenmesidir (24,26).

Dünya Sağlık Örgütü, ulusal tarama programına alınacak hastalıkların belirlenmesi için Wilson-Jungner kriterlerini belirlemiştir. Bu kriterlere baktığımızda ise; taranan hastalığın bir halk sağlığı sorunu özelliğine sahip olması gerekir. Ayrıca taranan hastalığın tedavi edilmediğinde ortaya çıkaracağı sorunların ciddi boyutlarda olması, tedavi ile bu sorunların önlenilebilir olması, tarama için yapılan test yönteminin hem basit hem de güvenilir olması ve bu testin tüm yenidoğanlara uygulanabilmesi için uygun maliyete sahip olması önemlidir (27,28). Fenilketonüri, biotinidaz eksikliği ve hipotiroidi, çoğu ülkede yenidoğanların taranması gerekliliği kabul edilmiş üç hastalıktır. Tarama programı ile tanı konan bebeklerde zeka geriliği, beyin hasarları ve geri dönüşümsüz zararları önlemek amacıyla uygun tedavi başlanması amaçlanmaktadır (28,29).

Yenidoğan tarama programı ilk kez, 1961 yılında Guthrie ve Susi tarafından kurulan bugün için önemini hala koruyan kolay uygulanabilen, ucuz ve güvenilir olan bakteri inhibisyonu yöntemi ile fenilketonüri hastalığı için başlatılmıştır. 1963 yılında sonuçlar yayınlanmış olup 1965 yılında Amerika'daki 27 eyalet tarafından fenilketonüri taranmaya başlanmıştır (30,31).

Yenidoğan tarama programı çalışmalarına Türkiye'de 1987 yılında Fenilketonüri Tarama Programı ile başlanmış olup 1993 yılında yaygınlaşmaya başlamıştır. Fenilketonüri taramasına 25.12.2006 tarihinde Konjenital Hipotiroidi taramasının eklenmesi ile "Ulusal Yenidoğan Tarama Programı" olarak isimlendirilmiş olup Sağlık Bakanlığı'nın denetiminde Türkiye'nin her yerindeki tüm yenidoğan bebeklere ulaşılması hedeflenmiştir. Programa, Ekim 2008 itibarıyla Biotinidaz Eksikliği, 1 Ocak 2015 tarihi itibarıyla da Kistik Fibrozis eklenmiştir. 2017 yılında 4 ilde pilot olarak başlayan Konjenital Adrenal Hiperplazi, 2022 yılında 81 ile yaygınlaştırılarak tarama paneline eklendi (23,32).

Yenidoğan taraması için kan örneği ideal olarak doğumdan sonraki 48-72. saatlerde mümkünse bebek beslendikten sonra alınmalıdır. Taburculuğu erken yapılan ve yeterince beslenmeden kan örneği alınan bebeklerden 14. gün öncesi en yakın sağlık merkezinden ikinci kan örneği alınarak tekrarlanmalıdır (30). Tarama

testleri tanısal testler olmadığı için anormal bir sonuç elde edildiğinde mutlaka ayrıntılı tanısal testler yapılmalıdır (30).

Yenidoğan tarama programları, taranan hastalıklar için erken tanı, erken tıbbi bakım ve tedavinin başlamasını mümkün kılmış olup tarama programlarının sonuçları olumlu olmuştur. Yenidoğan taraması ile tespit edilen bireylerin uzun süreli takibine ilişkin çeşitli çalışmalar, başta fenilketonüri, konjenital hipotiroidizm, kistik fibrozis olmak üzere yağ asidi oksidasyon defektleri, üre döngüsü bozuklukları gibi kalıtsal metabolik hastalıklar ve ciddi kombine immün yetmezlik de dahil olmak üzere incelenen tüm hastalıklar için morbidite ve mortalitede önemli iyileşme olduğunu göstermiştir (33,34).

2.6. Laboratuvar Bulguları

Açıklanamayan hipoglisemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, hematolojik anormallik, asit-baz dengesi bozukluğu ve hiperamonemi laboratuvar bulguları olan çocuk ya da erişkin yaştaki hastalarda kalıtsal metabolik hastalıklardan mutlaka şüphelenilmelidir (12).

Kalıtsal metabolik hastalık tanısı için basit birinci basamak tetkikler ile birlikte bir dizi özel araştırma gereklidir (22). Birinci basamak testlerdeki herhangi bir pozitif sonuç kalıtsal metabolik hastalık ön tanısını destekler ve bir sonraki basamak olan tanısal testlerin yapılması için yönlendirici olur (35). Kalıtsal metabolik hastalık şüphesi olan hastada yapılması gereken birinci basamak tetkikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar İçin Başlangıç Laboratuvar Testleri
(12,18)

Kan Testleri
Tam kan sayımı Glukoz, keton Elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri (üre, ürik asit, kreatinin, AST, ALT, GGT, total, direkt bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor dahil elektrolitler) Kan Gazı, pH Amonyak Laktat, piruvat, Protrombin zamanı, Parsiyel tromboplastin zamanı, INR
İdrar Testleri
Rutin idrar tahlili İdrar ketonları Ferrik klorür testi Dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi İdrarda redüktan madde

Birinci basamak tetkiklerle kalıtsal metabolik hastalık olma potansiyeli taşıyan hastalarda ikinci basamak tetkikler yapılır. Üçüncü basamak testler ise özel durumlarda yapılan testlerdir (36).

Birinci basamak tetkikler, hastalığın hangi kalıtsal metabolik hastalık grubuna girdiğini saptayabilmek için organ veya dokuların tutulumunu gösteren başlıca incelemelerdir. Bu testler kanda glukoz, elektrolitler, tam kan sayımı, amonyak, kan gazları, rutin idrar tetkiki gibi basit biyokimyasal testleri içerir. Bu testlere dayanarak tanı hemen konulmasa da morbiditeyi ya da mortaliteyi azaltıcı destek tedavilere erkenden başlanabilir (12,18,37).

Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda kalıcı ya da aralıklı ketonda yükseklik görülebilirken ketogenez kusurlarında keton normal saptanabilir. Propiyonik, metilmalonik ve izovalerik asidemiler, glikojen depo hastalığı tip 0 ve III ayrıca piruvat karboksilaz eksikliği gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda keton yüksek görülür (14).

Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi ve izovalerik asidemide laktik asit, keton cisimleri ve organik asitlerin birikimi, artmış anyon açığı ile birlikte ciddi

metabolik asidoza eşlik eden laktik asidoz görülebilir (18). Galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, tirozinemi tip I ve sistinozis gibi bazı metabolik hastalıklar ise genellikle anyon açığı normal olan metabolik asidoz ile sonuçlanır (18,22).

Zamanında doğan bir yenidoğanda ciddi, tedaviye dirençli, yüksek dozlarda glukoz infüzyonu gerektiren, açıklanamayan hipoglisemi saptandığında kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphelenilmelidir (18). Hipoglisemi başta glikojen depo hastalığı tip 1 olmak üzere glukoneogenez bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri ve organik asidemilerin ana laboratuvar bulgusudur (38,39).

Üre döngüsü enzim eksiklikleri, propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi gibi bazı organik asidemiler ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarına hiperamonemi eşlik eder (18,40). Organik asidemilerde hiperamonemiye ciddi asidoz eşlik ederken, üre döngüsü enzim eksikliklerinde hiperamonemiyle birlikte asidoz bulunmaz (12,21).

İkinci basamak tetkikler ise genellikle kalıtsal metabolik hastalık üzerine uzmanlaşmış belirli merkezlerde ve laboratuvarlarda yapılan ayırıcı tanı için daha özellikli tetkikleri içerir. Plazma amino asitleri, idrar amino asitleri, idrar organik asitleri, laktat, pirüvat, karnitin, açil karnitin, çok uzun zincirli yağ asitleri, idrarda mukopolisakkarit ve oligosakkaritler bu tetkiklere örnek olarak gösterilebilir (12,41). Kalıtsal metabolizma hastalığından şüphe duyulan her hastada serum amino asitleri değerlendirilmelidir (12,18). Ayrıca tedavinin izlenmesi sürecinde de serum amino asit düzeyleri önemlidir (42). İdrar örneğinden gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GC-MS) kullanılarak yapılan organik asitlerin dağılımının incelenmesi ve belirli organik asitlerin düzeyinin artmış olması organik asidemilerin tanısı için önemlidir (43).

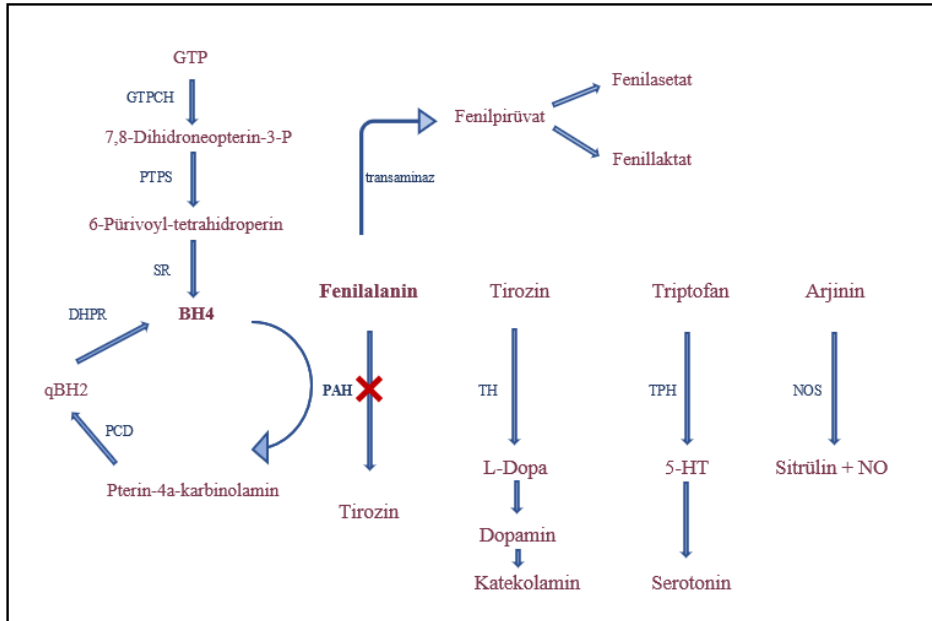
Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin ve dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasında yer alır. Karnitin esterlerinin artmış olması metabolik hastalık tanısı için önemlidir. Yağ asidi oksidasyon kusurlarında, organik asidemilerde ve ketoliz defektlerinde karnitin esterleri artar (44).

Kalıtsal metabolik hastalıkların kesin tanısı için biyokimyasal ya da genetik bozukluğun saptanması gerekir. Belli merkezlerde uygulanabilen, özel donanım gerektiren bu incelemeler ise moleküler düzeyde enzim eksikliğinin saptanması veya moleküler genetik testler ile mutasyonların gösterilmesidir (45,46).

2.7. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

2.7.1. Fenilketonüri (FKÜ)

Esansiyel bir amino asit olan fenilalanin (FA) diyetle alındığında büyük bir kısmı karaciğerde fenilalanin hidroksilaz (FAH) adlı enzim ile tirozine dönüşmektedir (47). FAH enziminin işlevi için kofaktör olan tetrahidrobiopterine (BH4) ihtiyacı vardır. BH4; fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin kofaktörüdür. Fenilalanin ve tirozin nörotransmitterler, triiyodotironin, tiroksin ve melanin gibi metabolitler için önemli olan aminoasitlerdir. FAH enzim aktivitesinin eksikliği, kaybı ya da bu enzimin kofaktörü olan BH4 üretimindeki bir bozukluk sonucu, kanda tirozin azalırken FA konsantrasyonları artar (48,49). Tedavi edilmeyen hastalarda FA ve metabolitleri birikir. Bu durum geri dönüşsüz, ilerleyici bilişsel ve mental gerilik gibi nörolojik bozukluklara sebep olur (50,51).



Şekil 1. Fenilalanin Metabolik Yolağı (52)

GTP:Güanozin trifosfat, GTPCH: Güanozin trifosfat siklohidrolaz, PTPS:6-pürivoyl tetrahidropterin sentaz, SR:Sepiapterin redüktaz, BH4:tetrahidrobiopterin, PAH:fenilalaninhidroksilaz, DHPR:dihidropteridin redüktaz, qBH2:kuinonoid dihidrobiopterin, PCD:pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, TH:tirozin hidroksilaz, TPH:triptofan hidroksilaz, NOS:nitrik oksit sentaz, 5-HT:5-hidroksi triptofan, NO:nitrik oksit.

Tirozin ise nörotransmitter görevi gören adrenalin, noradrenalin, dopamin gibi katekolaminlerin ve cilt pigmenti melanin için öncüdür. Tirozinin azalması ile melanin sentezi azalır. Bunun sonucunda cilt ve saç renginin açık olmasına yol açar (52).

FAH ve kofaktörü olan BH₄'ün sentezi ya da rejenerasyonunda yer alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar hiperfenilalaninemiye (HFA) neden olur (52,53). FAH eksikliği OR geçişli kalıtsal bozukluktur ve 600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (54,55).

FKÜ sıklığı etnik kökene bağlı olarak farklı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/13.500-19.000 görülme sıklığına sahipken, Avrupa'da yaklaşık 1/10.000 görülür (56). Akraba evliliğinin fazla olması göz önüne alındığında en yüksek FKÜ oranlarından biri olarak Türkiye'de sıklığı 4200 yenidoğanda 1 bildirilmiştir (23,57).

Kan FA düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde (>120 µmol/L) olması HFA olarak tanımlanır (58). HFA terimi, FAH enzim eksikliğinin neden olduğu hafif FA artışından en ağır formu olan klasik FKÜ de dahil olmak üzere tüm varyantları kapsar (59).

FKÜ'lü bebekler doğumda normaldir ancak tedavi edilmeyen hastalarda artan FA düzeyinin nörotoksik etkisinden dolayı geri dönüşü olmayan büyüme gelişmede gerilik, yapısal beyin hasarı, mikrosefali, ciddi mental gerilik ve psikiyatrik bozukluklar görülür (48). FKÜ'de sık görülen nörolojik bulgular arasında tremor, spastisite gibi kas tonusu bozuklukları, hiperrefleksi, parkinson benzeri bulgular ve yürüme bozuklukları da yer alır (60). Bu bulguların yanında tirozin düzeyinin azalmasına bağlı melanin sentezinin de azalması sebebiyle hastalarda saç, deri, iriste hipopigmentasyon ve egzema benzeri deri lezyonları görülür. Ayrıca fenilasetik asit gibi artan FA metabolitlerinin idrarla atılmasına bağlı olarak fare idrarı kokusu dikkat çeker (47,60).

Tedavinin amacı plazma FA düzeyini düşürerek nörolojik gelişimin normal bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktır. FKÜ tedavisinin temelini diyetle alınan FA miktarının kısıtlanması ile kan FA düzeyinin normal aralıkta tutulması oluşturur (47,61). Hastanın günlük ihtiyacı olan protein, kalori, FA, tirozin miktarı yaşına ve cinsiyetine göre hesaplanır ve diyet içeriği hazırlanır (48,62).

HFA ve FKÜ tedavisinde tetrahidrobiyopterinin aktif 6R izomeri olan sapropterin dihidroklorid kullanımı söz konusudur (63). Yapılan çalışmalarda sapropterin tedavisi öncesinde BH4 yükleme testine yanıt veren hastalarda etkili bir tedavi desteği olabileceği gösterilmiştir (64,65). Diyetine uyum konusunda özen gösteren hastalarda tedavi sonuçları oldukça başarılıdır. Erken tanı konulup diyet tedavisine yaşamın ilk 3 haftasında başladığında ve kan FA düzeyleri normal aralık içinde tutulduğunda hastaların zeka seviyeleri yaşlarına göre hafif düşük olsa da normal olarak izlenir (48).

2.7.2. Tirozin Metabolizması Bozuklukları

Tirozin, diyetle alınan proteinlerden ya da endojen olarak FAH enzimi aracılığıyla fenilalaninden sentezlenen yarı esansiyel aminoasittir. Ayrıca dopamin, norepinefrin, epinefrin, tiroid hormonu ve melatonin sentezinde görev alır (66). Tirozinemi; tirozin aminotransferaz, 4-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz ve fumarilasetoasetat hidrolaz enzim eksikliklerine göre 3 gruba ayrılır (67,68).

2.7.2.1. Tirozinemi Tip 1 (Hepatorenal Tirozinemi)

Tirozin katabolizmasındaki son enzim olan fumarilasetoasetat hidrolaz eksikliği nedeniyle karaciğer, böbrek ve periferik sinirleri etkileyen OR geçişli bir aminoasit metabolizması bozukluğudur (69). Özellikle fumarilasetoasetat olmak üzere biriken tirozin metabolitlerine bağlı hepatositler ve proksimal renal tübüllerde hasar meydana gelir (70). İnsidansı yaklaşık olarak 1/100.000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir (71).

Hastalar yenidoğan döneminde klinik olarak normaldir. Semptomlar çoğunlukla iki-altı ay arasında başlar (67). Karaciğer hasarı sonucu hipoglisemi, hipoalbuminemi, transaminaz artışı, koagülopati, alfa-fetoprotein yüksekliği, sarılık ve hepatomegali gibi klinik bulgular meydana gelir. İlerleyen yaşlarda hepatoselüler karsinom ve siroza neden olabilir (72). Böbreklerde çoğunlukla proksimal tübüller etkilenerek aminoasidüri, glukozüri, hiperfosfatüri, hipofosfatemi, renal tübüler asidoz ile giden fankoni sendromuna yol açar (72,73).

Hastaya tanı konulduğunda gecikmeden tirozin yıkımını 4-hidroksi fenil pirüvat dioksijenaz basamağında inhibe ederek süksinilaseton oluşumuna engel olan

nitisinon başlanmalıdır (67). Ayrıca hastalığın ilerlemesini yavaşlatan fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet uygulanmalıdır (74).

2.7.2.2. Tirozinemi Tip 2 (Okulokutanöz Tirozinemi)

Tirozin aminotransferaz enzim eksikliği sonucu meydana gelen, OR geçişli bir hastalıktır (75). Enzim eksikliği tirozin ve metabolitlerinin plazma düzeylerinin yükselmesine sebep olur ve en yüksek serum tirozin seviyeleri tip 2 tirozinemide görülür (76).

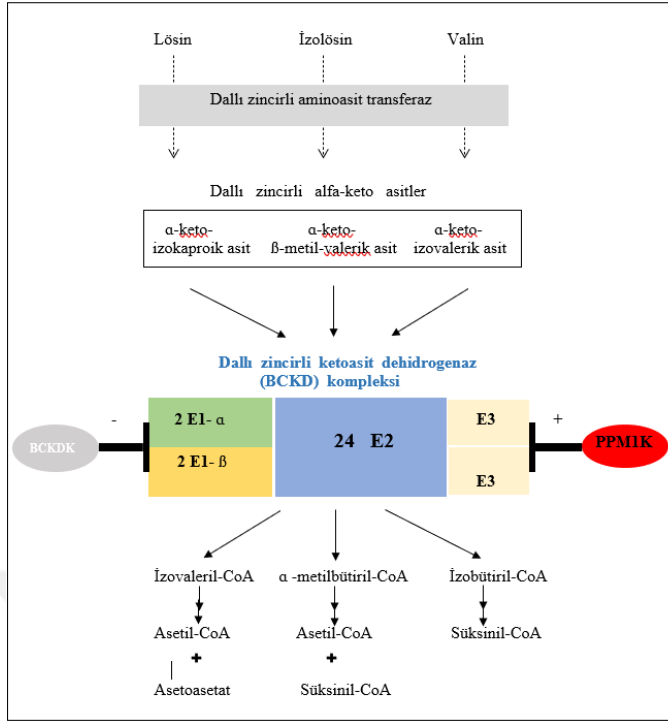
Özellikle keratit, herpetiform korneal ülserler, palmoplantar hiperkeratoza neden olan göz ve cilt tutulumu görülür. Kornea üzerinde tirozin kristalinin birikmesinin sebep olduğu keratite bağlı kızarıklık, ağrı, fotofobi ve aşırı lakrimasyon meydana gelir. Hastalar tedavi edilmezse ilerleyen dönemlerde şaşılık, glokom, astigmatizm ve nistagmus gelişebilir (69). Avuç içi, ayak tabanı, parmakların plantar yüzleri, diz ve dirsek gibi özellikle baskıya maruz kalan bölgelerde hassas, ağrılı hiperkeratotik plaklar görülür. Hastaların neredeyse yarısında değişen derecelerde zihinsel gerilik vardır (77).

Tedavide serum tirozin seviyesi 500 mikromol/L'nin altında tutulması hedeflenir. Hastaya tirozin ve fenilalaninden kısıtlı diyet uygulanır (77).

2.7.3. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)

Dallı zincirli aminoasitler olan valin, lösin, izölösünün katabolizmasında görevli olan dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrogenaz (BCKD) enziminin aktivitesinde azalma sonucu akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) oluşur. Kofaktörü tiamin olan BCKD enzim kompleksi E1 alfa, E1 beta, E2, E3 olmak üzere dört alt birimden oluşur ve herhangi birinin eksikliği MSUD' a neden olur (78). Otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır. Enzim aktivitesinin azalması ile valin, lösin, izölösün ve ketoasitleri plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar gibi vücut sıvılarında düzeyleri artar (79). İnsidansı dünya genelinde 1:185.000'dir (80).

Dallı zincirli aminoasit katabolizması şekil 2'de gösterilmiştir (81).



Şekil 2. Dallı zincirli aminoasit metabolizması (81)

BCKDK:BCKD-kinaz, PPM1K:BCKD-fosfataz

Hastalar başlangıç yaşı, klinik bulgular ve tiamin yanıtına göre; klasik, intermediate (ara), intermittan (aralıklı), tiamine yanıtı ve E3 (lipoamid dehidrogenaz) eksikliğinden kaynaklanan MSUD olmak üzere 5 gruba ayrılmaktadır (80).

2.7.3.1. Klasik MSUD

Klinik bulguların en ağır seyrettiği ve en sık görülen şeklidir. Hastalarda BCKD enzim aktivitesi %2'nin altındadır. Doğumda normal olan yenidoğan bebekler yaşamın ilk haftasında çemen kokusu, beslenme güçlüğü ve kusma şikayetleriyle başvururlar (80). Tanı ve tedavi gecikirse birkaç gün içinde ekstremitelerde tonus artışı, nöbet, aralıklı apne, letarji, ensefalopati, beyin ödemi ve koma gelişebilir (80,82).

Hipoglisemi, idrarda keton varlığı ve hafif-orta metabolik asidoz dışında genellikle diğer laboratuvar bulguları normal saptanır (83,84). Klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak plazma aminoasit analizinde izolössin, lösin ve valin düzeylerinde belirgin yükseklik ve izolössin stereoisomeri olan alloizolössin saptanmasıyla tanı doğrulanır (82,84).

Akut klinikte kötüleşme ile başvuran hastaya hidrasyon başlanır ve dallı zincirli aminoasit içeren protein alımı kesilir. Uygulanan tedavilere rağmen ensefalopati tablosunda seyreden hastalara periton diyalizi ya da tercihen hemodiyaliz vakit kaybetmeden başlanmalıdır (85,86). Uzun süre izlemde hastalara dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı diyet uygulanır (87).

2.7.3.2. Hafif (İntermediate) MSUD

Dallı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksinin E1-alfa bileşenindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve enzim aktivitesi normalin %3'ü ile %30'u arasında değişir (88). Hastalar her yaşta semptomatik olabilmekle birlikte genellikle yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkan hafif hastalık tablosu ile başvururlar. Hastalara mental gerilik, gelişme geriliği, irritabilite, distoni ve nöbet gibi santral sinir sistemi tutulumu ile sınırlı klinik bulgular eşlik edebilir (89).

2.7.3.3. Aralıklı (İntermitant) MSUD

Sağlıklı görünen ve büyüme, gelişimi normal olan hastada basit enfeksiyonlar, cerrahi işlem ya da katabolik durumların tetiklemesi ile semptomlar ortaya çıkar. Ataklar sırasında hastalığa özgü tipik çemen kokusu, kusma, ataksi, letarji, nöbet ve koma görülebilir (90). Atak dönemlerinde laboratuvar sonuçları ve uygulanan tedavi klasik MSUD ile benzerken, ataklar dışında hastaların semptomu yoktur ve laboratuvar sonuçları normal seyreder (90).

2.7.4 Homosistinüri

Sistatyonin β -sentaz eksikliği sonucu, homosisteinin sistatyonine metabolize olması engellenir. Otozomal resesif geçişli kalıtım gösterir. Yenidoğan döneminde semptomsuzdur, çoğunlukla 3-10 yaşları arasında göz bulguları ile ortaya çıkar. Oküler lens subluksasyonu, glokom, iskelet anomalileri, osteoporoz, orta ya da ağır mental gerilik klinik bulgularıdır. Piridoksine yanıt veren tipinde tedavide yüksek doz vitamin B6 kullanılır (17).

2.7.5. Alkaptonüri

Homogentisik asid oksidaz enzim eksikliğine bağlı vücutta homogentisik asid birikmesi sonucu klinik bulgular meydana gelir. Hastanın idrarı beklemekle birlikte homogentisik asidin oksidasyonu ve polimerizasyonu ile idrar rengi siyahlaşır. Otozomal resesif geçişlidir. Tendon, eklem ve yumuşak dokularda homogentisik asit polimerlerinin birikimiyle yanak, burun, sklera, kulak renginde siyahlaşma ve artrit görülür (42).

2.7.6. Nonketotik Hiperglisinemi

En sık görülen formu neonatal tipidir. Emme güclüğü, letarji, konvülsiyon, ağır hipotoni gibi klinik bulgular doğum sonrası birkaç saat içinde başlar. Geç başlangıçlı tipinde ilerleyici spastik dipleji, optik atrofi, koreiform hareketler görülür. Otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır (42).

2.8. Organik Asidemiler

Organik asidemiler; aminoasitler, karbonhidratlar, yağ asitlerinin beta oksidasyonu metabolizmasına özgü enzim eksikliklerine bağlı toksik etki gösteren organik asit ara metabolitlerinin birikmesi, idrarda atılmasının artması ve asit baz dengesinin bozulması ile karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır (91).

Organik asidemilerin çoğunda yenidoğan ya da süt çocukluğu sürecinde klinik bulgular ortaya çıksa da bazı hafif formlarda yetişkinlik gibi geç dönemde klinik tablo meydana gelebilir. Yenidoğan bebeklerde birkaç gün gibi kısa süren iyilik hali sonrası beslenmeyle birlikte özellikle kan gazında artmış anyon açıklı ağır metabolik asidoz tablosu görülür (91). Laboratuvar bulguları arasında hiperamonemi, hipoglisemi, sıvı elektrolit dengesizliği, ketonüri ve kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi, nötropeni, trombositopeni görülebilir (92). Sık görülen klinik bulgular arasında sepsis tablosuna benzeyen emmede zayıflık, kusma, kas hipotonisitesi, nöbet, letarji ve koma yer alır. Metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi, izovalerik asidemi ve glutarik asidüri tip 1 sık görülen organik asidemiler arasındadır (11,93).

2.8.1. Metilmalonik Asidemi (MMA)

Metilmalonik asidemiye, treonin, metiyonin, izolösin, valin, kolesterol yan zinciri ve tek sayılı karbon içerikli yağ asitlerinin metabolizmasında yer alan metilmalonil-CoA mutaz enziminin kısmi ya da tam eksikliği neden olur. Ayrıca metilmalonil-CoA mutaz enziminin kofaktörü olan adenozil-kobalaminin taşınmasında, sentezindeki kusurlar ya da metilmalonil-CoA epimeraz enziminin eksikliğinde de MMA'ya meydana gelir. Otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır (94). İnsidansının 1/48.000-1/ 61.000 arasında olduğu bildirilmiştir (95).

Yenidoğan döneminde başvuru anında genellikle tekrarlayan kusma, dehidratasyon, hipotoni, nöbet, letarji, hipotermi, solunum sıkıntısı ve ensefalopati tablosu gibi klinik bulguları içerir (96). İlerleyen dönemlerde değişken derecede mental motor gerilik, hipotoni, ilerleyici böbrek yetmezliği ile sonuçlanan tübülointerstisyel nefrit, akut ve kronik bazal ganglion hasarına bağlı distoni, koreatetoz gibi hareket bozuklukları, kardiyomiyopati, gelişme geriliği, immün yetmezlik ve optik sinir atrofi görülebilir (97).

Laboratuvar bulgularında artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi, laktat yüksekliği ve hipoglisemi varlığında MMA akla gelmeli ve tanıdan şüphelenilmelidir (98). Tanıda serum ve idrar amino asit analizi, karnitin ve açıl karnitin düzeyleri, idrar organik asit analizinden faydalanılır (99). Enzim ve moleküler genetik analizler tanıya yardımcıdır (95).

Akut atak sırasında protein alımı tamamen kesilip anabolizmayı desteklemek için yüksek glukoz konsantrasyonlu mayi ile hidrasyona başlanır (95,100). Hastalara ayrıca enerji ihtiyacı için lipit infüzyonu ya da total parenteral nutrisyon başlanabilir. Sodyum bikarbonat replasmanı asit baz dengesini düzeltmeye yardımcı olur. 100-250 µmol/l arasındaki hiperamonemi tablosunda amonyak düzeyini düşürücü medikal tedavide sodyum benzoat, sodyum fenilasetat ve sodyum fenilbütirat kullanılabilir (101). Karbamoilglutamat, amonyak düzeyi 400 µmol/l ve üzeri ciddi hiperamonemi durumdan kullanılabilir (102). Tıbbi tedaviye yeterli yanıt alınamayan, amonyak düzeyi 500 µmol/l'nin üzerinde seyreden ve dirençli metabolik asidoz tablosu devam eden hastalarda hemofiltrasyon, hemodiyaliz endikedir (95). Hastalara uzun dönemde düşük proteinli yüksek kalorili diyet uygulanır. L-karnitin hem akut atak tedavisinde hem de uzun dönem idame tedavide kullanılır (103).

2.8.2. Propiyonik Asidemi (PA)

Propiyonik asidemi, propiyonil-CoA'nın metilmalonil-CoA'ya dönüşümünü katalize eden biotine bağımlı propiyonil-CoA karboksilaz enziminin eksikliği sonucu propiyonik asit ve propiyonil-CoA ilişkili metabolitlerin birikimi ile oluşur (104). Otozomal resesif geçişli kalıtım gösterir ve insidansı 1/100.000-1/150.000'dir (105).

Klinik bulgular çoğunlukla yenidoğan döneminde ilk günlerde ya da ilk haftalarda ortaya çıkar. MMA'ya benzer şekilde emmede azalma, kusma, dehidratasyon, nöbetler, hipotoni, letarji ve koma gibi klinik tablolar görülür (106). Geç başlangıçlı çocukluk ve ergenlik dönemlerinde gelişme geriliği, mental gerilik, okul başarısızlığı, protein intoleransı, tekrarlayan kusma atakları, akut psikoz, hipotoni, ensefalopati, distoni ve koreoatetoz gibi ekstrapiramidal hareket bozuklukları ile kendini gösterebilir (107).

Akut atak sırasında artmış anyon açıklı metabolik asidoz, laktik asit yüksekliği, ketozis, hipoglisemi, hiperglisemi, yüksek plazma ve idrar ketonları, hiperamonemi, kemik iliği baskılanmasına bağlı nötropeni, anemi ve trombositopeni ya da pansitopeni görülebilir (106,108). Propiyonil-CoA karboksilaz enzim aktivitesine bakılarak ya da moleküler genetik inceleme yapılarak kesin tanı konulur (109).

Akut atak sırasında protein alımı kısıtlanıp katabolik sürecin engellenmesi için intravenöz yüksek glukoz konsantrasyonu içeren hidrasyon başlanır. İntravenöz karnitin tedavisi de başlanmalıdır (108). Plazma amonyak düzeyleri ciddi şekilde yüksekse sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, karglumik asit gibi medikal tedaviler uygulanır (110). Tedavinin başarısız olduğu hiperamonemili olgulara hemodiyaliz uygulanır (111). Uzun dönem idame tedavisinde hastalara valin, izolösin, metiyonin ve treoninden kısıtlı diyet uygulanır (112). Karnitin tedavisine devam edilir. Akut ve kronik dönem tedavide hastalar günde 5-10 mg biotin tedavisi almalıdır (112).

2.8.3. İzovalerik Asidemi

Lösin metabolizmasında izovaleril-CoA'yı 3-metilkrotonil-CoA'ya dönüşümünü katalize eden izovaleril-CoA dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu gelişen OR geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır (113).

Yenidoğan döneminde hastalar emmede azalma, kusma, dehidratasyon, hipotermi, nöbet, letarji ve komaya ilerleyen ensefalopati tablosu ile başvururlar. Vücutta biriken izovalerik asit terli ayak kokusu olarak tanımlanan tipik kokuya sebep olur (114).

Laboratuvar bulgularında metabolik asidoz, hiperamonemi ve kemik iliği baskılanmasına bağlı pansitopeni görülebilir. Kesin tanı yetersiz enzim aktivitesinin gösterilmesi veya moleküler genetik analizi ile doğrulanmalıdır (114).

Akut kriz anında protein katabolizmasını önlemek için protein alımı durdurulup katabolik süreci önlemek için yeterli enerji sağlayacak yüksek glukoz konsantrasyonu içeren hidrasyon başlanır (115). Hastalara L-karnitin ve izovalerilglisin atılımını arttırmak için glisin verilir. Hiperamonemi varsa medikal tedavi gerekirse hemodiyaliz uygulanır (113). Akut atak kontrol altına alınınca uzun dönem takibinde büyüme gelişme için gerekli olan optimal düzeylerde doğal protein kısıtlaması yapılarak diyet tedavisi uygulanır. Karnitin tedavisi devam edilir (115).

2.8.4. Glutarik Asidüri Tip 1

Triptofan, hidrosilizin ve lizin aminoasitlerinin metabolik yolağında glutaryl-CoA'nın krotonil-CoA'ya dönüştüğü basmakta görevli olan riboflavin bağımlı glutaryl-CoA dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu gelişen OR kalıtım gösteren kalıtsal metabolik hastalıktır (116). İnsidansı 100.000 canlı doğumda 1'dir (117).

3-OH-glutarik asit ve glutarik asitler santral sinir sisteminde nöronların kaybına yol açarak klinik bulgulara sebep olur. Çoğunlukla altıncı aydan sonra baş çevresinde büyüme olur (118). Muayenede huzursuzluk, distonik hareketler, diskinezi, opistotonus, rijidite ve hipotoni gibi nörolojik bulgular görülebilir (119). Etkilenen hastalar ateş, dehidratasyon ve akut enfeksiyon tarafından tetiklenen beyin hipoplazisi, bazal gangliyon lezyonları ile kendini gösterebilir ve ensefalit benzeri tablo sonrası hastalarda kas tonusu, baş kontrolü, emme yutma fonksiyonu, yakalama kavrama refleksi gibi becerilerde kayıplar gelişebilir (118).

Akut atak sırasında laboratuvar tetkiklerinde hipoglisemi, ketonüri, hiperamonemi ve metabolik asidoz bulunabilir (120).

Atak sırasında katabolik süreci yavaşlatmak için yüksek glukoz konsantrasyonlu hidrasyon başlanmalıdır. Glutaril-CoA dehidrogenazın kofaktörü olan L-karnitin ve riboflavin başlanır. Uzun dönem tedavide lizin ve triptofandan

kısıtlı, düşük doğal protein içerikli diyet uygulanır. Hastalara karnitin ve riboflavin tedavisi idame dönemde devam edilir (121).

2.8.5. L-2-Hidroksi Glutarik Asidüri

L-2-hidroksiglutarat dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Yavaş ilerleyen hastalık olmakla birlikte mental ve motor retardasyon, epilepsi, serebellar ataksi, makrosefali en sık görülen klinik bulgularıdır. Otozomal resesif geçişlidir. Semptomatik destekleyici tedavi uygulanır (43).

2.9. VİTAMİN Ve KOFAKTÖR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

2.9.1. Biotinidaz Eksikliği

Biotin, B grubu vitaminler arasında B7 vitamini olarak bilinen, serbest formda ya da proteinlere bağlı olarak bulunan, suda eriyen bir vitamindir (122). 3p25.1 kromozomunda bulunan BTD geni tarafından kodlanan biotinidaz enzimi besinlerle alınan proteinlere bağlı olarak bulunan biyotinin serbest biyotine dönüşmesinde ve biyotin döngüsündeki endojen biyotinin geri kazanılmasında görev alır. Otozomal resesif kalıtılır ve insidansı 61.000'de 1'dir (123). Biotinidaz enzim eksikliğinde proteinlere bağlı biyotin serbest forma dönüşemez ve hastalar besin kaynaklı biyotini kullanamaz (124). Serbest biyotin pirüvat karboksilaz, propionil-CoA karboksilaz, 3-metilcrotonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilaz enzimleri için kofaktördür (125). Kofaktör olarak görev aldığı karboksilaz enzimlerinin yetersiz aktivitesiyle glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve aminoasit katabolizmasındaki bozukluklara bağlı klinik tablolar ortaya çıkar (125).

Tedavi edilmeyen hastalarda yaşamın ilk aylarında ilerleyici nörolojik ve dermatolojik semptomlara neden olur. Gelişme geriliği, nöbetler, hipotoni, ataksi, miyoklonik nöbetler, apne, işitme kaybı, konjonktivit, seboreik veya atopik dermatit, alopesi eşlik eden başlıca klinik bulgularıdır (126).

Biotinidaz eksikliğinde; metabolik ketoasidoz, laktik asidoz, hiperamonemi, organik asidüri, laktat ve pirüvat yükseklikleri gibi laboratuvar bulguları görülebilir. Tanı plazmada eksik biotinidaz enzim aktivitesinin saptanmasıyla, moleküler genetik testler ile BTD genindeki patojenik varyantların gösterilmesiyle konulur (127).

Hastalara erken dönemde nörolojik hasar meydana gelmeden önce biyotin tedavisinin başlanması tedavi için önemlidir (128).

2.10. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları

2.10.1. Glikojen Depo Hastalıkları (GDH)

Glikojenin sentez, düzenlenme ve yıkım aşamasına katılan enzim ya da taşıyıcı proteinlerin eksikliklerine sebep olan mutasyonlar sonucu glikojenin dokularda anormal tip ve miktarda birikmesiyle meydana gelir. Görülme sıklığı yaklaşık 20.000 canlı doğumda 1'dir (129).

Karaciğerdeki glikojen kan şekeri regülasyonunu sağlayan ana depo kaynağıdır. İskelet kasındaki glikojen egzersiz sırasında glikoza parçalanarak kas kasılması için gerekli olan enerji kaynağını sağlarken; az miktarda beyinde depolanan glikojen hipoksi, hipoglisemi gibi durumlarda enerji kaynağı oluşturur (129).

2.10.1.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0

Karaciğerde glikojen sentaz enzim eksikliği ile giden, OR kalıtım gösteren glikojen depo hastalığıdır (130). Çoğunlukla glikojen depo hastalıklarında dokularda anormal glikojen depolanması söz konusu iken GDH Tip 0'da karaciğerde depolanmanın aksine glikojen eksikliği görülür (130).

Yenidoğan döneminde hipoglisemi, süt çocukluğu döneminde halsizlik, kusma ve hipoglisemiyle birlikte konvülsiyon görülebilir. Hepatomegali eşlik etmez ve çocuklarda büyüme gelişme çoğunlukla normaldir (129).

Açlıkta ketotik hipoglisemi ile birlikte postprandiyal hiperglisemi ve hiperlaktatemi tipik laboratuvar bulgusudur (131). Tanı karaciğer biyopsisi ile glikojen miktarı ve enzim eksikliğinin gösterilmesiyle konulur (132).

Tedavide hipoglisemiyi önlemek için glisemik indeksi düşük karbonhidrattan ve proteinden zengin besinler ile sık sık beslenme önerilmektedir. Gece meydana gelecek hipoglisemiyi önlemek için çiğ mısır nişastası gibi yavaş sindirilen karbonhidratlar gece öğününe eklenmelidir (132).

2.10.1.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip I (Von Gierke Hastalığı)

Otozomal resesif kalıtılan glikojen depo hastalığı Tip I'in glukoz-6-fosfataz ve translokaz eksikliğinin sebep olduğu iki alt tipi vardır (133). Genel insidansı yaklaşık olarak 100.000 kişide 1 görülür (133). Tip Ia en sık görülen tipidir ve karaciğer, böbrek ve bağırsak mukozasında glukoz-6-fosfataz enzimi eksiktir. Tip Ib'de endoplazmik retikulumda mikrozomal membrandan glukoz-6-fosfatın geçişini sağlayan translokaz eksikliği mevcuttur (17,134). İki tipte de karaciğerde glukoz-6-fosfatın glukozla dönüşümünü sağlayan enzimde eksiklik olması nedeni ile glikojenoliz ve glukoneogenezisle glukoz üretimi yetersizdir. Yetersiz glukoz üretimi nedeni ile açlık durumunda hipoglisemi meydana gelir (134). Hipoglisemiye bağlı konvülsiyon, hepatomegaliye bağlı karın şişliği, nefromegali, büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı ve yanaklarda yağ birikimine bağlı taş bebek yüz görünümü eşlik eden bulgulardır (134).

Laboratuvar bulguları arasında açlıkta hipoglisemi, laktik asidoz ve hiperürisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi sıklıkla görülür (134). Laktat ve pirüvat seviyelerindeki artış sonucu asetil-koenzim-A'ya metabolize olması ile kolesterol ve yağ asidi sentezi artar. Hiperkalsiüri ve ürik asit idrar atılımına bağlı olarak nefrokalsinozis, ilerleyici böbrek hastalığına sebep olabilir (135).

Tedavide hipoglisemiyi önlemek normoglisemiyi sağlamak amacıyla kompleks karbonhidrattan zengin sık beslenme uygulanmalıdır (136). Çiğ mısır nişastası dolaşıma yavaş glukoz salınımı gösterip normogliseminin korunmasına yardımcı olarak tedavide kullanılan karbonhidrat kaynağıdır (137).

2.10.1.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip II (Pompe Hastalığı)

Glikojen depo hastalığı tip II (GDH Tip II) lizozomal bir enzim olan lizozomal asit alfa-1,4-glukozidaz (asit maltaz) enzim eksikliği sonucu meydana gelen OR kalıtım gösteren metabolik hastalıktır (129). Asit alfa glukozidaz enzimi lizozomlarda glikojenin yıkımından sorumlu olduğu için eksikliği sonucu doku ve kalp, iskelet, düz kas hücrelerinde lizozom içinde glikojen birikimine sebep olur (138). Tahmini sıklığı 40.000 canlı doğumda 1'dir (139).

En şiddetli formu; hipotoni, beslenme güçlüğü, makroglossi, kas güçsüzlüğü, hipertrofik kardiyomiyopati ve hepatomegali ile karakterize klasik infantil

başlangıçlı formudur. Yaşamın ilk yılında enzim replasman tedavisi başlanmayan hastalar genellikle kalp yetmezliğinden kaybedilir (140). Juvenil ve erişkin formda ilerleyen yaşlarda özellikle kas gücünde azalma, motor gerileme ve hipotoni görülür (141).

Laboratuvar bulgularında hipogliseminin görülmediği, karaciğer transaminaz, laktat dehidrojenaz ve kreatin kinaz yüksekliği bulunur (141). Lökosit ve deri fibroblastlarında enzim eksikliğinin gösterilmesi ya da moleküler tanı ile kesin tanı konulur (141). Tedavinin temelini rekombinant insan asit alfa-glukozidaz enzim replasman tedavisi oluşturur (138).

2.10.1.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip III (Forbes-Cori Hastalığı)

Glikojen dallarını kıran amilo-1,6-glukozidaz (debrancher) enzim eksikliğine bağlı karaciğer, kas ve kardiyak dokuda glikojen birikimine neden olan, OR geçişli glikojen depo hastalığıdır (137). Hepatomegali, hipoglisemi, büyüme gelişme geriliği, hiperlipidemi bulguları ile GDH tip I ile benzemektedir. İlerleyen yaşlarda karaciğer yetmezliği, kardiyomyopati, kas güçsüzlüğü, nöromusküler tutulum ortaya çıkmaktadır (142). Tanı karaciğer ve kasta enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konulur (142). Tedavide amaç sık aralarla, karbonhidrattan ve proteinden zengin diyet uygulayarak hipogliseminin önlenmesidir (143).

2.10.1.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV

Andersen hastalığı ve amilopektinozis olarak da bilinen glikojen depo hastalığı tip IV (GDH Tip IV) glikojen dallandırıcı enzim amilo-1,4-1,6-glukoziltransferaz eksikliği sonucu hücre içerisinde anormal yapıda glikojenin birikimi sonucu meydana gelen kalıtsal metabolik hastalıktır (144). Otozomal resesif kalıtsal geçiş gösterir (129). Klasik tipte infant dönemde hepatosplenomegali, büyüme gelişme geriliği, kilo alamama ile başlayıp yaklaşık 5 yaş civarında portal hipertansiyon, asit, karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilen karaciğer sirozu görülebilmektedir. Yetişkin tip daha hafif seyirlidir, miyopati, kardiyomyopati veya santral ve periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı multisistemik işlev bozukluğu görülebilir (145).

Tanı karaciğer, kas, deri, lökosit veya sinir biyopsisinde azalmış glikojen dallandırıcı enziminin gösterilmesi ve genin moleküler analizi ile konulur (144).

2.10.1.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip V (GDH Tip V)

McArdle olarak da adlandırılan GDH tip V, kasta bulunan glikojen fosforilaz enzimi eksikliği sonucu görülen OR kalıtım gösteren kalıtsal metabolik hastalıktır. Glikojenoliz basamağındaki aksama nedeni ile kasta adenozin trifosfat (ATP) oluşumu engellenir ve kasta glikojen birikir (146).

Egzersiz sonrası hastalarda iskelet kaslarında ağrı, kas krampları, kas güçsüzlüğü klinik olarak görülür (147). Tanı kas dokusunda artmış glikojen miktarı ve enzimatik değerlendirme ile konulur (147). Tedavide amaç egzersiz intoleransını önlemek yorucu egzersizlerden kaçınmaktır. Bazı hastalarda oral sükröz ve düşük doz kreatin tedavisinin kas işlevini düzelttiği gösterilmiştir (148).

2.10.1.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI

Karaciğerde bulunan glikojen fosforilaz enzimi eksikliği sonucu meydana gelen OR kalıtım gösteren kalıtsal metabolik hastalıktır (149). Klinik ve laboratuvar bulguları arasında hepatomegali, büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı, ketotik hipoglisemi, transaminaz yüksekliği, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi yer alır (150). Tedavide hipogliseminin önlenmesi için yüksek karbonhidrat ve protein içerikli sık beslenme uygulanır (151).

2.10.2. Galaktozemi

Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Otozomal resesif geçişlidir. Hastalar yenidoğan döneminde ilk günlerde normaldir. Anne sütü ile beslenmeye başladıktan birkaç gün sonra kusma, ishal, sarılık, hepatomegali, katarakt ve hipoglisemik nöbetler ile semptom gösterir. Hastalara erken yaştan itibaren tedavi başlansa da gelişme geriliği, ataksi, konuşma bozuklukları ve over yetersizliği görülme riski yüksektir. Tedavi diyetten laktozun çıkarılması ile yapılır. Yenidoğan döneminde şüphe duyulduğu anda anne sütü kesilmelidir (152).

2.10.3. Herediter Fruktöz İntoleransı

Fruktöz-1,6-difosfat aldolaz enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli hastalıktır. Fruktöz içeren besinlerin alınmasıyla fruktoz-1-fosfat'ın dokularda

birikimi karaciğer ve böbrekte toksik etki ile işlev bozukluğuna neden olur. Klinik semptomlar ek gıdalara başladıktan sonra 4. ve 5. aylarda ortaya çıkar. Büyüme gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, kusma, ishal, hepatosplenomegali, sarılık ve nöbet gibi klinik bulgular eşlik eder. Tedavide fruktoz, sükroz ve sorbitol içeren besinler diyetten çıkarılır (153).

2.10.4. GLUT1 Eksikliği

Kan-beyin bariyerinden glikozun taşınması GLUT1 proteini ile gerçekleşir. GLUT1 proteinin işlevi bozulduğunda bu geçiş bozulur. Çoğunlukla otozomal dominant olmakla birlikte nadir olarak da otozomal resesif kalıtım gösterir. Mikrosefali, motor mental gerilik, epileptik ensefalopati, hipotoni gibi ağır klinik bulgulardan; hareket bozukluğu, tremor, ataksi ve distoni gibi hafif klinik bulgulara kadar geniş yelpazede karşımıza çıkabilir. Erken tanı ile ketojenik diyetle erken başlanması oldukça önemlidir (14).

2.10.5. Prolidaz Eksikliği

Prolidaz kollajen metabolizmasında yer alan dipeptidazdır. Otozomal resesif geçişlidir. Kronik tedaviye rağmen dirençli deri lezyonları tipik klinik bulgusudur. Kaşıntı, telenjektazi, fotosensitivite, impetigo, nekrotizan papül gibi cilt lezyonları görülebilir. Basık burun, oküler hipertelorizm, mikrognati, yüksek damak, düşük saç çizgisi gibi dismorfik bulgular sık görülür. Özgün tedavisi olmamakla birlikte C vitamini ve semptomatik tedavi uygulanır (42).

2.11. Üre Döngüsü Bozuklukları

Üre döngüsü, aminoasitlerin katabolizması sonucu oluşan nitrojenin üreye dönüştürülerek atılmasını sağlayan metabolik yoldur. Bu yolakta yer alan enzimlerin, kofaktörlerin ya da transport proteinlerin eksikliği ile üre döngüsü bozuklukları meydana gelir (154). Mitokondrial enzim olarak; N-asetilglutamat sentetaz (NAGS), karbamoilfosfat sentetaz 1 (KPS1), ornitinkarbamoil transferaz (OTC) ve sitoplazmik enzim olarak arjininosüksinat sentetaz (ASS), arjininosüksinat liyaz (ASL), arjinaz 1 (ARG1) enzimlerinden herhangi birinin eksikliği ile üre döngüsü bozuklukları

oluşur. OTC eksikliği dışında hepsi OR kalıtım gösterirken OTC enzim eksikliği X'e bağlı kalıtım gösterir (154). 35.000 canlı doğumda bir sıklıkta görülür (155).

Üre döngüsündeki blok sonucu metabolik toksin olan amonyak üreye dönüşemez ve hiperamonemi meydana gelir (156). Doğumdan sonraki ilk günlerde normal görünen yenidoğan bebeklerde beslenmeye başladıktan sonra artan amonyak düzeyine bağlı olarak uyku hali, beslenme güçlüğü, kusma, hipotoni, letarji ve koma gibi klinik bulgular görülür (157). Tanı için amonyak yüksekliği önemlidir ve hiperamonemiye eşlik eden normal anyon açıklı metabolik asidozun olması üre döngüsü bozuklukları açısından anlamlıdır (157).

Akut tedavide hiperamoneminin düzeltilmesi için protein metabolizmasından amonyak oluşumunun önlenmesi ve amonyak atılımının artırılması hedeflenir (157). Protein alımı durdurulur ve yüksek enerjinin sağlanması için glukoz infüzyonu başlanır. Nitrojen tutucu ajanlar olan sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat/fenilbütirat ise glisin ve glutamatla konjugasyona girerek idrarla nitrojen atılımını gerçekleştirir (158). Üre döngüsü fonksiyonlarını iyileştiren ve ara metabolitlerin atılımını hızlandıran arjinin ve sitrülün medikal tedavide kullanılmaktadır (157). Plazma amonyak düzeyi 500 µmol/l'nin üzerinde olan hastalarda amonyak seviyelerini düşürmenin en hızlı yolu hemodiyaliz uygulamaktır (158,159). Hastaların uzun süreli takibinde açlık, enfeksiyon gibi katabolik süreçlerden kaçınma, protein alımının kısıtlanması, L-arjinin, sitrülün ve sodyum benzoat, sodyum fenilasetat gibi nitrojen bağlayıcı medikal tedavinin devam edilmesi önemlidir (157,158).

2.11.1. Arjininemi (Arjinaz Eksikliği)

Üre döngüsünde yer alan arjinaz enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Arjininin ornitin ve üreye metabolize olduğu son basamak engellenmiş olur. Otozomal resesif kalıtım gösterir (160). Klinik bulgular arasında ilerleyici spastik dipleji, ataksi, mental retardasyon, gelişimsel basamakların kaybı ve nöbet gibi nörolojik bulgular sık görülürken hiperamonemik ensefalopati nadir görülür (161).

Beyin omurilik sıvısı ve plazmada arjinin düzeyinin yüksek, serum amonyak düzeyinin normal ya da hafif artmış olarak saptanması tanı için önemlidir. Tanı arjinaz enzim aktivitesi eksikliğinin gösterilmesi ile doğrulanır (161,162). Hastalara izlemde proteinden kısıtlı diyet tedavisi uygulanır (162).

2.11.2. Arjinosüksinik Asidüri (Arjinosüksinat Liyaz Eksikliği)

Üre döngüsünde yer alan ASL enzimi sitrülinden arjinin metabolize olmasında görev alır (163). Yaşamın ilk günlerinde çok yüksek amonyak düzeyleri, ağır klinik tablo ile ortaya çıkan ve mortalitesi oldukça yüksek olan üre döngüsü bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtım gösterir (164).

Mental retardasyon, motor mental gelişme geriliği, hipertansiyon, safra taşı, ilerleyici karaciğer hastalığı ve karaciğer fibrozu gibi klinik bulgular eşlik edebilir (163,165). Hastalarda sık görülen saç bulgusu kırılğan ve kuru saçlarla birlikte mikroskopik muayenede trikoreksisnodoza benzeri görünümdür (164).

Plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında arjinosüksinik asit düzeyindeki artış tanı için anlamlıdır (166). Tedavide düşük proteinli diyetle birlikte l-arginin takviyesi uygulanır (160).

2.11.3. Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği (OTC Eksikliği)

Üre döngüsünde yer alan ornitin transkarbamilaz enzimi karbamoil fosfat ve ornitinden sitrülün sentezini sağlar. X'e bağlı kalıtım gösterir (100,167). Erkeklerde yenidoğan döneminde ağır klinik bulgular görülürken, heterozigot kadınlarda daha hafif klinik bulgularla seyrederek (168). Hiperamonemi dönemlerinde kusma, ajitasyon, letarji ve konfüzyon görülebilir. Geniş bir spektrumda asemptomatik hastadan ileri düzeyde mental retardasyonu olan hasta gibi farklı klinik bulgular görülebilir (168).

Laboratuvar bulgularında hiperamonemive eşlik eden spesifik aminoasit yüksekliği olmaması OTC eksikliği açısından anlamlıdır (169). Serum aminoasit ölçümünde glutamin ve alanin düzeyinde artış ile birlikte idrarda orotik asit düzeyi artmıştır. Karaciğer dokusunda azalmış enzim aktivitesinin gösterilmesi ile kesin tanı konulur (169).

2.11.4. Karbamoil Fosfat Sentetaz I ve N-Asetilglutamat Sentetaz

Eksikliği

Üre döngüsünde ilk enzimatik reaksiyonunda yer alan karbamoil fosfat sentetaz enzimi N-asetilglutamat sentetaz enzimi tarafından sentezlenen N-asetilglutamat tarafından aktive edilir (170). Otozomal resesif kalıtım gösterir (171).

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan klinik bulgular çoğunlukla ağır seyreder ve emmede azalma, kusma, nöbet, letarji, koma gibi ensefalopati tablosuna yol açar (170).

Laboratuvar bulguları arasında plazmada hiperamonemiye eşlik eden yüksek glutamin ve alanin düzeyi ile düşük sitrülün ve arjinin düzeyi görülür. N-asetilglutamat sentetaz enzim eksikliğinde hastalar karbamoilglutamat tedavisi ile takip edilir (172).

2.11.5. Sitrülünemi Tip 1 (Arjinosüksinik Asit Sentetaz Eksikliği)

Arjinosüksinik asit sentetaz eksikliği sonucu meydana gelen OR kalıtım gösteren üre döngüsü bozukluğudur (173). Yenidoğan döneminde hiperamonemiyle birlikte emmede zayıflık, kusma, letarji, koma gibi bulgularla seyrederken, erişkin dönemde daha hafif bulgularla seyredebilir (173).

Plazma aminoasit incelemesinde tipik olarak sitrülün düzeyinde artış vardır. Ayrıca idrarda artmış orotik asit atılımı da eşlik edebilir (173).

2.11.6. Sitrülünemi Tip 2 (Sitrin Eksikliği)

Mitokondri membranında bulunan sitrin proteini aspartat-glutamat taşıyıcısı olarak aspartatın sitoplazmaya taşınarak üre döngüsüne katılmasını sağlar. Kromozom 7q21.3'te bulunan gen tarafından kodlanan sitrin proteinin kalıtsal olarak sentezlenememesi sonucu sitrülünemi tip 2 meydana gelir (174).

Yenidoğan döneminde hipoproteinemi, konjuge hiperbilirubinemi, kanama diyatezi, artmış gama glutamil transferaz, artmış alkalin fosfataz ile birlikte transaminaz seviyelerinin normal olduğu kolestaz tablosu ile karakterizedir (173). Deliryum, psikoz, tremor, anormal davranışlar gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla seyreden erişkin tipi genellikle 20'li yaşlardan sonra görülür. Sitrin proteini glikolitik yolda da yer aldığı için tedavide hastalara karbonhidrattan kısıtlı diyet uygulanır (175).

2.12. Lizozomal Depo Hastalıkları

Lizozomlarda çoğunlukla OR kalıtımla geçiş gösteren bazı enzim defektleri sonucu lipit türevi metabolitlerin lizozomların içinde birikmesiyle Lizozomal Depo

Hastalıkları (LDH) meydana gelir (176). Sıklığının 1/40,000–1/100,000,000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (177).

Hastalıklarda klinik belirtiler oldukça geniş spektrumda, kronik ve ilerleyici özellikte olup multisistemik organ tutulumu söz konusudur. Dokuda biriken metabolite göre sfingolipidozlar, mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar ve oligosakkaridozlar olarak sınıflanır (178).

2.12.1 Sfingolipidozlar

Sfingolipidlerin metabolize olduğu yolda bulunan enzim ya da enzimi aktive eden protein eksikliği sonucu meydana gelir. Fabry X'e bağlı resesif kalıtım gösterirken diğer sfingolipidozlar OR kalıtımla geçiş gösterir (179).

2.12.1.1. Gaucher Hastalığı

Görülme sıklığı toplumda 1/40000- 1/60000 arasında olan gaucher hastalığı en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır (179). Glukozilseramid ve glukosfingozin'in lizozomal yıkım yolağındaki β -glukosidaz (glukoserebrosidaz) enzim aktivitesinde eksiklik sonucu meydana gelir ve bunun sonucunda hastalarda karaciğer ve dalakta glukozilseramid birikir. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın üç farklı klinik tipi vardır (180).

Non-nöropatik ya da erişkin tip olarak bilinen gaucher hastalığı tip 1 en sık görülen tiptir ve hastalarda nörolojik tutulum yoktur. Ağırlıklı olarak hematolojik ve kemik tutulumu görülen hastalarda klinik bulgular olarak hepatomegali, splenomegali, anemi, trombositopeni, pansitopeni, kanama diyatezi, osteopeni ve spontan kemik kırıkları sık görülür (180).

Akut nöropatik ya da infantil tip olarak bilinen gaucher tip 2'de bulgular erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Spastisite, opistotonus, kafanın geri atılması, hiperrefleksi, konvülsiyonlar, beslenme güçlüğü, şaşılık, trismus ve splenomegali tipik klinik bulgulardır (181,182).

Subakut nöropatik tip ya da juvenil tip olarak bilinen gaucher tip 3'te diğer iki tipin klinik özellikleri bir arada görülür. Hastalarda ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, kişilik değişiklikleri, okülomotor apraksi, konvülsiyonlar, gelişme geriliği, myoklonus, demans, horizontal bakış paralizisi, kardiyak valvüler kalsifikasyonlar, hidrosefali, hepatosplenomegali görülebilir (181).

Tedavide hastalara intravenöz enzim replasman tedavisi uygulanır ve semptomlarda belirgin iyileşme sağlar. Kemik iliği transplantasyonu da tedavi seçenekleri arasındadır (181).

2.12.1.2. Niemann-Pick Hastalığı

Niemann-Pick hastalığı sfingomyelinaz enzim eksikliği sonucu sfingomyelin ve esterifiye olmamış kolesterolün karaciğer, dalak, kemik iliği, akciğer ve santral sinir sistemi gibi dokularda depolanması sonucu meydana gelir. Otozomal resesif kalıtım gösterir (183). Üç alt tipi tanımlanmıştır. Tip A ve tip B’de sfingomyelinaz enzim eksikliği varken tip C’de kolesterolün hücre içinde taşınması ve esterleşmesi bozulmuştur (184,185).

Niemann-Pick Tip A’da hastalar yenidoğan döneminde normalken yaşamın ilk haftalarında kusma, besleme güçlüğü, ishal ilk bulguları olabilir. Üç-dört aylıktan itibaren hızlı bir şekilde santral sinir sistemi tutulumu, hepatomegali, splenomegali, hipotoni, kazanılmış hareketlerin kaybı ve çevreyle ilgisizlik başlar. İlerleyen dönemde spastisite, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği tutulumuna bağlı olarak anemi, trombositopeni, pansitopeni ve makulada tipik olan ‘kiraz kırmızısı leke’ görülür (186).

Niemann-Pick Tip B kronik, nöropatik olmayan tip olarak bilinir. Süt çocukluğu ya da çocukluk döneminde görülen hepatomegali ve splenomegali önemli bulgusudur. Hastalarda ilerleyen dönemlerde büyüme gelişme geriliği, hipersplenizme bağlı pansitopeni, pulmoner etkilenmeye bağlı interstisyel akciğer hastalığı, bronkopnömoni ve hiperkolesterolemi görülebilir (187).

Niemann-Pick Tip C’de hastalarda uzamış sarılık, ataksi, distoni, kazanılmış hareketlerin kaybı, psikomotor gerilik, spastisite, distoni, konvülsiyonlar, hepatomegali ve splenomegali görülür (188).

Spesifik tedavisi olmamakla birlikte kemik iliği transplantasyonu, enzim replasman tedavisi ve substrat azaltıcı tedavi çalışmaları devam etmektedir (189,190).

2.12.1.3. Fabry Hastalığı

Fabry Hastalığı α -galaktosidaz-A enzim eksikliği sonucu meydana gelen, X'e bağılı resesif geçiş gösteren sfingolipidozdur. Erkeklerde görülme sıklığı 1/40.000-1/60.000'dir (191).

Enzim eksikliği sonucu farklı hücrelerde globotriaçilseramid (Gb3) birikir. Vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde birikim sonucu böbrek, kalp ve santral sinir sisteminde iskemi ve enfarkta neden olur. Santral sinir sistemi etkilenmesi sonucu geçici iskemik atak, inme, hemiparezi, işitme kaybı görülebilir. Böbrekte podositlerde birikime bağılı proteinüri görülürken, kalpte birikimine bağılı kardiyak hipertrofi ve iletim bozuklukları meydana gelir. Koyu kırmızı makülopapüler tarzda karakteristik cilt lezyonları olan 'anjyokeratom' görülebilir. İlerleyen yaşlarda böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği meydana gelebilir (192). Hastalara semptomatik tedavi uygulanır. Enzim replasman tedavisi uygulanan hastalarda hastalığın ilerleyişinin yavaşladığı ve yaşam kalitesinin arttığı görülmüştür (193).

2.12.1.4 GM1 Gangliosidoz

Lizozomal asit- β galaktosidaz enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Neonatal hipotoni, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, iskelet dismorfolojisi, nistagmus, ataksi ve distoni gibi değişen klinik bulgular ile kendini gösterir. Semptomlara yönelik destek tedavisi uygulanır (189).

2.12.2. Mukopolisakkaridozlar (MPS)

Glikozaminoglikanlar (GAG) bağ dokusunun yapısal bileşikleri olup lizozom içerisinde asit hidrolazlar tarafından parçalanır. Asit hidrolazların eksikliği sonucu kondrotin-4-sülfat, kondrotin-6-sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat, hyalüronan gibi glikozaminoglikanların hücre içinde birikmesiyle çeşitli organ ve dokularda fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Genel olarak insidansı 3.5-4.5/100.000 arasındadır (194).

2.12.2.1. Hurler sendromu (MPS Tip IH) ve Scheie Sendromu (MPS Tip IS)

Tip 1 mukopolisakkarisoz α -L-iduronidaz enzim aktivitesindeki eksiklik sonucu meydana gelir. Dokularda heparan sülfat ve dermatan sülfat birikimi söz konusudur. Otozomal resesif geçiş gösterir (195).

Hurler sendromlu hastalarda 6. aydan sonra yüz hatlarında kabalaşma başlar. Yaşamın ikinci, üçüncü yıllarında boy kısalığı, hepatosplenomegali, korneal bulanıklık, diş etlerinde hiperplazi, öğrenme güçlüğü kalp bulguları ve iskelet displazileri görülür. Genellikle 2 yaştan sonra kalp kapaklarında kalınlaşma, koroner arterlerde psödoateromatöz lezyonlar kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliğine ilerleyen kardiyak tutulum meydana gelir. Dizastozis multipleks olarak adlandırılan kemik tutulumunda skafosefali, vertebralarda yassılaşıma, metakarpal kemiklerde proksimal sivrileşme ve pelvis kemiklerinde gelişimsel bozukluk görülür (196).

Scheie sendromunda zihinsel gelişim ve boy genellikle normal olup eklem tutulumu, el ve ayak eklemlerinde hareket kısıtlılığı, karpal tünel sendromu, kornealarda bulanıklaşma, aort kapağı tutulumu sık görülür (196).

2.12.2.2. Hunter Sendromu (MPS Tip II)

İduronat-2-sulfataz enzim eksikliği sonucunda dermatan sülfat ve heparan sülfat birikimi sonucu meydana gelir. X'e bağlı resesif kalıtım gösterir (197). Ağır formunda klinik bulgular Hurler sendromuna benzer ancak korneada bulanıklık yoktur. Hastaların sırtında, ön kol ve kalçaların dış yüzlerinde, fildişi renginde, makülopapüler deri lezyonları görülebilir (198).

2.12.2.3. Sanflippo Sendromu (MPS III)

Heparan sülfat katabolizmasındaki bozukluk sonucu meydana gelen dört alt tipi bulunmaktadır. Otozomal resesif kalıtım gösterir (199). Hastalarda önemli klinik bulgu santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ilerleyici psikomotor geriliktir. Erken dönemde yüz hatlarında kabalaşma görülürken ileri yaşlarda Hurler sendromuna benzer eklem sertliği, hepatosplenomegali, davranış bozukluğu, kazanılmış becerilerin kaybı klinik tabloya eklenir (199).

2.12.2.4. Morquio Sendromu (MPS IV)

Keratan sülfat katabolizmasında bozukluk sonucu keratan sülfat ve kondroidin-6-sülfat depolanması ile karakterize OR kalıtım gösteren bir hastalıktır (200). İleri derecede boy kısalığı, genu valgum, kalça displazisi, vertebralarda genişleme, eklemlerde hipermobilitate ve eklemlerde genişleme gibi iskelet displazileri görülür. Odontoid displazi ile akut ya da kronik spinal kord kompresyonuna, servikal miyopatiye ve atlantoaksiyal subluksasyona sebep olabilir (201).

2.12.3. Mukolipidozlar

Lizozomal enzimler sentezlendikten sonra lizozomal membran reseptörü tarafından algılanmasını sağlayan belirteç olarak mannoz 6-fosfat eklenir. Golgide gerçekleşen mannoz 6-fosfat sentezi için lizozomal enzim olan N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz enzimi gereklidir (202). N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz enzimi eksikliği nedeni ile mannoz 6-fosfat sentezlenemez. Mannoz 6-fosfat eklenmemiş olan enzimler hücre içine giremez ve lizozomal hidrolazlar çalışamaz. Bunun sonucunda kompleks lipidler, mukopolisakkaridler, sialik asit ve sistin birikimine sebep olur (203).

Mukolipidozlar 4 alt grupta incelenir. Sialidoz'da (Mukolipidoz Tip I) sialidaz (α -nöraminidaz) enzimi eksiktir. Sialik asitten zengin olan glikopeptid ve oligosakkaritler lizozomda birikir. I-Cell hastalığı (Mukolipidoz Tip II) ve Psödo-Hurler Poliostrofi'de (Mukolipidoz Tip III) ise N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz enziminde eksiklik vardır (204). I-Cell hastalığında klinik bulgular yenidoğan döneminden itibaren başlar. Hastalarda kaba yüz görünümü, boy kısalığı, iskelet displazileri, inguinal herni, diş eti hipertrofisi, eklem hareketlerinde kısıtlılık, kraniofasial anormallikler, kardiyomyopati ve hipotoni gibi klinik bulgular görülür. Hastalara semptomatik tedavi uygulanır (203).

2.13. Peroksizomal Bozukluklar

Peroksizomal sistem bozuklukları; peroksizom biyogenezindeki bozukluklar veya peroksizomal enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Farklı PEX gen mutasyonları tanımlanmış olsa da hastaların %60'dan fazlası PEX1 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Tüm peroksizomal

bozukluklar OR geçişli kalıtım göstermekte olup sadece X'e bağlı adrenolökodistrofi X'e bağlı geçiş gösterir (205).

Zellweger spektrum bozukluğu yenidoğan döneminde ciddi hipotoni, nöbetler, gelişim geriliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık, kolestaz, iskelet anomalileri, sensorinöral sağırılık, retinopati ve katarakt gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilir.

Neonatal adrenolökodistrofi yenidoğan veya erken süt çocukluğu döneminde gelişim geriliği, kusma, ishal, hipotoni, nöbetler, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hepatomegali gibi klinik bulgular ile karşımıza çıkar. Hastalar genellikle geç süt çocukluğu döneminde kaybedilirler.

İnfantil refsum hastalığı ise klinik olarak en az ciddi varyantıdır. Erken çocukluk çağı döneminde görülür. Gelişme geriliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, bilişsel ve motor gelişim geriliği, retinopati ve sağırılık görülür.

Hastalara semptomlara yönelik destekleyici multidisipliner tedavi uygulamaktadır (205).

2.14. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları

2.14.1. Karnitin Palmitoil Transferaz 2 Eksikliği (CPT2 Eksikliği)

Karnitin palmitoil transferaz 2 enzim eksikliği sonucu uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikste oksidasyonu bozulur. Erken başlangıçlı formuna yenidoğan döneminde hipotermi, letarji, hipoglisemi, hipotoni, konvülsiyonlar, hepatomegali, kardiyomegali ve karaciğer yetmezliği gibi ağır klinik bulgular eşlik eder. Geç başlangıçlı tipte aralıklı kas güçsüzlüğü, egzersiz intoleransı ve rabdomyoliz görülür. Tedavide uzamış açlığın önlenmesi ve orta zincirli trigliseridler, uzun etkili kompleks karbonhidratlar içeren diyet uygulanır (206).

2.15. Diğer

2.15.1. Şilomikronemi

Genellikle asemptomatik olmakla beraber, hepatosplenomegali, rekürren pankreatit, erüptif ksantomlar görülebilir. Ateroskleroz riskinde artış bulunmamaktadır. Otozomal resesif geçişlidir. Artmış plazma trigliserit düzeyi (>500

mg/dl) tanısaldır. Tedavide diyet uygulanır. Akut ataklar döneminde lipid aferez yapılır (15).

2.15.2. LEİGH Sendromu

Mitokondriyal respiratuvar zincirindeki enzim defekti veya piruvat dehidrogenaz kompleksindeki yetersizlik sonucu özellikle bazal ganglia ve beyin sapında bilateral simetrik demiyelinizasyon, gliozis ve kapiller proliferasyon ile karakterize subakut nekrotizan ensefalomiyelopati tablosudur. Gelişim geriliği, yutma zorluğu, hipotoni, optik atrofi, ataksi, distoni, nistagmus gibi klinik bulgular görülür. Genellikle infantil ve erken çocukluk tipi görülmekle birlikte erişkin tipi de bulunmaktadır (207).

2.15.3. Aromatik L-Aminoasit Dekarboksilaz Enzim Eksikliği (L-AADC Eksikliği)

Aromatik L-Aminoasit dekarboksilaz enzim eksikliği infantil dönemde kendini gösterir. Yenidoğanlarda gelişim geriliği, beslenme güçlüğü, hipotoni, letarji gibi klinik bulgular görülür. Progresif seyirli olup distoni, kolay irkilme ve insomnia gibi hipokinetik rijid bozukluklarla kendini gösterir. Otozomal resesif geçişlidir. Semptoma yönelik tedavi uygulanır (208).

2.13. Sağlık Harcamaları

Sağlık harcamaları, sağlığın korunması ve geliştirilmesi adına yapılan bütün harcamaları kapsamaktadır. Kişilerin yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği için hükümetler günümüzde sağlık harcamalarına daha fazla önem vermektedir. Sağlık harcamaları ve sağlık alanında yapılan yatırımlar ülkelerin ekonomik kalkınması için olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Sağlık harcamalarına ayrılan pay ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişmekle birlikte, özellikle gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere oranla daha fazladır (209).

Sağlık hizmetlerinin finansmanı kamu tarafından vergiler, primler aracılığıyla ya da hane halkları tarafından doğrudan hizmet alımı, malzeme alımı ve dolaylı yoldan özel sağlık sigortası ödemesi gibi cepten yaptıkları harcamalar ile sağlanmaktadır. Hükümetlerin sağlık politikaları ile bu kaynaklar arasındaki ilişki

önemlidir. Türkiye’de ise devlet bütçesi, sosyal güvenlik katkıları ve cepten yapılan sağlık harcamalarını kapsayan özel harcamalar sağlık hizmetleri finansmanı için kaynak sağlamaktadır (210).

Hane halklarının cepten yaptıkları sağlık harcamalarının boyutu ise kullanılan sağlık hizmetinin önemine, kalitesine ve özellikle hane halkının sosyoekonomik durumuna bağlı olarak farklılıklar oluşturmaktadır.

2.13.1. Cepten Sağlık Harcaması

Cepten sağlık harcaması, doğrudan hastalar ve hane halkı tarafından sağlık hizmeti veren kişi ya da kuruma herhangi bir sağlık güvencesi kapsamında olmadan yapılan ödemelerdir (209).

Kronik hastalığa sahip olup, sağlık sigortası kapsamında olmayan bireyler için cepten yapılan sağlık harcamaları oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda bu kişiler, sağlık sigortası olan kişilere göre daha fazla cepten sağlık harcaması yapmaktadır.

Cepten yapılan harcamanın yükü bireylerin sağlık hizmetlerinden yararlanmasını ve sağlık statüsünü etkilemektedir. Sağlık hizmetlerinden yararlanmak için bireyler mevcut gelirlerinin önemli bir kısmını harcamak durumunda kaldıklarında, düşük gelire sahip hanelerde sağlık hizmetlerinden yararlanma konusunda eşitsizlik meydana gelir. Hastaların ihtiyacı olan sağlık hizmetlerini alamamalarına, almak istediklerinde ise öngörülemeyen harcama riski ile karşı karşıya kalmalarına neden olabilmektedir (209).

2.13.2. Katastrofik Sağlık Harcaması

Cepten sağlık harcamalarının miktarı arttıkça, hane halkları en temel sağlık ihtiyaçlarını karşılamak ve daha nitelikli sağlık hizmetlerine erişmek noktasında zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Bu miktarın artması sonucunda hane halklarının temel yaşam ihtiyaçlarını karşılamalarını sağlayan harcamaları belirli bir oranda aştığında ve temel ihtiyaçlarını karşılamak noktasında zor durumda bıraktığında katastrofik harcamaya sebep olmaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre cepten yapılan sağlık harcamalarının, hane halkı gelirinden gıda harcaması çıkarıldıktan sonra kalan bütçesinin belirli bir yüzdesini aşması durumunda katastrofik harcama meydana gelmektedir. Literatürde tartışmalar olmakla birlikte katastrofik sağlık harcamasının

hanedeki toplam gelirin %5, %10 ya da %20'sini aşması durumunda meydana geldiği belirtilmektedir. Ancak bu sınır ile ilgili olarak literatürde bir fikir birliği bulunmamakla birlikte; yapılan sağlık harcamasının ödeme kapasitesine oranı %40 ve daha fazla olan haneler, katastrofik sağlık harcaması yapan haneler olarak değerlendirilmektedir (211).

Bu etki finansal açıdan artarak yıkıcı hale dönüştüğünde hanelerin yaşam standartlarında düşüşe yol açmakta ve yoksullaştırıcı etki ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sağlık hizmetlerinden yararlanmak için yapılan cepten harcama boyutunun ve dağılımının değerlendirilmesi ve bilinmesi oldukça önemlidir (212).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine, İyi Klinik Uygulamalar Protokolüne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.03.2022 tarih ve E2-22-1428 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Çalışma Nisan 2022 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmamız tek merkezli prospektif anket çalışmasıdır.

Çalışma grubuna Nisan 2022–Temmuz 2022 tarihleri arasında Çocuk Metabolizma Polikliniği'ne başvuran nadir metabolik hastalık tanısı ile takipli 18 yaşından küçük 232 hasta dahil edilmiştir. Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde takipli ancak henüz tanısı konmamış hastalar, 18 yaşından büyük hastalar ve sorulara cevap verecek ebeveynleri 18 yaşını doldurmamış hastalar dahil edilmedi. Sorumlu araştırmacı tarafından ailelere Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde araştırma hakkında sözel olarak ön bilgilendirme yapıldı. Katılmayı kabul eden ailelere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” imzalatıldı (Ek 1). Sonrasında ebeveynlere araştırmacılar tarafından hazırlanan ailelerin sosyodemografik özellikleri, sağlık harcamaları, tanı, takip ve tedavi süreci ile ilgili 54 sorudan oluşan anket formu uygulandı (Ek 2). Veriler anket sorularının katılımcılarla yüz yüze görüşülerek yanıtlanması ile toplandı. Anket formu araştırmacı tarafından cepten sağlık harcaması ile ilgili yayınlar taranarak, bu harcamalara etki edebilecek faktörler saptandıktan sonra oluşturulmuştur.

Çalışmamızda nadir metabolik hastalık tanısı ile takipli hastaların ailelerine yapmış oldukları cepten sağlık harcamaları ile ilgili anket soruları yönlendirilerek katastrofik harcamaya maruz kalan ailelerle ilgili veriler elde edildi.

3.1. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri

verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanlar arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Katastrofik sağlık harcaması yapma için etkili risk faktörleri Univariate Lojistik Regresyon analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Nadir Metabolik hastalık tanısı ile Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takipli olup gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen 232 hasta dahil edildi. Hastaların 18 yaşını doldurmuş ve sorulara cevap verebilecek yeterli mental kapasiteye sahip olan ebeveynleri ile çalışmacı tarafından hazırlanan anket soruları yüz yüze görüşmeler ile dolduruldu. Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde takipli ancak henüz tanısı konmamış ve 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yaş ortalaması $7,25 \pm 4,82$ yıl (min:0,3 max:18) olup 125'i (%53,9) erkek çocuk, 107'si (%46,1) kız çocuk idi.

Hastaların genel özellikleri Tablo 5'te gösterilmektedir.

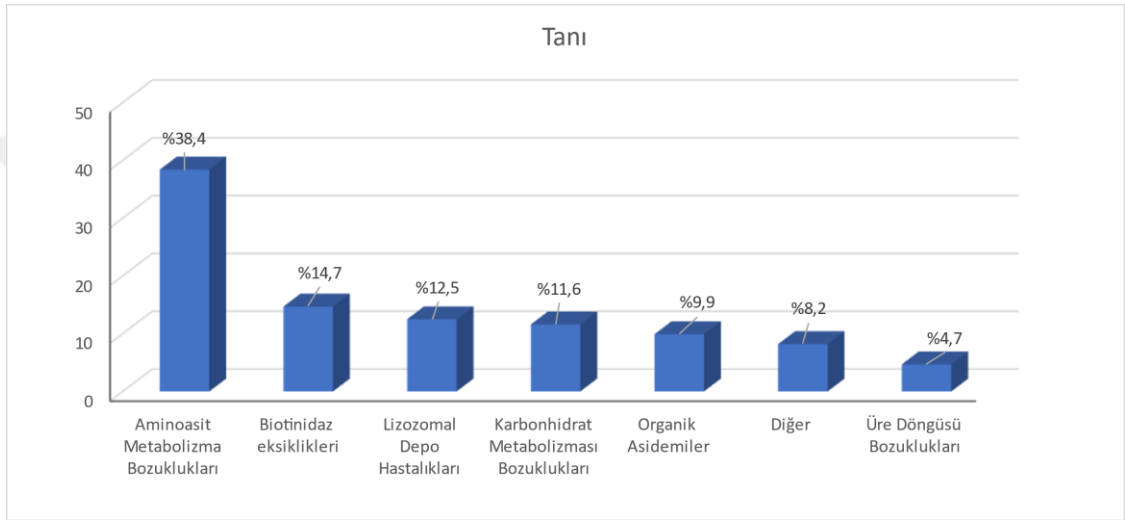
Tablo 5. Hastaların genel özellikleri

n=232	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Hasta yaşı (yıl)	7.25±4.82	
	6.92 (0.3-18)	
	n	%
Cinsiyet		
Kız	107	46,1
Erkek	125	53,9
Hastaya yakınlık		
Anne	131	56,5
Baba	101	43,5
Tanı		
Aminoasit Metabolizma Bozuklukları	89	38,4
Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları	34	14,7
Lizozomal Depo Hastalıkları	29	12,5
Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	27	11,6
Organik Asidemiler	23	9,9
Üre Döngüsü Bozuklukları	11	4,7
Diğer	19	8,2

Hastaların tanı grupları incelendiğinde Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanılı 89 hasta (%38,4), Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanılı 34 hasta (%14,7), Lizozomal Depo Hastalıkları tanılı 29 hasta (%12,5), Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları tanılı 27 hasta (%11,6), Organik Asidemi tanılı 23 hasta (%9,9), Üre Döngüsü Bozuklukları tanılı 11 hasta (%4,7) ve diğer grup olarak da 19

hastayı (%8,2) içermekte idi. Diğer grup içinde Peroksizomal Hastalıklar tanılı 5, Mitokondriyal Hastalık tanılı 3, GLUT 1 eksikliği tanılı 2, Alkaptonüri tanılı 1, Kobalamin C defekti tanılı 1, CPT 2 eksikliği tanılı 1, Prolidaz eksikliği tanılı 1, Şilomikronemi tanılı 1, Leigh hastalığı tanılı 1, L-AADC eksikliği tanılı 1, Nöronal Seroid Lipofusinozis tanılı 1 ve GM1-Gangliosidoz tanılı 1 hasta mevcut idi.

Hastaların tanı gruplarına göre dağılımları Şekil 3'te, tanılarına göre dağılımları ise Tablo 6' da gösterilmektedir.



Şekil 3. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımları

Tablo 6. Hastaların tanılara göre dağılımları

	n	%
Aminoasit Metabolizma Bozuklukları (n=89)		
Fenilketonüri	39	43,8
Hiperfenilalaninemi	30	33,7
Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	7	7,9
Homosistinüri	5	5,6
Tirozinemi tip 1	4	4,5
Nonketotik hiperglisinemi	2	2,2
Primer hiperoksalüri tip 1	1	1,1
Primer hiperoksalüri tip 3	1	1,1
Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları (n=34)		
Biotinidaz eksikliği	34	100
Lizozomal Depo Hastalıkları (n=29)		
Mukopolisakkaridoz Tip 6	8	27,6
Fabry	4	13,8
Gaucher Tip 3	4	13,8
Mukopolisakkaridoz Tip 1	3	10,3
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	3	10,3
Mukopolisakkaridoz Tip 2	2	6,9
Mukolipidoz Tip 2	2	6,9
Gaucher Tip 1	1	3,4
Mukopolisakkaridoz Tip 4	1	3,4
Mukopolisakkaridoz Tip 4A	1	3,4
Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları (n=27)		
POMPE	6	22,2
Glikojen Depo Hastalığı TİP 1A	6	22,2
Galaktozemi	3	11,1
Glikojen Depo Hastalığı TİP 1B	2	7,4
Glikojen Depo Hastalığı TİP 3	2	7,4
Glikojen Depo Hastalığı TİP 9B	2	7,4
Hereditör Fruktöz İntoleransı	2	7,4
Glikojen Depo Hastalığı TİP 0	1	3,7
Glikojen Depo Hastalığı TİP 11	1	3,7
Glikojen Depo Hastalığı TİP 6	1	3,7
Glikojen Depo Hastalığı TİP 9A	1	3,7
Organik Asidemiler (n=23)		
Metilmalonik asidemi	6	26,1
Propiyonik asidemi	6	26,1
Glutarik asidüri tip 1	4	17,3
L2-OH-Glutarik asidüri	4	17,3
İzovalerik asidemi	3	13,2
Üre Döngüsü Bozuklukları (n=11)		
Omitin Transkarbamoylaz eksikliği	4	36,4
Sitrülinem Tip 1	3	27,3
Argininemi	2	18,2
Arjinosüksinik asidüri	2	18,2
Diğer (n=19)		
Peroksizomal Hastalık	5	26,2
Mitokondriyal Hastalık	3	15,6
Glut 1 Eksikliği	2	10,5
Alkaptonüri	1	5,3
Kobalamin C Defekti	1	5,3
L-AADC Eksikliği	1	5,3
LEİGH Hastalığı (mitokondriyal kompleks1 eksikliği)	1	5,3
Nöronal Seroid Lipofusinozis	1	5,3
Prolidaz Eksikliği	1	5,3
Şilomikronemi	1	5,3
CPT 2 Eksikliği	1	5,3
GM1- Gangliosidoz	1	5,3

Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması 34,05±6,42 yıl (min:21, max:56), babaların yaş ortalaması 37,58±7,01 yıl (min:22, max:62) idi. Annelerin 73'ünün (%31,5) eğitim düzeyi İlkokul, babalarının 88'inin (%37,9) eğitim düzeyi Lise idi. Okur yazar olmayan anne sayısı 9 (%3,9) iken, okur yazar olmayan baba sayısı ise 2 (%0,9) idi. Yüksek lisans mezunu baba sayısı 2 kişi iken, yüksek lisans mezunu anne sayısı yalnızca 1 kişiydi. Annelerin çalışma durumuna bakıldığında 161'inin (%69,4) ev hanımı olduğu, 49'unun (%21,1) ise şu anda işsiz olduğu görüldü. Annelerin sadece 22'si (%5,9) aktif olarak çalışmakta idi. Babaların çalışma durumuna bakıldığında ise 176'sının (%75,9) vasıfsız işçi olduğu, 30'unun (%12,9) vasıflı işçi olduğu, 20'sinin (%8,6) memur olduğu ve sadece 2'sinin (%0,9) işsiz olduğu görüldü. Emekli olduğunu belirten 4 baba (%1,7) mevcut idi.

Ebeveynlerin demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Ebeveynlerin demografik özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Anne yaşı (yıl)	34,05±6,42 34 (21-56)	
Baba yaşı (yıl)	37,58±7,01 37 (22-62)	
	n	%
Anne eğitimi		
Okur yazar değil	9	3,9
İlkokul	73	31,5
Ortaokul	61	26,3
Lise	60	25,9
Üniversite	28	12,1
Yüksek lisans	1	0,4
Baba eğitimi		
Okur yazar değil	2	0,9
İlkokul	50	21,6
Ortaokul	58	25
Lise	88	37,9
Üniversite	32	13,8
Yüksek lisans	2	0,9
Anne Mesleği		
Memur	7	3,0
Vasıflı işçi	6	2,6
Vasıfsız işçi	9	3,9
İşsiz	49	21,1
Diğer	161	69,4
Baba Mesleği		
Memur	20	8,6
Vasıflı işçi	30	12,9
Vasıfsız işçi	176	75,9
İşsiz	2	0,9
Diğer	4	1,7

Hastaların 196'sının (%84,5) aile tipi çekirdek aile idi. 72 kişi (%31) Ankara'nın merkezinde yaşıyorken, 76 kişi (%32,8) Ankara'nın ilçesinde yaşamakta idi. Hastaların 84'ü (%36,2) ise Ankara dışı farklı illerde yaşamakta olup takipli olduğu merkeze başvurmak için şehir değişikliği yapmaktaydı. Ankara ili dışından başvuran hastaların 12'si (%14,3) Konya'da, 11'i (%13,1) Erzurum'da, 5'i (%6) Çankırı'da, 5'i (%6) Kastamonu'da, 5'i (%6) Muş'ta, 5'i (%6) Van'da, 4'ü (%4,8) Çorum'da, 4'ü (%4,8) Şırnak'ta ve geri kalanı farklı illerde yaşamakta idi.

Ankara dışından gelen hastaların yaşadıkları şehirlerin dağılımı Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Ankara dışından gelen hastaların yaşadıkları şehirlerin dağılımı

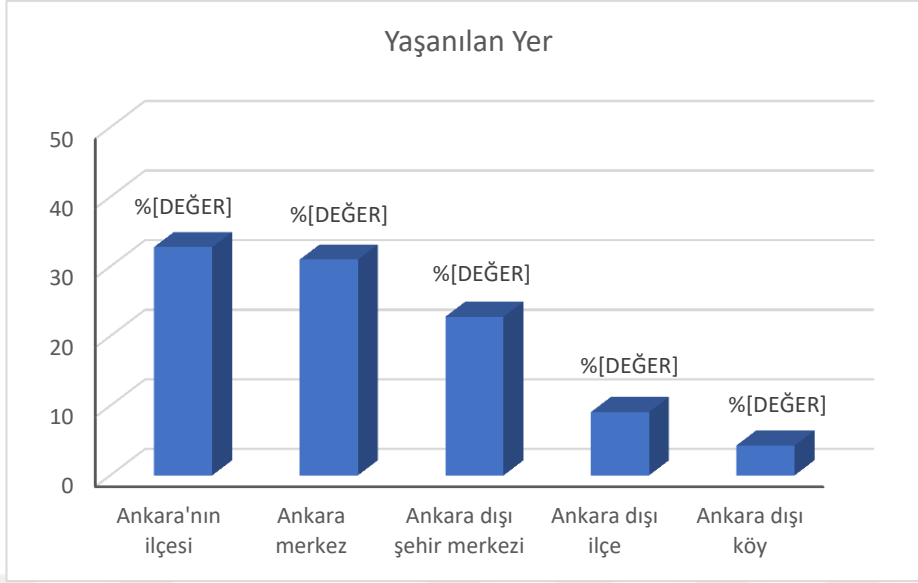
Gelinen yerler	n	%
Konya	12	14,3
Erzurum	11	13,1
Çankırı	5	6,0
Kastamonu	5	6,0
Muş	5	6,0
Van	5	6,0
Çorum	4	4,8
Şırnak	4	4,8
Zonguldak	3	3,6
Afyonkarahisar	2	2,4
Aksaray	2	2,4
Amasya	2	2,4
Düzce	2	2,4
Karabük	2	2,4
Mardin	2	2,4
Trabzon	2	2,4
Adıyaman	1	1,2
Ağrı	1	1,2
Artvin	1	1,2
Bartın	1	1,2
Bilecik	1	1,2
Diyarbakır	1	1,2
Eskişehir	1	1,2
İğdir	1	1,2
Karaman	1	1,2
Kırıkkale	1	1,2
Kırşehir	1	1,2
Kocaeli	1	1,2
Kütahya	1	1,2
Mersin	1	1,2
Şanlıurfa	1	1,2
Tokat	1	1,2

Sorulara cevap veren ebeveynlerin 112'sinin (%48,3) aylık geliri ülkemizde 2022 ocak ayı itibari ile asgari ücret olarak kabul edilen 4250 TL ve altında, 71'inin (%30,6) 4250-6400 TL arasında, 33'nün (%14,2) 6400-10000 TL arasında idi. Yalnızca 16 (%6,9) ebeveynin aylık geliri 10000 TL ve üzerinde idi. Hanelerin aylık toplam gelir ortalaması ise 6539,61±2694,82 TL (min:3500, max:20000) idi. Ailelerin 180'i (%77,6) Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), 26'sı (%11,2) Yeşil Kart ve 12'si (%5,2) Bağkur ile sağlık sigortası sahibi idi. 14 ailenin (%6) ise herhangi bir sağlık sigortası yoktu. Ebeveynlerin 101 tanesi (%43,5) parasal açıdan geçim durumunu "ORTA", 78 tanesi ise (%33,6) "PEK İYİ DEĞİL" olarak belirtti.

Tablo 9'da çalışmaya katılan hastaların aile özellikleri, Şekil 4'te hastaların yaşadıkları yerlerin dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 9. Hastaların Aile Özellikleri

	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Hane toplam gelir TL	6539,61±2694,82 6000 (3500-20000)	
	n	%
Aile tipi		
Çekirdek aile	196	84,5
Geniş aile	36	15,5
Yaşanılan yer		
Ankara merkez	72	31
Ankara'nın ilçesi	76	32,8
Ankara dışı şehir merkezi	53	22,8
Ankara dışı ilçe	21	9,1
Ankara dışı köy	10	4,3
Aylık gelir		
≤4250 TL	112	48,3
4250-6400 TL	71	30,6
6400-10000 TL	33	14,2
≥10000 TL	16	6,9
Sosyal güvence		
SGK	180	77,6
Bağkur	12	5,2
Yeşil kart	26	11,2
YOK	14	6,0
Ekonomik düzey		
İyi	25	10,8
Orta	101	43,5
Pek iyi değil	78	33,6
Kötü	28	12,1



Şekil 4. Hastaların yaşadıkları yerlerin dağılımları

Çalışmaya dahil edilen ailelerin çocuk sayılarının ortancası 2 çocuk (min:1, maks:6) idi. Ebeveynlerin 139'unun (%59,9) akraba evliliği yaptığı, akraba evliliği yapan ebeveynlerin 96'sının (%69,1) birinci derece, 24'ünün (%17,3) ikinci derece, 19'unun (%13,7) 2. dereceden daha uzak akraba oldukları saptandı. Ebeveynlerin 45'inin (%19,4) benzer metabolik hastalık tanısına sahip başka çocuklarının olduğu ve 19'unun (%8,2) daha önce benzer metabolik hastalık tanısı ile ölen çocuklarının olduğu saptandı. Akraba evliliği yapan ebeveynlere bakıldığında ise 28'inin (%20,1) benzer metabolik hastalık tanılı başka çocuklarının olduğu ve 17'sinin (%12,2) daha önce benzer metabolik hastalık tanılı ölen çocuklarının olduğu saptandı. Benzer metabolik hastalık tanılı ölen çocukları olan ebeveynlerin tümünde kaybedilen çocuk sayısı 1 idi. Benzer şekilde hasta çocuğa sahip ebeveynlerden 18 tanesinin (%40) 1. derece akraba evliliği, 17 tanesinin (%37,7) akraba dışı evlilik, 9 tanesinin (%20) 2. derece akraba evliliği, 1 tanesinin 2. dereceden daha uzak akraba evliliği yaptığı saptandı. Metabolik hastalık nedeni ile çocuk kaybeden ailelerin 9 tanesinin (%47,3) 1. derece akraba evliliği, 2 tanesinin (%10,4) akraba dışı evlilik, 2 tanesinin (%10,4) 2. derece akraba evliliği ve 6 tanesinin (37,5) 2.dereceden daha uzak akraba evliliği yaptığı tespit edildi.

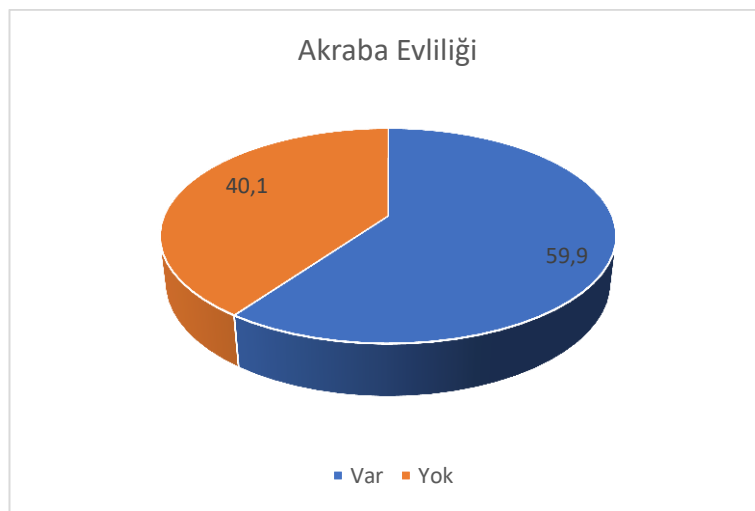
Hastaların 103'ünün (%44,4) tanısının topuk kanı ile saptandığı görüldü. Bu hastaların hepsinin ülkemizde yenidoğan tarama programı kapsamında taranan fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği tanılı hastalar olduğu saptandı. Geriye kalan 129

hasta (%55,6) ise topuk kanı ile tanı almamıştı ve bu hastalıklar yenidoğan tarama programı kapsamında olmayan diğer metabolik hastalıkları içermekteydi.

Tablo 10'da ebeveynlerin evlilik ve sahip oldukları çocuk özellikleri, Şekil 5'te ebeveynlerin akraba evliliği durumu gösterilmektedir.

Tablo 10. Ebeveynlerin evlilik ve sahip oldukları çocuk özellikleri

	Ortanca (Min-Max)	
	n	%
Toplam çocuk sayısı	2 (1-6)	
Akraba evliliği (n=232)		
Evet	139	59,9
Hayır	93	40,1
Yakınlık derecesi (n=139)		
1.derece akraba	96	69,1
2.derece akraba	24	17,3
Diğer	19	13,7
Benzer hasta çocuk (n=139)		
Evet	28	20,1
Hayır	111	79,9
Benzer hastalık nedeniyle ölen çocuk (n=139)		
Evet	17	12,2
Hayır	122	87,8
Tanının topuk kanı ile konulması (n=232)		
Evet	103	44,4
Hayır	129	55,6



Şekil 5. Ebeveynlerin akraba evliliği durumu

Hastaların tanı yaşı ortalaması $17,84 \pm 33,76$ ay (min:0 ay (yenidoğan) max: 180 ay) idi. Tanı sürecinde başvuru alan farklı merkez sayısı ortancası 3 (min:1, max:7 merkez) idi. Tanı alana kadar en fazla 7 farklı merkeze başvurusu olan 3 hasta vardı. Bu hastalardan ilki 3,5 yaşında homosistinüri tanısı almış, ikincisi 4 yaşında herediter fruktoz intoleransı tanısı almış ve üçüncüsü de 4 yaşında MPS Tip 6 tanısı almıştı. Hastaların 109'una (%46,9) Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, 58'ine (%25) ise Ankara Şehir Hastanesi'nde tanı konuldu. Geri kalan 65 hasta ise farklı merkezlerde tanı almış ve takibine hastanemiz Çocuk Metabolizma Kliniği'nde devam etmekte idi. Hastaların hastanemizdeki takip süresi ortalama $25,21 \pm 9,69$ ay (min:4 ay (yenidoğan) max: 33 ay) idi. Ebeveynlerin 101'inin (%43,5) tanı konulduktan sonra genetik danışmanlık aldığı saptandı. Hastaların bakımında en çok sorumluluğu (%73,7) annelerin aldığı görüldü.

Ebeveynlere yöneltilen tanı sonrasında aile yaşantınızda değişiklik oldu mu sorusuna 28 kişinin (%12,1) evet yanıtı verdiği, değişiklik olanların ise 22'sinde (%78,6) aile içi geçimsizlik olduğu saptandı. Bu soruya 4 ebeveyn (%14,3) "boşanma", 1 ebeveyn (%3,6) "boşanma süreci" ve 1 ebeveyn (%3,6) de "evlerin ayrılması" şeklinde cevap verdi. Tanı konulduktan sonra çalışma hayatı etkilendi mi sorusuna ebeveynlerin 95'inin (%40,9) evet yanıtı verdiği ve bunların 76'sının (%80) işe devamsızlık sorunu olduğu saptandı. Çalışma hayatı etkilenen 15 (%15,8) ebeveynin işten ayrılmak zorunda kaldığı, 4 (%4,2) ebeveynin ise işten çıkarıldığı saptandı.

Tablo 11'de hastaların tanı süreci ve ebeveynlerin tanı sonrası yaşadıkları zorluklar gösterilmektedir.

Tablo 11. Hastaların tanı süreci ve ebeveynlerin tanı sonrası yaşadıkları zorluklar

	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Tanı yaşı (ay)	17,84±33,76	
	0 (0-180)	
Tanı sürecinde gidilen merkez sayısı	3 (1-7)	
Takip ay	25,21±9,69	
	31 (4-33)	
	n	%
Tanı yeri (n=232)		
Ankara Şehir Hastanesi	58	25
Diğer	174	75
Genetik danışmanlık (n=232)		
Evet	101	43,5
Hayır	131	56,5
Çocuğun bakımında en fazla sorumluluk (n=232)		
Anne	171	73,7
Baba	1	0,4
Anne ve baba	57	24,6
Aile büyükleri	3	1,3
Tanı sonrası aile yaşantısında değişiklik (n=232)		
Evet	28	12,1
Hayır	204	87,9
Aile yaşantısında değişiklik (n=28)		
Boşanma	4	14,3
Boşanma süreci	1	3,6
Evlerin ayrılması	1	3,6
Geçimsizlik	22	78,6
Çalışma hayatında etkilenme (n=232)		
Evet	95	40,9
Hayır	137	59,1
Çalışma hayatında değişiklikler (n=95)		
İşe devamsızlık	76	80
İşten ayrılmak zorunda kalma	15	15,8
İşten çıkarılma	4	4,2

Ebeveynlere hastalar için herhangi bir kuruluştan maddi yardım alıp almadıkları ile ilgili soru yönlendirildi. Ailelerin 70'i (%30,2) bakım ücreti almakta olup bakım ücreti alanların aldıkları maaş ortalaması aylık 2114,42±612,87 Türk Lirası (TL) (min:860, max:3210) idi. Ailelerin 3'ü (%1,3) ek sosyal yardım almakta olup ek sosyal yardım alanların tümü aylık 860 TL almakta idi. Ailelerin 9'u (%3,9) ek Devlet yardımı almakta olup ek Devlet yardımı alanların aldıkları maaş ortalaması aylık 285,00±343,58 TL (min:140, max:1200) idi.

Tablo 12’de hastaların aldıkları maddi yardımların özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 12. Hastaların aldıkları maddi yardımların özellikleri

	n	%
Bakım ücreti		
Evet	70	30,2
Hayır	162	69,8
Ek sosyal yardım		
Evet	3	1,3
Hayır	229	97,8
Ek Devlet yardımı		
Evet	9	3,9
Hayır	223	96,1
	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Bakım ücreti TL (n=70)	2114,42±612,87	2350 (860-3210)
Ek sosyal yardım tutarı TL (n=3)	86 (860-860)	
Ek Devlet yardımı tutarı TL (n=9)	285,00±343,58	180 (140-1200)

Hastaların ebeveynlerine tedavi alıp almadıkları ile ilgili sorular soruldu. 214 hasta tedavi almakta ve 18 hasta tedavisiz takip edilmekte idi. Tedavi şekli olarak hastaların 184’ü (%79,3) ayaktan tedavi ile izlenirken, 30’u (%12,9) günübirlik hastaneye yatırılarak tedavi almakta idi. 18 hasta (%7,8) tedavisiz izlemde idi. Tedavi alan hastaların aldıkları tedavi türlerine bakıldığında ise; hastalığa özel diyet tedavisi alan 115 kişi (%53,7), hastalığa özel mama tedavisi alan 90 kişi (%42,1), ilaç tedavisi alan 132 kişi (%61,7), vitamin tedavisi alan 22 kişi (%10,3), enzim tedavisi alan 30 kişi (%14) olarak saptandı. KİT tedavisi yapılan MPS Tip 1 tanılı yalnızca 1 hasta mevcut idi. Tedavi alan 214 hastanın 126’sı (%58,9) aldığı tedavi için para ödediğini belirtirken, 88’i uygulanan tedavi için para ödemediğini belirtti. Tedavi için para ödeyen 126 hastanın tedaviye en son harcadıkları tutar ortalaması 917,37±729,23 TL (min:30, max:3000) idi.

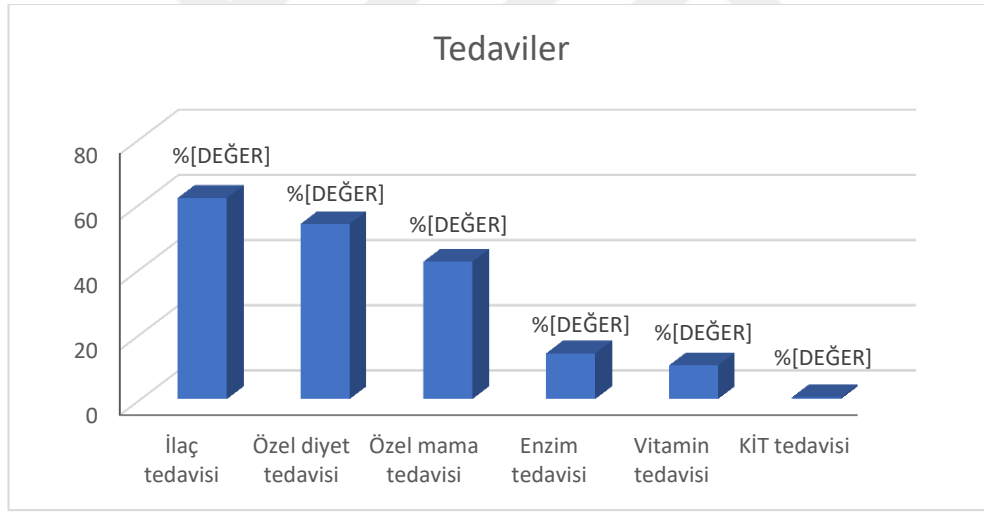
Ailelere ayrıca hastalar için para ödeyerek aldıkları özel medikal ekipman olup olmadığı da soruldu. Ebeveynlerden 18’i özel medikal ekipman için para ödediğini belirtti. Bu hastaların 9’u özel ortopedik ekipman, 6’sı nazogastrik sonda, 4’ü tekerlekli sandalye, 2’si gastrostomi tüpü ve 1’i trakeostomi tüpü için para

ödediğini belirtti. Maddi yükü en fazla ekipman olan tekerlekli sandalyeye ailelerin ödemiş oldukları ücret ise en az 5000 TL, en fazla 50000 TL olarak belirtildi.

Hastaların 41'i (%21,1) fizik tedavi almakta olup fizik tedavi maliyeti yoktu. Hastaların 71'i (%30,6) özel eğitim almakta olup özel eğitim alanların eğitim süresi ortalaması $4,42 \pm 3,28$ yıl (medyan: 4, min:0,2, max:13) idi. Özel eğitim maliyeti olan üç hasta olup aylık en az 400 TL, en fazla 1200 TL ödeme yaptığını belirtti. Özel eğitim alan 68 hastanın ise herhangi bir ücret ödemediği saptandı.

Hastaların 114'üne (%49,1) üç ayda bir, 41'ine (%17,7) ayda bir, 35'inde (%15,1) iki ayda bir kontrol önerildiği saptandı. İki hasta yılda bir defa kontrole çağrıldığını belirtti. Seksen dört hasta (%36,2) Ankara dışı illerde ikamet etmekte ve kontrol, takip, tedavi için il değişikliği yapması gerekmekte idi.

Hastaların aldıkları tedavi özellikleri Tablo 13'te, tedavi dağılımı Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

Tablo 13. Hastaların tedavi özellikleri

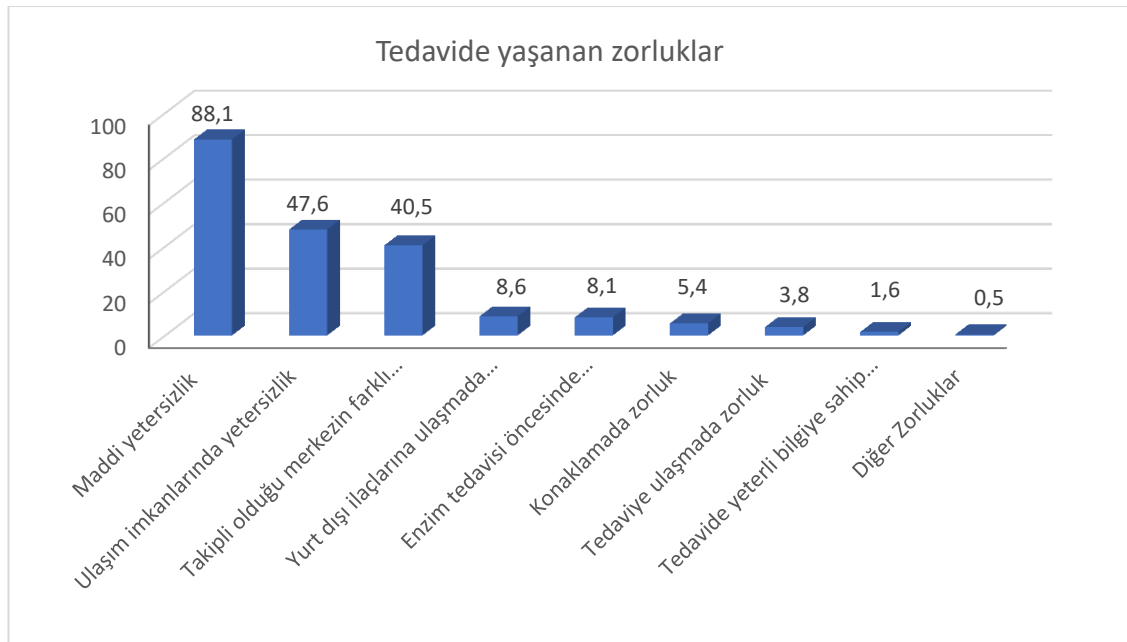
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
	n	%
Tıbbi tedavi için en son yapılan harcama TL (n=126)		917,37±729,23 750 (30-3000)
Tedavi alma (n=232)		
Evet	214	92,2
Hayır	18	7,8
Tedavi şekli (n=232)		
Tedavisiz izlem	18	7,8
Ayaktan tedavi	184	79,3
Günübirlik hastane yatışı	30	12,9
Hastalığa özel diyet tedavisi (n=214)		
Evet	115	53,7
Hayır	99	46,3
Hastalığa özel mama tedavisi (n=214)		
Evet	90	42,1
Hayır	124	57,9
İlaç tedavisi (n=214)		
Evet	132	61,7
Hayır	82	38,3
Vitamin tedavisi (n=214)		
Evet	22	10,3
Hayır	192	89,7
Enzim tedavisi (n=214)		
Evet	30	14
Hayır	184	86
KİT tedavisi (n=214)		
Evet	1	0,5
Hayır	213	99,5
Tedaviye para ödeme (n=214)		
Evet	126	58,9
Hayır	88	41,9
Özel eğitim (n=232)		
Evet	71	30,6
Hayır	161	69,4
Fizik tedavi (n=232)		
Evet	49	21,1
Hayır	183	78,9
Kontrol, takip ve tedavi için önerilen başvuru sıklığı		
Haftada 1	8	3,4
İki haftada 1	13	5,6
Ayda 1	41	17,7
İki ayda 1	35	15,1
Üç ayda 1	114	49,1
Altı ayda 1	19	8,2
Yılda 1	2	0,9
Takip ve tedavi için il değiştirme (n=232)		
Evet	84	36,2
Hayır	148	63,8

Ebeveynlere hasta çocuklarının bakım ve tedavisi sırasında yaşadıkları zorluklarla ilgili sorular yöneltildi. Ebeveynlerin 185'i (%79,7) çocuğunun

bakımında zorluk yaşadığını belirtti. Çocuğun bakımında zorluk yaşayanlarda zorlukların neler olduğu incelendiğinde; ebeveynlerin 163'ü (%88,1) maddi açıdan yetersizlik yaşadığını, 66'sı (%35,7) hastalık için uygulanan diyetle uymada zorluk yaşadığını, 65'i (%35,1) işe devam etmede güçlük yaşadığını ve 57'si (%30,8) evde bakım sırasında güçlük çektiğini belirtti. Ebeveynlerin 20'si (%10,8) çocuğunun hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığını ifade etti.

Ebeveynlerin 185'i (%79,7) çocuğunun takip ve tedavisi konusunda zorluk yaşadığını belirtti. Çocuğunun takip ve tedavisinde zorluk yaşayanlarda zorlukların neler olduğu incelendiğinde; ebeveynlerin 163'ü (%88,1) gerekli olan tedaviyi almak için maddi açıdan yetersizlik yaşadığını, 88'i (%47,6) takipli olduğu merkeze ulaşım konusunda sıkıntı yaşadığını, 75'i (%40,5) takipli olduğu merkezin farklı ilde olması nedeniyle zorluk yaşadığını, 16'sı (%8,6) yurt dışından temin edilen ilaçlara ulaşmada zorluk yaşadığını, 15'i (%8,1) her enzim tedavisi öncesinde hastaneye başvurduğu için zorluk yaşadığını, 10'u (%5,4) farklı ilden geldiği için konaklamada zorluk yaşadığını ve 7'si (%3,8) tedaviye ulaşmada zorluk yaşadığını belirtti. Ebeveynlerin 3'ü (%1,6) ise uygulanan tedavi hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığını belirtti.

Ebeveynlerin çocuklarının tedavisi sırasında yaşadıkları zorlukların dağılımı Şekil 7'de gösterilmektedir.



Şekil 7. Tedavide yaşanan zorlukların dağılımı

Ebeveynlerin 50'si (%21,6) çocuğunun kontrollerini zamanında yaptıramadıklarını belirtti. Zamanında kontrol yaptıramayan ebeveynlerde maddi yetersizlik nedeniyle kontrol yaptıramama oranı %94 (47 kişi), ulaşım konusunda zorluk nedeni ile kontrol yaptıramama oranı %64 (32 kişi), konaklama konusunda zorluk nedeniyle kontrol yaptıramama oranı %26 (13 kişi) idi.

Hastaların bakım, takip ve tedavisi sırasında yaşanan zorlukların özellikleri Tablo 14'te gösterilmektedir.



Tablo 14. Hastaların bakım, takip ve tedavide zorluk özellikleri

	n	%
Çocuğun bakımında zorluk		
Evet	185	79,7
Hayır	47	20,3
Bakımda maddi yetersizlik (n=185)		
Evet	163	88,1
Hayır	22	11,9
Evde bakım sürecinde yaşanan güçlük (n=185)		
Evet	57	30,8
Hayır	128	69,2
Diyete uymada güçlük (n=185)		
Evet	66	35,7
Hayır	119	64,3
İşe devam etmede güçlük (n=185)		
Evet	65	35,1
Hayır	120	64,9
Bakımda yeterli bilgiye sahip olmada güçlük (n=185)		
Evet	20	10,8
Hayır	165	89,2
Tedavide zorluk		
Evet	185	79,7
Hayır	47	20,3
Tedavide maddi yetersizlik (n=185)		
Evet	163	88,1
Hayır	22	11,9
Tedavide ulaşım imkanlarında yetersizlik (n=185)		
Evet	88	47,6
Hayır	97	52,4
Takipli olduğu merkezin farklı ilde olması		
Evet	75	40,5
Hayır	110	59,5
Konaklamada zorluk		
Evet	10	5,4
Hayır	175	94,6
Tedaviye ulaşmada zorluk		
Evet	7	3,8
Hayır	178	96,2
Yurt dışı ilaçlarına ulaşmada zorluk		
Evet	16	8,6
Hayır	169	91,4
Tedavide yeterli bilgiye sahip olmada güçlük (n=185)		
Evet	3	1,6
Hayır	182	98,4
Enzim tedavisi öncesinde hastaneye başvurmak zorunluluğu		
Evet	15	8,1
Hayır	170	91,9
Diğer zorluklar		
Evet	1	0,5
Hayır	184	99,5
Kontrolleri zamanında yaptırma		
Evet	182	78,4
Hayır	50	21,6
Maddi yetersizlik nedeniyle kontrol yaptırılmama (n=50)		
Evet	47	94
Hayır	3	6,0
Ulaşım imkanları nedeniyle kontrol yaptırılmama (n=50)		
Evet	32	64
Hayır	18	36
Konaklama imkanları nedeniyle kontrol yaptırılmama (n=50)		
Evet	13	26
Hayır	37	74

Hastaların son 6 ay içinde acil servise başvuru sayısı 0-10 arasında, son 6 ay içinde hastanede yatırılarak izlenme sayısı 0-4 arasında idi.

Hastaların son kontrolleri için yapmış oldukları yol, konaklama ve hastanede yapılan harcamalar, aldıkları tedaviye ve özel medikal aletlere ödedikleri ücret ve alıyorsa özel eğitim, fizik tedavi için ödedikleri aylık ücret anket sorularında sorularak not edildi.

Son bir ayda cepten yapılan toplam harcama ortalaması 1039,22±1030,08 TL (min:20, max:5000) idi. Tablo 15'te hastaların başvuru sayıları ve cepten yapılan harcama özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 15. Hastaların başvuru sayıları ve cepten yapılan harcama özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)
Son 6 ay içinde acil servise başvuru sayısı	0,94±1,82 0 (0-10)
Son 6 ay içinde hastanede yatırılarak izlenme sayısı	0,25±0,69 0 (0-4)
Son bir ayda cepten yapılan toplam harcama TL	1039,22±1030,08 745 (20-5000)

Katastrofik sağlık harcaması için ülkeler arasında farklılıklar bulunmakta, literatürde hane gelirinin %10, %20, %30 ve %40'ını geçen harcamalar gibi farklı olarak ele alınmaktadır. Çalışmamızda katastrofik harcamayı hane gelirinin %10'unu geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde 128 hanenin (%55,2) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 104 hanenin (%44,8) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Katastrofik harcamayı hane gelirinin %20'sini geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde 64 hanenin (%27,6) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 168 hanenin (%72,4) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Katastrofik harcamayı hane gelirinin %30'unu geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde 45 hanenin (%19,4) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 187 hanenin (%80,6) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Katastrofik harcamayı hane gelirinin %40'ını geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde 23 hanenin (%9,9) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 209 hanenin (%90,1) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı.

Tablo 16’da katastrofik sağlık harcamasının hane gelirinin %10, %20, %30 ve %40 olması durumuna göre dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 16. Katastrofik sağlık harcaması oranının %10, %20, %30 ve %40 a göre dağılımları

Katastrofik harcama	n	%
Hane gelirinin %10’u		
Yok	104	44,8
Var	128	55,2
Hane gelirinin %20’si		
Yok	168	72,4
Var	64	27,6
Hane gelirinin %30’u		
Yok	187	80,6
Var	45	19,4
Hane gelirinin %40’ı		
Yok	209	90,1
Var	23	9,9

Katastrofik sağlık harcaması oranını hane gelirinin %40’ını geçen harcama olarak ele aldığımızda; çalışmaya alınan hastaların ebeveynlerinin %9,9’unun (23 kişi) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı.

Ebeveynlerin finansal açıdan katastrofi olma durumlarının dağılımı tablo 17’de gösterilmektedir.

Tablo 17. Ebeveynlerin finansal katastrofi olma durumlarının dağılımı

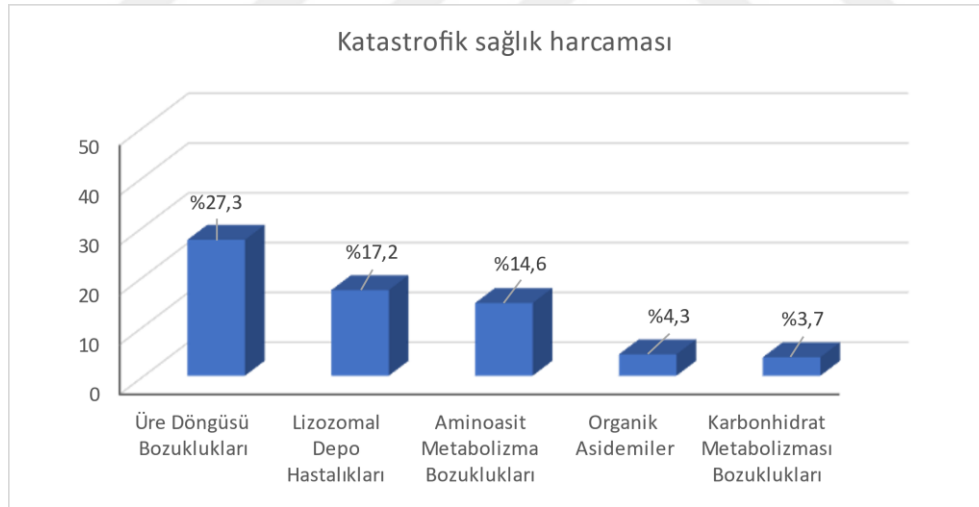
Katastrofik sağlık harcaması	n	%
Evet	23	9,9
Hayır	209	90,1

Katastrofik sağlık harcaması yapılma durumu hastaların tanılarına, aile tipine, ailelerin yaşadıkları yere, hanenin aylık gelirin e, sahip oldukları sosyal güvencelerine, benzer metabolik hastalık tanısı olan başka ocuk sahibi olmalarına, tanı sonrasında aile yaşantısının etkilenme durumuna, hanenin gelirin e ek maddi yardım almasına, hastaların almakta oldukları tedavi şekline, takip ve tedavi için farklı ilden başvuruyor olmasına, hastanın kontrollerini zamanında yaptırabilme

durumuna, hasta çocuğun bakımında ve tedavisinde zorluk yaşamalarına göre karşılaştırıldı.

Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanısı olan hastaların 76'sının (%85,4) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, 13'ünün (%14,6) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, Lizozomal Depo Hastalıkları tanısı olan hastaların 24'ünün (%82,8) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, 5'inin (%17,2) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları tanısı olan hastaların 26'sının (%96,3) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, 1'inin (%3,7) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, Organik Asidemiler tanısı olan hastaların 22'sinin (%95,7) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, 1'inin (%4,3) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, Üre Döngüsü Bozuklukları tanısı olan hastaların 8'inin (%72,7) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, 3'ünün (%27,3) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı. Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları ve Diğer tanı grubunda olan hastalardan katastrofik sağlık harcaması yapanın olmadığı tespit edildi.

Tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımı Şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8. Tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımı

Her grupta yer alan tanıli hastaların ayrı ayrı katastrofik sağlık harcaması yapma oranları değerlendirildi.

Aminoasit Metabolizma Bozuklukları grubunda FKÜ tanısı olan hastaların 11'inin (%28,2) katastrofik harcama yaptığı, 28'inin (%71,8) katastrofik harcama yapmadığı saptandı. MSUD tanısı olan hastaların 2'sinin (%28,6) katastrofik harcama yaptığı, 5'inin (%71,4) katastrofik harcama yapmadığı saptandı.

Hiperfenilalaninemi, Homosistinüri, Tirozinemi Tip 1, Nonketotik Hiperglisinemi, Primer Hiperoksalüri Tip 1 ve Primer Hiperoksalüri Tip 3 tanılı hastaların katastrofik sağlık harcaması yapmadığı görüldü.

Aminoasit Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları Tablo 18’de gösterilmektedir.

Tablo 18. Aminoasit Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Aminoasit Metabolizma Bozuklukları	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Fenilketonüri	28	71,8	11	28,2
Hiperfenilalaninemi	30	100	0	0
Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	5	71,4	2	28,6
Homosistinüri	5	100	0	0
Tirozinemi Tip 1	4	100	0	0
Nonketotik Hiperglisinemi	2	100	0	0
Primer Hiperoksalüri Tip 1	1	100	0	0
Primer Hiperoksalüri Tip 3	1	100	0	0

Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları hasta grubunda yer alan Biotinidaz eksikliği tanısı olan hastalardan katastrofik sağlık harcaması yapan saptanmadı.

Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları Tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19. Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Biotinidaz Eksikliği	34	100	0	0

Lizozomal Depo Hastalıkları grubunda MPS Tip 6 tanısı olan hastalardan 1’inin (%12,5) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 7’sinin (%87,5) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, Gaucher Tip 3 tanısı olan hastalardan 2’sinin (%50) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 2’sinin (%50) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, MPS Tip 2 tanılı hastalardan 1’inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 1’inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı ve Mukolipidoz Tip 2

tanılı hastalardan 1'inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 1'inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. MPS Tip 1, MPS Tip 3B, MPS Tip 4, MPS Tip 4A, Fabry ve Gaucher Tip 1 tanılı hastaların katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı.

Lizozomal Depo Hastalıkları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları Tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 20. Lizozomal Depo Hastalıkları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Lizozomal Depo Hastalıkları	Katastrofik harcaması YOK		Katastrofik harcaması VAR	
	n	%	n	%
Mukopolisakkaridoz Tip 6	7	87,5	1	12,5
Fabry	4	100	0	0
Gaucher tip 3	2	50	2	50
Mukopolisakkaridoz Tip 1	3	100	0	0
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	3	100	0	0
Mukopolisakkaridoz Tip 2	1	50	1	50
Mukolipidoz tip 2	1	50	1	50
Gaucher tip 1	1	100	0	0
Mukopolisakkaridoz Tip 4	1	100	0	0
Mukopolisakkaridoz Tip 4A	1	100	0	0

Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları grubunda 6 Pompe tanılı hastanın yalnızca 1'inin (%16,7) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 5'inin (%83,3) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Diğer Glikojen Depo Hastalıkları tanısı olan hastalarda katastrofik sağlık harcaması yapan saptanmadı. Galaktozemi ve Herediter Fruktöz İntoleransı tanısı olan 5 hastanın da katastrofik sağlık harcaması yapmadığı görüldü.

Tablo 21'de Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik harcaması dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 21. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik harcama dağılımları

Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Pompe	5	83,3	1	16,7
Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A	6	100	0	0
Galaktozemi	3	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 1B	2	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 3	2	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 9B	2	100	0	0
Hereditör Fruktöz İntoleransı	2	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 0	1	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 11	1	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 6	1	100	0	0
Glikojen Depo Hastalığı Tip 9A	1	100	0	0

Organik Asidemiler grubunda İzovalerik Asidemi tanısı olan hastalardan 1'inin (%33,3) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 2'sinin (%66,7) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Metilmalonik Asidemi tanılı 6 hastanın, Propiyonik Asidemi tanılı 6 hastanın, Glutarik Asidüri Tip 1 tanılı 4 hastanın ve L2-OH-Glutarik Asidüri tanılı 4 hastanın katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı.

Tablo 22'de Organik Asidemiler grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 22. Organik Asidemiler grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Organik Asidemiler	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Metilmalonik Asidemi	6	100	0	0
Propiyonik Asidemi	6	100	0	0
Glutarik Asidüri Tip 1	4	100	0	0
L2-OH-Glutarik Asidüri	4	100	0	0
İzovalerik Asidemi	2	66,7	1	33,3

Üre Döngüsü Bozuklukları grubunda OTC Eksikliği tanısı olan hastalardan 1'inin (%25) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 3'ünün (%75) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı, Sitrülinemi Tip 1 tanısı olan hastalardan 1'inin (%33,3)

katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 2'sinin (%66,7) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı ve Arjininosüksinikacidüri tanısı olan hastalardan 1'inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 1'inin (%50) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Argininemi tanısı olan 2 hastanın katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı.

Tablo 23'te Üre Döngüsü Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 23. Üre Döngüsü Bozuklukları grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Üre Döngüsü Bozuklukları	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Ornitin Transkarbamilaz eksikliği	3	75	1	25
Sitrülinem Tip 1	2	66,7	1	33,3
Argininemi	2	100	0	0
Arjininosüksinikacidüri	1	50	1	50

Diğer olarak gruplandırılan metabolik hastalık tanılı hastalarda katastrofik sağlık harcaması yapan yoktu.

Diğer hastalıklar grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları Tablo 24'te gösterilmektedir.

Tablo 24. Diğer hastalıklar grubunda yer alan tanılara göre katastrofik sağlık harcaması dağılımları

Diğer hastalıklar	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR	
	n	%	n	%
Zelweger Spektrum Bozukluğu	3	100	0	0
Adrenolökodistrofi	2	100	0	0
Glut 1 Eksikliği	2	100	0	0
Mitokondriyal Hastalık	2	100	0	0
Alkaptonüri	1	100	0	0
Kobalamin C Defekti	1	100	0	0
L-AADC Eksikliği	1	100	0	0
LEİGH Hastalığı (mitokondriyal kompleks1 eksikliği)	1	100	0	0
Mitokondriyal Hastalık (coxpd8 eksikliği)	1	100	0	0
NCL-1	1	100	0	0
Prolidaz Eksikliği	1	100	0	0
Şilomikronemi	1	100	0	0
CPT 2 Eksikliği	1	100	0	0
GM1-Gangliosidoz	1	100	0	0

Tanı grupları arasında katastrofik sağlık harcaması yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Farklılığın hangi tanı grupları arasında olduğu incelendiğinde; Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastaların katastrofik harcama yapma oranı Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre anlamlı daha yüksek ($p<0,05$), Lizozomal Depo Hastalıkları tanısındaki hastaların katastrofik harcama yapma oranı Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre daha yüksek ($p<0,05$), Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların katastrofik harcama yapma oranı Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre daha yüksek ($p<0,05$), Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların katastrofik harcama yapma oranı Diğer tanı grubundaki hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Aminoasit Metabolizma Bozuklukları ile Lizozomal Depo Hastalıkları, Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları, Organik Asidemiler, Üre Döngüsü Bozuklukları ve Diğer tanı grubundaki hastalar arasında katastrofik harcama yapma açısından anlamlı fark saptanmadı. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları ile Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları, Organik Asidemiler, Lizozomal Depo Hastalıkları, Üre Döngüsü Bozuklukları ve Diğer tanı grubundaki hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Organik Asidemiler ile Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları, Lizozomal Depo Hastalıkları, Üre Döngüsü Bozuklukları ve Diğer tanı grubundaki hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tanı grupları arasındaki katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırması tablo 25'te gösterilmektedir.

Tablo 25. Tanı grupları arasındaki katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırması

Aminoasit Met. Bozuklukları – Karbonhidrat Met. Bozuklukları	p=0,183	p>0,05
Aminoasit Met. Bozuklukları – Vitamin Met. Bozuklukları	p=0,019	p<0,05
Aminoasit Met. Bozuklukları – Lizozomal Depo Hastalıkları	p=0,769	p>0,05
Aminoasit Met. Bozuklukları – Organik Asidemiler	p=0,293	p>0,05
Aminoasit Met. Bozuklukları – Üre Döngüsü Bozuklukları	p=0,376	p>0,05
Aminoasit Met. Bozuklukları – Diğer	p=0,119	p>0,05
Karbonhidrat Met. Bozuklukları – Vitamin Met. Bozuklukları	p=0,443	p>0,05
Karbonhidrat Met. Bozuklukları – Lizozomal Depo Hastalıkları	p=0,195	p>0,05
Karbonhidrat Met.Bozuklukları – Organik Asidemiler	p=1,000	p>0,05
Karbonhidrat Met. Bozuklukları – Üre Döngüsü Bozuklukları	p=0,065	p>0,05
Karbonhidrat Met. Bozuklukları – Diğer	p=1,000	p>0,05
Organik Asidemiler – Vitamin Met. Bozuklukları	p=0,404	p>0,05
Organik Asidemiler – Lizozomal Depo Hastalıkları	p=0,210	p>0,05
Organik Asidemiler – Üre Döngüsü Bozuklukları	p=0,089	p>0,05
Organik Asidemiler – Diğer	p=1,000	p>0,05
Lizozomal Depo Hastalıkları – Vitamin Met. Bozuklukları	p=0,017	p<0,05
Lizozomal Depo Hastalıkları – Üre Döngüsü Bozuklukları	p=0,660	p>0,05
Lizozomal Depo Hastalıkları – Diğer	p=0,142	p>0,05
Üre Döngüsü Bozuklukları – Vitamin Met. Bozuklukları	p=0,012	p<0,05
Üre Döngüsü Bozuklukları – Diğer	p=0,041	p<0,05
Diğer– Vitamin Met. Bozuklukları	p=1,000	p>0,05

Çekirdek aile olarak yaşayan hastaların 181'i (%92,3) katastrofik harcama yapmazken, 15'inin (%7,7) katastrofik harcama yaptığı saptandı. Geniş aile olarak yaşayan hastaların 28'i (%77,8) katastrofik harcama yapmazken, 8'inin (%22,8) katastrofik harcama yaptığı saptandı. Çekirdek aile tipi olarak yaşayan ailelerle geniş aile tipi olarak yaşayan ailelerin katastrofik harcama yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,01). Geniş aile tipi olarak yaşayan hanelerin katastrofik harcama yapma oranı daha fazla idi.

Benzer metabolik hastalık tanılı başka çocuğa sahip olan aileler ile benzer metabolik hastalık tanılı başka çocuğa sahip olmayan aileler karşılaştırıldığında katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı (p>0,05).

Tanı sonrası aile yaşantısında değişiklik olanlarla olmayanların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı (p>0,05). Tanı sonrası çalışma hayatında değişiklik olanlarla olmayanların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı (p>0,05).

Hasta çocuğu için bakım ücreti alanlarla almayanların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Ek sosyal yardım alanlarla almayanların ve ek Devlet yardımı alanlarla almayanların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tanlı olduğu hastalığı için tedavi alan hastaların 22'si (%10,3) katastrofik harcama yapmakta idi. Tedavisiz izlenen hastaların ise yalnızca 1'i (%5,6) katastrofik harcama yapmakta idi. Bu hastalardan ise günübirlik hastane yatışı yapılarak tedavi alan hastaların %16,7'si (5 kişi) katastrofik harcama yaparken, ayaktan tedavi alan hastaların %9,2'si (17 kişi) katastrofik harcama yapmakta idi. Herhangi bir tedavi alanlarla tedavisiz izlemi yapılan hastaların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavisiz izlem yapılan hastalar, ayaktan tedavi alan hastalar ve günübirlik hastaneye yatırılarak tedavi alan hastaların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Takip ve tedavi için il değiştiren hastalardan 19'unun (%22,6) katastrofik harcama yaptığı, il değişikliği yapmayıp Ankara'dan başvuran hastalardan 4'ünün (%2,7) katastrofik harcama yaptığı saptandı. Takip ve tedavi için il değiştirerek Ankara dışı diğer illerden başvuranlar ve Ankara'da yaşayan ailelerin katastrofik harcama yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Takip ve tedavi için il değiştirenlerin katastrofik harcama yapma oranları daha yüksek idi.

Anket sorularından biri olan metabolik hastalık tanılı çocuğun bakımında zorluk yaşadığını belirten ailelerden 23'ü (%12,4) katastrofik harcama yapmakta idi. Zorluk yaşamadığını belirten ailelerden ise katastrofik harcama yapan yoktu. Metabolik hastalık tanılı çocuğun bakımında zorluk yaşadığını belirtenler ve bakımda zorluk yaşamadığını belirten ebeveynler arasında katastrofik harcama yapma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Metabolik hastalık tanılı çocuğun bakımında zorluk yaşadığını belirten ebeveynlerin katastrofik harcama yapma oranları daha yüksek idi.

Çocuğunun tedavisi için zorluk yaşadığını belirten ailelerin 23'ü (%12,4) katastrofik harcama yapmakta idi. Zorluk yaşamadığını belirten ailelerden ise katastrofik harcama yapan yoktu. Hasta çocuğunun tedavisi için zorluk yaşadığını belirtenler ile zorluk yaşamadığını belirtenler arasında katastrofik harcama yapma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Metabolik

hastalık tanılı çocuğun tedavisinde zorluk yaşadığını belirten ebeveynlerin katastrofik harcama yapma oranları daha yüksek idi.

Çocuğunun takip ve kontrollerini zamanında yaptırabildiğini belirten ebeveynler ile kontrollerini zamanında yaptıramadığını belirten ebeveynler arasında katastrofik harcama yapma oranları açısından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 26'da katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayan hasta gruplarının karşılaştırılması gösterilmektedir.



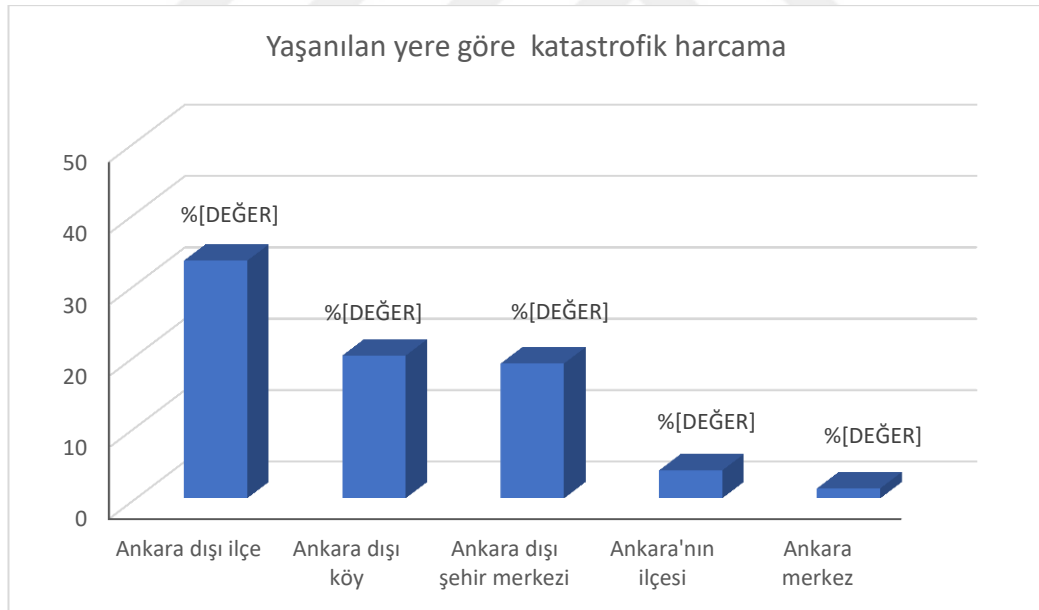
Tablo 26. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların karşılaştırılması

	Katastrofik harcama YOK		Katastrofik harcama VAR		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%		
Tanı						
Aminoasit Metabolizma Bozuklukları	76	85,4	13	14,6	$\chi^2 =14.861$	0.,005
Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları	34	100	0	0		
Lizozomal Depo Hastalıkları	24	82,8	5	17,2		
Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	26	96,3	1	3,7		
Organik Asidemiler	22	95,7	1	4,3		
Üre Döngüsü Bozuklukları	8	72,7	3	27,3		
Diğer	19	100	0	0		
Aile tipi						
Çekirdek aile	181	92,3	15	7,7	$\chi^2 =7.228$	0,013
Geniş aile	28	77,8	8	22,2		
Yaşanılan yer						
Ankara merkez	71	98,6	1	1,4	$\chi^2 =27.682$	<0,001
Ankara'nın ilçesi	73	96,1	3	3,9		
Ankara dışı şehir merkezi	43	81,1	10	18,9		
Ankara dışı ilçe	14	66,7	7	33,3		
Ankara dışı köy	8	80	2	20		
Aylık gelir						
≤4250 TL	97	86,6	15	13,4	$\chi^2 =7.041$	0,056
4250-6400 TL	63	88,7	8	11,3		
6400-10000 TL	33	100	0	0		
≥10000 TL	16	100	0	0		
Sosyal güvence						
SGK	168	93,3	12	6,7	$\chi^2 =15.520$	0,003
Bağkur	10	83,3	2	16,7		
Yeşil kart	18	69,2	8	30,8		
YOK	13	92,9	1	7,1		
Benzer hasta çocuk						
Evet	171	91,4	16	8,6	$\chi^2 =1.990$	0,169
Hayır	38	84,4	7	15,6		
Tanı sonrası aile yaşantısında değişiklik						
Evet	25	89,3	3	10,7	$\chi^2 =0.023$	0,746
Hayır	184	90,2	20	9,8		
Çalışma hayatında etkilenme						
Evet	82	86,3	13	13,7	$\chi^2 =2.561$	0,122
Hayır	127	92,7	10	7,3		
Bakım ücreti						
Evet	64	91,4	6	8,6	$\chi^2 =0.202$	0,653
Hayır	145	89,5	17	10,5		
Ek sosyal yardım						
Evet	3	100	0	0	$\chi^2 =0.334$	1,000
Hayır	205	90	23	10		
Ek Devlet yardımı						
Evet	8	88,9	1	11,1	$\chi^2 =0.015$	1,000
Hayır	201	90,1	22	9,9		
Tedavi alma						
Evet	192	89,7	22	10,3	$\chi^2 =0.415$	1,000
Hayır (tedavisiz izlem)	17	94,4	1	5,6		
Tedavi şekli						
Tedavisiz izlem	17	94,4	1	5,6	$\chi^2 =2.008$	0,396
Ayaktan tedavi	167	90,8	17	9,2		
Günübirlik hastane yatışı	25	83,3	5	16,7		
Takip ve tedavi için il değiştirme						
Evet	65	77,4	19	22,6	$\chi^2 =23.800$	<0,001
Hayır	144	97,3	4	2,7		
Çocuğun bakımında zorluk						
Evet	162	87,6	23	12,4	$\chi^2 =6.486$	0,006
Hayır	47	100	0	0		
Tedavide zorluk						
Evet	162	87,6	23	12,4	$\chi^2 =6.486$	0,006
Hayır	47	100	0	0		
Kontrolleri zamanında yaptırma						
Evet	166	91,2	16	8,8	$\chi^2 =1.192$	0,289
Hayır	43	86	7	14		

*Ki-kare/ Fisher's Exact test

Hastaların yaşadıkları illere göre katastrofik sağlık harcamaları karşılaştırıldı. Ankara merkezde yaşayan hastalardan yalnızca 1 kişi (%1,4) katastrofik sağlık harcaması yaparken, 71 kişinin (%96,8) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Ankara'nın ilçesinde yaşayan hastalardan 3 kişinin (%3,9) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 73 kişinin (%96,1) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Ankara dışı farklı illerde yaşayan hastalardan 10 kişinin (%18,9) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 43 kişinin (%81,1) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Ankara dışı farklı illerin ilçelerine yaşayan hastalardan 7 kişinin (%33,3) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, 14 kişinin (%66,7) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Ankara dışı farklı illerin köylerinde yaşayan hastalardan 2 kişinin (%20) katastrofik sağlık harcaması yaptığı ve 8 kişinin (%80) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı.

Hastaların yaşadıkları yere göre katastrofik harcama dağılımı Şekil 9'da gösterilmektedir.



Şekil 9. Hastaların yaşadıkları yere göre katastrofik harcama dağılımları

Hastaların yaşadıkları il ve ilçe grupları arasında katastrofik sağlık harcaması yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde; Ankara dışı şehir merkezi, Ankara dışı ilçe, Ankara dışı köyde yaşayanlarda katastrofik harcama yapma oranı Ankara

merkezde yaşayanlara göre daha yüksek bulundu. Ankara ili dışı şehir merkezi ve Ankara ili dışı ilçede yaşayanların katastrofik harcama yapma oranı Ankara'nın ilçesinde yaşayanlara göre daha fazla bulundu. Diğer yaşanan yerler arasında katastrofik harcama yapma oranları bakımından fark bulunmadı.

Tablo 27'de hastaların yaşadıkları yerlere göre katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 27. Hastaların yaşadıkları yerlere göre katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırılması

Ankara merkez – Ankara'nın ilçesi	p=0,620	p>0,05
Ankara merkez – Ankara dışı şehir merkezi	p=0,001	p<0,01
Ankara merkez – Ankara dışı ilçe	p=0,000	p<0,001
Ankara merkez – Ankara dışı köy	p=0,038	p<0,05
Ankara'nın ilçesi – Ankara dışı şehir merkezi	p=0,006	p<0,01
Ankara'nın ilçesi – Ankara dışı ilçe	p=0,001	p<0,01
Ankara'nın ilçesi – Ankara dışı köy	p= 0,101	p>0,05
Ankara dışı şehir merkezi – Ankara dışı ilçe	p=0,224	p>0,05
Ankara dışı şehir merkezi– Ankara dışı köy	p=1,000	p>0,05
Ankara dışı ilçe – Ankara dışı köy	p=0,677	p>0,05

Sosyal güvence grupları arasında katastrofik harcama yapma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Sosyal güvencesi Yeşil kart olanların katastrofik sağlık harcaması yapma oranları SGK olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,01). Sağlık sigortası SGK ile Bağkur arasında, SGK ile herhangi bir sigortası olmayanlar arasında, Bağkur ile Yeşil kart arasında, Bağkur ile herhangi bir sigortası olmayanlar arasında, Yeşil kart ile herhangi bir sigortası olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 28'de hastaların sahip oldukları sosyal güvence grupları arasında katastrofik sağlık harcama yapma durumlarının karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 28. Sosyal güvence grupları arasında katastrofik sağlık harcaması yapma durumlarının karşılaştırılması

SGK – Bağkur	p= 0,214	p>0,05
SGK – Yeşil kart	p=0,001	p<0,01
SGK – Yok	p=1,000	p>0,05
Bağkur – Yeşil kart	p=0,453	p>0,05
Bağkur – YOK	p=0,580	p>0,05
Yeşil kart – YOK	p=0,124	p>0,05

Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların çocuk sayıları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Katastrofik sağlık harcaması olan ve olmayan her iki grupta da ortanca çocuk sayısı 2 idi. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların hastaların tanı aldıkları ayları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Katastrofik sağlık harcaması yapan hastaların ortanca tanı aldıkları ay yenidoğan (min:0 ay, max:78 ay), katastrofik sağlık harcaması yapmayan hastaların ortanca tanı aldıkları ay 1 ay (min:0 ay, max:180 ay) idi. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların tanı sürecinde gidilen merkez sayıları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Katastrofik sağlık harcaması yapanların tanı sürecinde başvurdukları merkez sayısının ortancası 3 (min:1, max:5), katastrofik sağlık harcaması yapmayanların tanı sürecinde başvurdukları merkez sayısının ortancası 3 (min:1 max:7) olarak saptandı.

Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların çocuk sayıları, tanı aldıkları ay, tanı sürecinde gidilen merkez sayılarının karşılaştırılması Tablo 29'da gösterilmektedir.

Tablo 29. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların çocuk sayıları, tanı aldıkları ay, tanı sürecinde gidilen merkez sayılarının karşılaştırılması

	Katastrofik harcama	Katastrofik harcama	Test istatistiği	p* value
	YOK	VAR		
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)		
Toplam çocuk sayısı	2 (1-6)	2 (1-6)	U=2274.0	0,655
Tanı ay	1 (0-180)	0 (0-78)	U=2136.5	0,349
Tanı sürecinde gidilen merkez	3 (1-7)	3 (1-5)	U=2042.0	0,220

*Mann Whitney U test

Ebeveynlerin geniş ailede yaşaması katastrofik sağlık harcaması yapma açısından etkili faktör olarak bulundu ($p<0,001$). Geniş aile tipi olarak yaşamının çekirdek aile tipi olarak yaşamaya göre katastrofik sağlık harcaması yapmayı 3,448 kat arttırdığı saptandı.

Ebeveynlerin takip ve tedavi için il değiştirmek durumunda kalması katastrofik sağlık harcaması yapmaya etkili faktör olarak bulundu ($p<0001$). Takip ve tedavi için farklı ilden başvurmanın katastrofik sağlık harcaması yapmayı 10,523 kat arttırdığı saptandı.

Katastrofik sağlık harcamasında etkili risk faktörleri için Univariante Logistik Regresyon Analizi Tablo 30'da gösterilmektedir.

Tablo 30. Katastrofik sağlık harcaması etkili risk faktörleri için Univariante Logistik Regresyon Analizi

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p value
Aile tipi					
Çekirdek	1				
Geniş	1,238 (0,483)	3,448	1,339	8,878	<0,001
Takip ve tedavi için il değiştirme					
Hayır	1				
Evet	2,354 (0,570)	10,523	3,443	32,164	<0,001

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

5. TARTIŞMA

Etiyoloji ve semptomlardaki farklılıklara rağmen çoğu nadir kalıtsal metabolik hastalık multisistemik işlev bozukluğu ile giden kronik ve ilerleyici bir seyre sahiptir (3). Kalıtsal metabolik hastalığa sahip olmanın tanı, tedavi ve takip sürecinde hastalar ve hasta bakıcıları açısından pek çok yönden zorlukları vardır (8). Hastanın tedavisi için ilaç ve özel beslenme gereksinimleri, sık sağlık hizmeti başvurusu, tedaviye erişim gibi nedenlerle birçok harcama yapılmakta ve bunun yanında ebeveynler açısından çalıştıkları işte verimlilik kaybı, iş bulamama, işten çıkarılma gibi dolaylı etkilere de sebep olmaktadır. Tüm bunlar düşünüldüğünde hem hasta kişiler hem de aile üyeleri ve hastaya bakım veren kişiler için nadir metabolik hastalıkların birçok ekonomik etkisi vardır (9).

Nisan 2022 ve Temmuz 2022 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Metabolizma Kliniği'ne nadir metabolik hastalık tanısı ile başvuran gönüllü olarak çalışmamıza katılmak isteyen ebeveynlere ailelerin demografik özellikleri, sağlık hizmeti kullanımı, takip, tedavi, kontrolleri ve sağlık harcamaları ile ilgili oluşturulan anket soruları yöneltildi. Sağlık sigortası kapsamı dışında aldıkları tedavi, medikal ekipman, özel eğitim ve fizik tedaviye en son ödenen ücret ile son kontrol başvurusunda yol, beslenme ve konaklama için yapılan harcamalar hesaplandı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 232 hasta ve ailesi dahil edildi.

Çalışmamızda hastaların ortanca yaşı 6,92 yıl (min:0.3 max:18) olup 125'i erkek çocuk (%53,9), 107'si kız çocuk (%46,1) idi. Hastaların tanı grupları incelendiğinde Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanılı 89 hasta (%38,4), Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanılı 34 hasta (%14,7), Lizozomal Depo Hastalıkları tanılı 29 hasta (%12,5), Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları tanılı 27 hasta (%11,6), Organik Asidemi tanılı 23 hasta (%9,9), Üre Döngüsü Bozuklukları tanılı 11 hasta (%4,7) ve diğer grup olarak da 19 hastayı (%8,2) içermekte idi. Ganesh ve ark.'nın (213) 2018 yılında 1 yıllık süre içinde kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan 13'ü (%42) kız, 18'i (%58) erkek çocuk olan 31 hastanın klinik, tanı, takip ve tedavi sürecini incelediği çalışmada 16 hastada (%51) Lizozomal Depo Bozukluğu, 8 hastada (%26) Aminoasit Metabolizması Bozukluğu, 2 hastada (%6) Karbonhidrat Metabolizması Bozukluğu, 2 hastada (%6) Safra Asidi Metabolizması Bozukluğu, 1 hastada (%3) Yağ Asidi Oksidasyonu Bozukluğu, 1

hastada (%3) Mitokondriyal Hastalık ve 1 hastada (%3) Peroksizomal Bozukluk saptanmıştır. Bu çalışmada Lizozomal Depo Hastalıklarından en sık MPS tanıli hastaların olduğu, MPS'lerden de en sık MPS Tip IV olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak en sık Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanıli hasta saptanmıştır. Lizozomal Depo Hastalıkları ise üçüncü en sık bulunan hastalık grubu olmuştur. Bu farklılığın nedeni Ganesh ve ark.'nın çalışmaya dahil edilen hasta sayısının 31 hasta ile sınırlı olması ve bizim çalışmamızdaki hasta sayısının daha fazla olması söylenebilir. Arif ve ark.'nın (214) yenidoğanın kalıtsal metabolik hastalıklarını incelediği çalışmada 1758 yenidoğandan örnek alınmış ve 133'ü (%59,5) erkek, 91'i (%40,5) kız toplam 224 hasta tespit edilmiştir. 224 hastanın 86'sı (%38,3) Aminoasit Metabolizması Bozuklukları, 66'sı (%29,4) Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği, 36'sı (%16) Mitokondriyal Hastalık, 31'i (%13,8) Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları ve 5'i (%2,2) endokrin bozukluk tanısı almıştır. Aminoasit Metabolizma Bozukluklarından 32'si homosistinüri, 19'u FKÜ, 14'ü tirozinemi ve 13'ü MSUD tanısı almıştır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık Aminoasit Metabolizma Bozukluğu saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda aminoasit metabolizması bozuklukları içinde en sık FKÜ tanıli hasta saptanmış olup ülkemizde fenilketonürinin diğer metabolik hastalıklara kıyasla daha sık görülmesi ve yenidoğan tarama programı kapsamında yer alması gösterilebilir. Aynı zamanda Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği olan hastalar ülkemizde hematoloji bölümünce takip edilmekte olup, Çocuk Metabolizma Polikliniği'ne başvuramaları nedeni ile çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Huang ve ark.'nın (215) 2012 yılında Çin'de yapmış olduğu çalışmada 3 yıllık bir süre boyunca metabolik hastalık açısından şüpheli semptomları olan 11060 çocuk metabolik hastalıklar açısından taranmış ve 62 tanesine kalıtsal metabolik hastalık tanı konmuştur. Ortanca yaş değeri 3,55 ay (min:0,07 ay-max:143,9 ay) olan, 35'i erkek (%56,4), 27'si kız çocuk (%43,6) tanı almıştı. 62 hastanın 27'si (%43,5) Aminoasit Metabolizması Bozukluğu, 26'sı (%41,9) organik asidemi ve 9'u (%14,5) yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı almıştır. Aminoasit metabolizma bozuklukları grubundaki 27 hastanın 11'i (%40,7) FKÜ ve 5'i (%18,5) MSUD tanısı almıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 89 hasta (%38,4) ile Aminoasit Metabolizma Bozukluğu en sık görülen metabolik hastalık grubu olmuştur. Yine çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde aminoasit metabolizma bozuklukları içinde en sık tanı 39

hasta (%43,9) ile FKÜ idi. Çalışmamıza metabolik hastalık tanısı olan hastalar dahil edilirken Huang ve ark.'nın metabolik hastalık açısından şüpheli semptomu olan kişileri araştırması nedeni ile çalışmamızın katılımcı sayısı daha fazladır.

Akraba evliliği oranı ülkemizde fazladır. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yürütülen her 5 yılda bir ülke çapında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 verilerine göre kadınların toplamda %24'ünün eşleri ile akraba oldukları tespit edilmiştir (216). Kalıtsal metabolizma hastalıklarının çoğunun OR geçişli olduğu düşünüldüğünde akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda bu hastalıklara daha sık rastlanması beklenir (6). Çalışmamızda 139 ebeveynin (%59,9) akraba evliliği yaptığı, akraba evliliği yapan ebeveynlerin 96'sının (%69,1) birinci derece akraba oldukları saptandı. Ebeveynlerin 45'inin (%19,4) benzer metabolik hastalık tanısına sahip başka çocuklarının olduğu ve 19'unun (%8,2) daha önce benzer metabolik hastalık tanısı ile ölen çocuklarının olduğu saptandı. Ganesh ve ark.'nın (213) yapmış olduğu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde 31 hastanın 20'sinin (%65) ebeveynleri arasında akraba evliliği olduğu, 3'ünün (%10) benzer bir metabolik hastalık nedeni ile kardeş ölüm öyküsü olduğu saptanmıştır. Arif ve ark.'nın (214) yapmış olduğu çalışmada 224 metabolik hastalık tanısı olan hastanın 174'ünde (%77,4) akraba evliliği mevcut olup, 132'sinde de (%58,9) benzer metabolik hastalık tanılı kardeş öyküsü ve metabolik hastalık nedeni ile kardeş ölüm öyküsü saptanmıştır. Arif ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada akraba evliliği ve benzer metabolik hastalık tanısı olan kardeş öyküsünün bizim çalışmamızdan daha yüksek saptanması çalışmanın yapıldığı ülke olan Irak'ta akraba evliliğinin ülkemize göre daha sık görülmesi ile açıklanabilir.

Yenidoğan taramasının ana amacı, etkilenmiş bebeklerin erken saptanmasıyla hastalığın neden olacağı önemli morbidite ve mortalitenin önlenmesidir (24,26). Tarama programı ile tanı konan bebeklerde geri dönüşümsüz zararları önlemek amacıyla uygun ve erken tedavi başlanması amaçlanmaktadır (28,29). Yenidoğan tarama programı çalışmalarına Türkiye' de 1987 yılında FKÜ Tarama Programı ile başlanmış olup 1993 yılında yaygınlaşmaya başlamıştır. Programa Ekim 2008 itibarıyla Biotinidaz Eksikliği eklenmiştir (23,32). Çalışmamızda hastaların 103'ünün (%44,4) tanısının topuk kanı ile saptandığı görüldü. Bu hastaların hepsinin ülkemizde yenidoğan tarama programı kapsamında taranan FKÜ ve Biotinidaz Eksikliği tanılı hastalar olduğu saptandı. Geriye kalan 129 hasta (%55,6) ise topuk

kanı ile tanı almamıştı ve bu hastalıklar yenidoğan tarama programı kapsamında olmayan diğer metabolik hastalıkları içermekteydi.

Nadir hastalıkların doğru tanı konulmasından veya tedaviye başlanmasından önce genellikle uzun bir süre gerekir ve bu durum da nadir hastalıkları olan hastalar ve aileleri için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Xinye Qi ve ark (217) Gaucher tanısı olan hastaların tanı konuluncaya kadar ortalama $3,9 \pm 3,1$ hastaneyi ziyaret ettiğini tespit etmiştir. Çalışmamızda da Xinye Qi ve ark'ının çalışmasına benzer şekilde tanı sürecinde başvurulmuş hastane sayısı ortancası 3 (min=1-max=7) idi. Bu durum nadir metabolik hastalıkların tanı alma sürecinin zorluğunu göz önüne sermektedir. Her basamakta sağlık hizmeti veren sağlık çalışanlarının metabolik hastalıkları tanıma konusunda eğitilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Xinye ve ark. (217) yaptıkları çalışmada Gaucher hastalarının tanı alma sürelerini incelemiş olup, ortalama $1,2 \pm 1,7$ yıl (maksimum: 6,6 yıl) olarak saptamıştır. Çalışmamızda Gaucher hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda hastalık taranmış olup tanıya kadar geçen süre sorgulanmamıştır, bu verilerin değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Yapılan sağlık harcamasının hanenin ödeme kapasitesine oranı %40 ve üzerinde olduğunda DSÖ'ye göre katastrofik sağlık harcaması yapan haneler olarak değerlendirilmektedir (210). Çalışmamızda DSÖ'ye göre tanımlanan hane gelirinin ödeme kapasitesinin %40'ı ve üzerinde sağlık harcaması yapan haneler katastrofik sağlık harcaması yapan haneler olarak ele alınmıştır. Katastrofik sağlık harcaması oranını hane gelirinin %40'ını geçen harcama olarak ele aldığımızda; çalışmaya alınan hanelerin %9,9'unun (23 kişi) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, %90,1'inin (209 kişi) katastrofik sağlık harcaması yapmadığı saptandı. Çalışmamızda hanelerin beslenme, barınma, eğitim gibi temel ihtiyaçları için yaptıkları harcamalar çıkarılmadan katastrofik harcama oranı hesaplanmıştır. Hanelerin temel ihtiyaçları için yapılan harcamaları çıkardığımızda katastrofik harcama yapan hane oranının artacağı göz önündedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde literatürde yer alan farklılıklara göre yapılan sağlık harcamasının hane gelirinin %10, %20 ve %30'unu geçmesi durumuna göre yapılan katastrofik sağlık harcaması oranını ayrı ayrı ele aldık. Çalışmamızda katastrofik harcamayı hane gelirinin %10'unu geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde; 128 hanenin (%55,2) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, hane gelirinin %20'sini geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde 64

hanenin (%27,6) katastrofik sağlık harcaması yaptığı, hane gelirinin %30'unu geçen harcamalar olarak değerlendirdiğimizde ise 45 hanenin (%19,4) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı.

Mchenga ve ark. (218) tarafından yapılan çalışmada 2017 yılında 1 yıllık anket çalışması ile hane halklarının cepten yapılan sağlık harcaması ve katastrofik sağlık harcamasına maruz kalma sıklığının araştırılması hedeflenmiştir. Çalışma 12.271 haneden toplanan verilere dayanmaktadır. Katastrofik sağlık harcaması oranı hane gelirinin ödeme kapasitesinin %10'unu geçmesi durumunda hanelerin %9,37'sinin, %20'sini geçmesi durumunda hanelerin %3,41'inin, %30'unu geçmesi durumunda hanelerin %1,61'inin ve %40'ını geçmesi durumunda hanelerin %0,73'ünün katastrofik harcamaya maruz kaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda katastrofik sağlık harcaması yapan hanenin oranı Mchenga ve ark.'nın çalışmasına göre oldukça yüksek bulunmuştur. Mchenga ve ark. toplum genelini kapsayan ve sayı olarak daha fazla kişi ile çalışma yapmıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı Malavi'de kamu hastanelerinde hizmetin ücretsiz olması ve hiçbir sosyal sigorta planının bulunmaması bu farklılığa sebep olabilir. Bizim çalışmamıza dahil edilen ailelerin tamamında kalıtsal metabolik hastalık tanısı olan çocukları vardı. Hane halklarında kronik hastalığa sahip bireyin olması katastrofik sağlık harcaması yapma oranını artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (212).

Ravangard ve ark. (219) 2018 yılında İran'da yapmış oldukları çalışmada hanelerin katastrofik sağlık harcamalarının boyutunu ölçmek için 740 haneye anket uygulanarak veriler elde edilmiştir. Yoksulluk sınırının altında kalan haneler dahil edilmemiştir. Yapılan alışmada DSÖ tanımına göre katastrofik sağlık harcamaları olan haneler, hane halkının ödeme kapasitesinin %40'ının üzerinde olan haneler olarak tanımlanmıştır. Toplum genelinde katastrofik sağlık harcamasıyla karşı karşıya kalan hanelerin oranı %16,4 olarak saptanmıştır Kronik hastalığa sahip aile yesi olan 213 hanenin ise %44'ünün katastrofik sağlık harcamasına maruz kaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olmasının nedeni İran'daki sağlık sigortası kapsamında geri ödenen harcamaların ülkemize göre farklı olması olarak söylenebilir. Ayrıca kronik hastalık olarak tanımlanan grupta hastaların yaşlarının ebeveynler de dahil edildiği için farklı olması ve metabolik hastalıklar da dahil olarak çok sayıda kronik hastalığın da dahil edilmesi nedeni ile katastrofik sağlık harcamasının daha fazla olması gösterilebilir.

Wang ve ark.'nın (220) 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı anket çalışmasında kalp yetmezliği tanısı olan hastalar ve aileleri üzerine cepten sağlık harcamalarının yükü incelenmiştir. Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı olan 18 yaş üstündeki hastalardan oluşan 788 aile katılmıştır. Cepten yapılan toplam sağlık harcamaları, yıllık bakıma ve tedaviye özgü maliyetleri ve sigorta primlerini içermektedir. Yıllık cepten yapılan sağlık harcamaları ortalaması 4423 dolardı. Tedavi, ilaçlar ve sağlık sigortası primleri en büyük maliyetli grubu oluşturmaktaydı. Özel sağlık sigortası olan bireylerin, kamu sigortası olan bireylere göre cepten sağlık harcamaları anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu çalışmada da cepten sağlık harcamasının ödeme kapasitesine oranı %40 ve üzerinde olması durumunda katastrofik sağlık harcaması olarak değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda ailelerin %5'i katastrofik sağlık harcamasına maruz kalmakta iken düşük gelirli ailelerin %10'u katastrofik sağlık harcaması yapmakta idi. Orta ve yüksek gelirli ailelerin ise yalnızca %1'i katastrofik harcamaya maruz kalmakta idi. Bu çalışmaya dahil edilen hastalık grubu ve yaş aralığı her ne kadar bizim çalışmamızla benzerlik göstermese de bakılan parametreler açısından benzerlikler içermektedir. Çalışmamızda ailelerin bir ayda yaptıkları cepten sağlık harcamalarını en son ödedikleri tıbbi tedavi, özel eğitim, fizik tedavi ve hastane başvurusu sırasında yol, beslenme, konaklama ücretlerini hesaplayarak değerlendirdik. Son bir ayda ailelerin yapmış olduğu cepten sağlık harcaması tutarı ortalama 1039 TL (ortanca=45TL, 20-5000 TL) idi. Tedavi ve ilaçlar için ödenen son bir aylık cepten sağlık harcaması tutarı ortalama 917 TL (ortanca=750 TL, 30-3000 TL) idi. Bizim çalışmamızda da Wang ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde tedaviler için yapılan harcamalar cepten sağlık harcamalarının en büyük maliyetli grubunu oluşturmaktaydı. Gelir dağılımına göre baktığımızda katastrofik sağlık harcamasını en fazla yapan grup maaşı 4250 TL ve altında olan grup idi. Wang ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda düşük gelir grubundaki ailelerin %13,4'ü katastrofik sağlık harcamasına maruz kalmakta idi. Aylık geliri 6400 TL ve üzerinde olan ailelerden katastrofik sağlık harcaması yapan yoktu. Ancak çalışmamızda gelir dağılımları ile yapılan katastrofik sağlık harcamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde katastrofik harcama üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla toplum genelini kapsayan anket çalışmalarından oluşmaktadır. Literatürde kronik hastalığı

olan haneler üzerine yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte nadir metabolik hastalık tanısı olan hastalar üzerine yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda Yeşil Kart ile sağlık sigortası alan ailelerin SGK ile sağlık sigortası kapsamında olan ailelere göre daha fazla oranda katastrofik harcama yaptıkları saptandı. Manavgat ve ark.'nın (221) 2019 yılında Türkiye'de yapmış oldukları çalışmada hanelerin cepten yapmış oldukları sağlık harcamalarının katastrofik harcama üzerine etkisi araştırılmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde Yeşil Kart ile sağlık sigortası bulunan hanelerin SGK ile sağlık sigortası bulunan hanelere göre katastrofik harcamaya maruz kalma oranı daha yüksek saptanmıştır. Ülkemizde Yeşil Kart ile sağlık sigortasının hane gelirinin asgari ücretin 1/3'ünden daha az olması durumunda verilmektedir. Yeşil Kart sahibi hanelerin aylık gelirinin düşük olması nedeni ile daha fazla katastrofik sağlık harcamasına maruz kaldığı düşünülmektedir.

Fenilketonürinin karmaşık yönetimi, ebeveynler veya bakıcılar için düşük proteinli gıdalar, besin takviyeleri, ilaçlar, laboratuvar tahlilleri ile ilişkili doğrudan maliyetleri ve ebeveynlerin çalışma hayatında üretkenlik kaybı anlamına gelen dolaylı maliyetleri içeren ekonomik yük oluşturabilmektedir. Diyet tedavisinin maliyetleri ve geri ödemeleri, ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir (222).

Çalışmamızda Aminoasit Metabolizması Bozuklukları grubunda FKÜ ve MSUD tanılı hastaların katastrofik harcama yaptığı saptanmıştır. FKÜ tanılı 39 hastanın 11'inin (%28,2) katastrofik harcama yaptığı tespit edilmiştir. Lin Wang ve ark. (223) Temmuz 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında klasik FKÜ tanılı toplam 127 hastanın dahil edildiği anket çalışması ile cepten yapılan sağlık harcamalarının Çin'deki haneler üzerine ekonomik yükünü ve tedaviye etkisini araştırmışlardır. Çalışmada katastrofik sağlık harcaması yapan aileler, hane halkının ödeme kapasitesinin %10'unun üzerinde olan haneler olarak tanımlanmış ve 119 ailenin (%94,4) katastrofik sağlık harcamasına maruz kaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda toplam gelirin hane ödeme kapasitesinin %40 ve üzerindeki harcamalar katastrofik harcama olarak ele alınırken, Lin Wang ve ark. bu oranı %10 olarak kabul etmişlerdir. Ayrıca Çin'de bu harcamaları karşılayacak ulusal geri ödeme sistemi veya sağlık sigortası programı bulunmaması da Lin Wang ve ark.'nın çalışmasında katastrofik harcamaya maruz kalan hane oranının bizim çalışmamızdan çok daha fazla olmasını açıklayabilir.

Gaucher, Fabry, MPS ve Pompe gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda enzim replasman tedavisi gibi sürekli uygulanması gereken tedaviler, hastalar ve ebeveynler için son derece maliyetlidir. Ayrıca, ebeveynler hasta çocuklarına bakarken iş gücü kaybı, işe devamsızlık ve iş değişiklikleri yaşayabilirler (224).

Xinye Qi ve ark. (217) tarafından yapılan çalışmada Mayıs-Haziran 2018 tarihleri arasında 49 Gaucher tanılı hasta ve ebeveynleri ile ilgili anket çalışması yapılmıştır. Çalışmaya katılanların sosyodemografik özellikleri, sağlık hizmeti kullanımı, hastalıkla ilgili harcamalar, sosyal destek ve bakım yükü incelenmiştir. Ebeveynlerin %87,8'inin işe devamsızlık yaptığı, %79,6'sının işten ayrıldığı ve %79,6'sının haftalık çalışma programını değiştirdiği tespit edilmiştir. Gaucher hastalığı tedavisi sırasında ebeveynlerin %95,8'i tedavi maliyetinin yüksek olmasından ve %75'i hastanelerin uzak olmasından dolayı sorun yaşadığını belirtmişti. Ebeveynlerin 48'i (%98) ise Gaucher hastalığı hakkında bilgisinin olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda ise ebeveynlerin %40,9'unun (95 kişi) çocuğunun tanısı konulduktan sonra çalışma hayatının etkilendiği tespit edildi. Bunların %80'i (76 kişi) işe devamsızlık yaptığını, %15,8'i (15 kişi) işten ayrılmak zorunda kaldığını, %4,2'si (4 kişi) işten çıkarıldığını belirtti. Ayrıca 28 ebeveyn aile yaşantısının etkilendiğini belirtirken, 22 ebeveynin geçimsizlik yaşadığı, 1 ebeveynin evlerini ayırdığı, 1 ebeveynin boşanma süreci yaşadığı ve 4 ebeveynin boşandığı tespit edildi. Çalışmamızda çocuğunun tedavisi sırasında zorluk yaşadığını belirten 185 ebeveyn (%79,7) vardı. Tedavi sırasında maddi yetersizlik yaşadığını belirten 163 kişi (%88,1), ulaşım konusunda zorluk yaşayan 88 kişi (%47,6) mevcut idi. Bunların dışında 75 ebeveyn (%40,5) takipli olduğu hastanenin farklı ilde olmasından, 16 ebeveyn (%8,6) yurt dışı ilaçlarına ulaşmada zorluklar yaşadığından, 15 ebeveyn (%8,1) her enzim tedavisi öncesi hastaneye başvurmak zorunda kaldığından, 10 ebeveyn (%5,4) konaklama konusunda zorluk yaşadığından ve 3 ebeveyn (%1,6) tedavi hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığından yakınmakta idi. Ebeveynlerin 50'si (%21,6) çocuğunun doktor kontrollerini zamanında yaptıramadığından muzdarip idi. Ebeveynlerin %94'ü (47 kişi) maddi zorluk nedeni ile kontrollerini zamanında yaptıramadığını belirtti. Xinye Qi ve ark.'nın yaptığı çalışma yalnızca Gaucher tanılı hastaları kapsıyorken, bizim çalışmamızda farklı olarak diğer kalıtsal metabolik hastalıkları da içeren daha fazla hasta sayısı ve daha

geniş hasta profilinden oluşmakta idi. Ayrıca çalışmamızda ebeveynlerin yaşadığı diğer zorluklar hakkında da sorular bulunmakta idi.

Çalışmamızda Ankara dışı şehir merkezi, Ankara dışı ilçe, Ankara dışı köyde yaşayanlarda katastrofik harcama yapma oranı Ankara merkezde yaşayanlara göre daha yüksek bulundu. Ankara ili dışında yaşayan ailelerin katastrofik harcama yapma oranı Ankara'nın merkezinde yaşayan ailelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Mchenga ve ark.'nın (218) 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde kırsal alanda yaşayan ailelerin kentte yaşayan ailelere göre katastrofik sağlık harcamalarıyla karşı karşıya kalma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine Knaul ve ark.'nın (225) 2011 yılında 12 Latin Amerika ülkesinde yapmış olduğu çalışmada katastrofik sağlık harcaması yapma oranı kırsal alanda yaşayan hanelerde kentsel alanda yaşayan hanelere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni hastaların hastaneye ulaşım amacıyla yaptıkları harcama miktarındaki farklılıkla açıklanabilir.

Çalışmamızda anne, baba ve çocuklardan oluşan çekirdek aile tipi olarak yaşayan ailelerin 15'inin (%7,7), geniş aile tipi olarak yaşayan ailelerin 8'inin (%22,2) katastrofik harcamaya maruz kaldığı saptanmıştır. Geniş aile tipi olarak yaşamının çekirdek aile tipi olarak yaşamaya göre katastrofik sağlık harcaması yapmayı 3.448 kat arttırdığı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yereli ve ark.'nın (226) 2014 yılında Türkiye'de katastrofik sağlık harcamalarını etkileyen faktörleri araştırmak için yaptıkları çalışmada hanede bebek ve yaşlı birey bulunması, herhangi bir sağlık sigortasının bulunmaması, kırsal alanda ikamet edilmesi, gelir dağılımı, hanede işsiz bireyin bulunması ve hanede yaşayan kişi sayısının fazla olmasının etkili olduğu belirlenmiştir. Manavgat ve ark. (221) 2019 yılında Türkiye'de yapmış oldukları çalışmada hanelerin cepten yapmış oldukları sağlık harcamalarının katastrofik düzeyi araştırılmıştır. Kentte yaşayan hanelerin katastrofik sağlık harcamasına maruz kalma olasılığı kırsalda yaşayanlara göre 1,6 ile 1,2 kat daha fazla saptanmıştır. Ayrıca hane büyüklüğü arttıkça, katastrofik sağlık harcamalarının arttığı tespit edilmiştir. Hanede yaşayan kişi sayısının fazla olması ile birlikte kişilerin temel ihtiyaçları için harcamaların artmasına sebep olur. Geniş aile olarak yaşayan hanelerin daha fazla katastrofik

harcamaya maruz kalması, temel ihtiyaçlar için yapılan harcamanın artması sonucu ailelerin ödeme kapasitesinde azalmaya neden olması ile açıklanabilir.

Nisan – Temmuz 2022 yılları arasında hastanemiz ocuk Metabolizma Polikliniği'ne başvuran metabolik hastalık tanısı bulunan, çalışmaya katılmak için gönüllü olan aileler ile yapılan çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk semptomdan tanı anına kadar geçen süre ile ilgili veriler çalışmamıza dahil edilmemiştir, çalışmamızda tanı öncesi hastane başvuru sayısı araştırılmıştır. Bu nedenle kliniğimizde tanısı konan hastaların tanı anına kadar geçen süresi bilinmemektedir. Çalışmaya dahil edilen ailelerin gelir düzeyleri karşılaştırıldığında düşük gelirli aile sayısı diğerlerine göre daha fazla saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ek kronik hastalığı olan hastaların ek kronik hastalıkları (epilepsi, malnutrisyon, immun yetmezlik gibi) nedeni ile yaptıkları sağlık harcamaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gelişmiş ülkelerde nadir metabolik hastalıkların sağlık yüküne ilişkin veriler mevcut olmasına rağmen, tıbbi ve tıbbi olmayan kişisel ekonomik yük, özellikle yoksul ailelerin tedaviyle ilgili masrafları karşılamak için kullandıkları yöntemler ve bu hastalıkların aileleri üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Literatürde tanı dahil olmak üzere sağlık hizmeti kullanımı ve maliyetlerine odaklanan az sayıda çalışma vardır.

Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması, yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi, metabolik hastalıklar hakkında farkındalığın artması ve geliştirilen tanı yöntemleri nedeni ile saptanan metabolik hastalık sıklığı giderek artmakta olup, erken tanı ve tedavi imkanları ile mortalite ve morbidite oranları önemli ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle ülkemizde metabolik hastalıklar nedeni ile yapılan cepten sağlık harcamalarının saptanması ve aile üzerindeki sosyoekonomik etkilerinin saptanması ve önüne geçilebilmesi adına daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza nadir metabolik hastalık tanısı ile Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takipli olup gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen 232 hasta dahil edildi.
2. Hastaların yaş ortalaması $7,25 \pm 4,82$ yıl (min:0,3 max:18) olup 125'i (%53,9) erkek çocuk, 107'si (%46,1) kız çocuk idi.
3. Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması $34,05 \pm 6,42$ yıl (min:21, max:56), babaların yaş ortalaması $37,58 \pm 7,01$ yıl (min:22, max:62) idi.
4. Tanı gruplarında Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanılı 89 hasta (%38,4), Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanılı 34 hasta (%14,7), Lizozomal Depo Hastalıkları tanılı 29 hasta (%12,5), Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları tanılı 27 hasta (%11,6), Organik Asidemi tanılı 23 hasta (%9,9), Üre Döngüsü Bozuklukları tanılı 11 hasta (%4,7) ve diğer grup olarak da 19 hasta (%8,2) mevcut idi.
5. Hastaların 196'sı (%84,5) çekirdek aile, 36'sı (%15,5) geniş aile olarak yaşamakta idi.
6. Ailelerin 72'si (%31) Ankara'nın merkezinde yaşıyorken, 76'sı (%32,8) Ankara'nın ilçesinde yaşamakta idi. Ailelerin 84'ü (%36,2) ise Ankara dışı farklı illerde yaşamakta olup takipli olduğu merkeze başvurmak için şehir değişikliği yapmaktaydı.
7. Ebeveynlerin aylık gelirine bakıldığında; 112'sinin (%48,3) 4250 TL ve altında, 71'inin (%30,6) 4250-6400 TL arasında, 33'nün (%14,2) 6400-10000 TL arasında, 16'sının (%6,9) 10000 TL ve üzerinde olduğu görüldü.
8. Hanelerin aylık toplam gelir ortalaması $6539,61 \pm 2694,82$ TL (min:3500, max:20000) idi.
9. Ailelerin 180'i (%77,6) SGK, 26'sı (%11,2) Yeşil Kart ve 12'si (%5,2) Bağkur ile sağlık sigortası sahibi idi. 14 ailenin (%6) ise herhangi bir sağlık sigortası yoktu.
10. Ebeveynlerin 139'unun (%59,9) akraba evliliği yaptığı, akraba evliliği yapan ebeveynlerin 96'sının (%69,1) birinci derece, 24'ünün (%17,3) ikinci derece, 19'unun (%13,7) 2. dereceden daha uzak akraba oldukları saptandı.

11. Hastaların tanı yaşı ortalaması $17,84 \pm 33,76$ ay (min:0 ay (yenidoğan) max: 180 ay) idi. Tanı sürecinde başvuru farklı merkez sayısı ortancası 3 (min:1, max:7 merkez) idi. Tanı alana kadar en fazla 7 farklı merkeze başvurusu olan 3 hasta vardı.
12. Tanı sonrasında aile yaşantınızda değişiklik oldu mu sorusuna 28 kişinin (%12,1) evet yanıtı verdiği, değişiklik olanların ise 22'sinde (%78,6) aile içi geçimsizlik olduğu saptandı. Bu soruya 4 ebeveyn (%14,3) "boşanma", 1 ebeveyn (%3,6) "boşanma süreci" ve 1 ebeveyn (%3,6) de "evlerin ayrılması" şeklinde cevap verdi.
13. Tanı sonrasında aile yaşantınızda değişiklik oldu mu sorusuna 28 kişinin (%12,1) evet yanıtı verdiği, değişiklik olanların ise 22'sinde (%78,6) aile içi geçimsizlik olduğu saptandı. Bu soruya 4 ebeveyn (%14,3) "boşanma", 1 ebeveyn (%3,6) "boşanma süreci" ve 1 ebeveyn (%3,6) de "evlerin ayrılması" şeklinde cevap verdi.
14. 214 hasta tedavi almakta ve 18 hasta tedavisiz takip edilmekte idi. Hastaların 184'ü (%79,3) ayaktan tedavi ile izlenirken, 30'u (%12,9) gününbirlik hastaneye yatırılarak tedavi almakta idi.
15. Tedavi için para ödediğini belirten 126 hastanın tedaviye en son harcadıkları tutar ortalaması $917,37 \pm 729,23$ TL (min:30, max:3000) idi.
16. Ebeveynlerin 50'si (%21,6) çocuğunun kontrollerini zamanında yaptıramadıklarını belirtti.
17. Maddi yetersizlik nedeniyle kontrol yaptıramama oranı %94 (47 kişi), ulaşım konusunda zorluk nedeni ile kontrol yaptıramama oranı %64 (32 kişi), konaklama konusunda zorluk nedeniyle kontrol yaptıramama oranı %26 (13 kişi) idi.
18. Son bir ayda cepten yapılan toplam harcama ortalaması $1039,22 \pm 1030,08$ (min:20, max:5000) TL idi.
19. Katastrofik sağlık harcaması oranını hane gelirinin %40'ını geçen harcama olarak ele aldığımızda; çalışmaya alınan hastaların ebeveynlerinin %9,9'unun (23 kişi) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı.
20. Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanısı olan hastaların 13'ünün (%14,6), Lizozomal Depo Hastalıkları tanısı olan hastaların 5'inin (%17,2), Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları tanısı olan hastaların 1'inin (%3,7), Organik

Asidemiler tanısı olan hastaların 1'inin (%4,3), Üre Döngüsü Bozuklukları tanısı olan hastaların 3'ünün (%27,3) katastrofik sağlık harcaması yaptığı saptandı. Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları ve Diğer tanı grubunda olan hastalardan katastrofik sağlık harcaması yapmanın olmadığı tespit edildi.

21. Aminoasit Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Lizozomal Depo Hastalıkları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların Vitamin ve Kofaktör Metabolizma Bozuklukları tanısındaki hastalara göre, Üre Döngüsü Bozuklukları tanısındaki hastaların Diğer tanı grubundaki hastalara göre katastrofik harcama yapma oranı daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
22. Geniş aile tipi olarak yaşayan hanelerin katastrofik harcama yapma oranı çekirdek aile tipi olarak yaşayan ailelere göre daha fazla idi ($p<0,01$).
23. Geniş aile tipi olarak yaşayanların çekirdek aile tipi olarak yaşayanlara göre katastrofik sağlık harcaması yapmayı 3,448 kat arttırdığı saptandı.
24. Herhangi bir tedavi alanlarla tedavisiz izlemi yapılan hastaların katastrofik harcama yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).
25. Takip ve tedavi için il değiştirerek Ankara dışı diğer illerden başvuranlar ve Ankara'da yaşayan ailelerin katastrofik harcama yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
26. Takip ve tedavi için farklı ilden başvurmanın katastrofik sağlık harcaması yapmayı 10,523 kat arttırdığı saptandı.
27. Metabolik hastalık tanılı çocuğun bakımında zorluk yaşadığını belirten ebeveynlerin bakımda zorluk yaşamadığını belirten ebeveynlere göre katastrofik harcama yapma oranları daha yüksek saptandı ($p<0,001$).
28. Metabolik hastalık tanılı çocuğun tedavisinde zorluk yaşadığını belirten ebeveynlerin zorluk yaşamadığını belirten ebeveynlere göre katastrofik harcama yapma oranları daha yüksek saptandı ($p<0,001$).
29. Sosyal güvencesi Yeşil kart olanların katastrofik sağlık harcaması yapma oranları SGK olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$).
30. Katastrofik sağlık harcaması yapanlarla yapmayanların tanı sürecinde gidilen merkez sayıları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Clarke J.T.R. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. Cambridge Univ Press. cambridge. 2005;1–361.
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020;28(2):165–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
3. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179(6):885–92.
4. Rao AN, Kavitha J, Koch M, Suresh Kumar V. Inborn errors of metabolism: Review and data from a tertiary care center. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24(3):215–22.
5. Julkowska D, Austin CP, Cutillo CM, Gancberg D, Hager C, Halftermeyer J, et al. The importance of international collaboration for rare diseases research: A European perspective. *Gene Ther* [Internet]. 2017;24(9):562–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/gt.2017.29>
6. TUNÇBİLEK E, KOC I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet*. 1994;58(4):321–9.
7. Kayser MA. Inherited Metabolic Diseases in Neurodevelopmental and Neurobehavioral Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(3):127–31.
8. Dündar M, Karabulut SY. Türkiye’de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar; medikal ve sosyal problemler. *Erciyes Tip Derg*. 2010;32(3):195–200.
9. Field MJ, Boat TF. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. 2011. 1–420 p.
10. Koçkaya G, Wertheimer AI, Kilic P, Tanyeri P, Mert Vural I, Akbulat A, et al. An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. 2014;4(1):47–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.009>
11. Leonard J V., Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000;356(9229):583–7.
12. Weiner DL, Hoffman RP. Inborn errors of metabolism. Vol. 77, Medscape. 2017. p. 673–4.
13. Kamboj M. Clinical Approach to the Diagnoses of Inborn Errors of Metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(5):1113–27.
14. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn

- metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):261–74.
15. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):164–77.
 16. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Neonatology for the generalist - Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(5):511–7.
 17. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer Science & Business Media; 2006.
 18. Enns GM, Packman S. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. *Neoreviews.* 2001;2(8):e192–200.
 19. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. *Pediatr Rev.* 1990;11(7):205–16.
 20. Sutton VR. Inborn errors of metabolism: Identifying the specific disorder. *UpToDate.* 2013.
 21. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998;102(6).
 22. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidurias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014;113(1):46–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.003>
 23. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Şahman H, Özbaş S, Acican D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(1):63–9.
 24. Almannai M, Marom R, Reid Sutton V. Newborn screening: A review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):694–9.
 25. Givler DN, Givler A. Health Screening. In *Treasure Island (FL)*; 2021.
 26. Grosse SD. Does newborn screening save money? the difference between cost-effective and cost-saving interventions. *J Pediatr.* 2005;146(2):168–70.
 27. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. World Health Organization; 1968. p. Russian version of nos. 31-46 bound together (barc. (Public health papers ; no. 34).
 28. Wilcken B. Recent advances in newborn screening. *J Inherit Metab Dis.*

- 2007;30(2):129–33.
29. Berry SA. Newborn Screening. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(2):441–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.03.002>
 30. Tureček F, Scott CR, Gelb MH. Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening. *Methods Mol Biol.* 2007;359:143–57.
 31. Tarini BA. The Current Revolution in Newborn Screening. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(8):767.
 32. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr.* 2001;43(2):97–101.
 33. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2016;39(5):661–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9938-9>
 34. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(8):653–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00053-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00053-9)
 35. Sirrs SM, Lehman A, Stockler S, van Karnebeek CDM. Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2013;110(4):431–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.002>
 36. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(2):40–6.
 37. Clayton PT, Thompson E. Dysmorphic syndromes with demonstrable biochemical abnormalities. *J Med Genet.* 1988;25(7):463–72.
 38. Lang T. Neonatal hypoglycemia. *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(9):718–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.026>
 39. Gataullina S, Delonlay P, Lemaire E, Boddaert N, Bulteau C, Soufflet C, et al. Seizures and epilepsy in hypoglycaemia caused by inborn errors of metabolism. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(2):194–9.
 40. Raghuvver TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1981–90.
 41. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, Marca G la. EXPANDED NEWBORN SCREENING BY MASS SPECTROMETRY: NEW TESTS, FUTURE PERSPECTIVES. *Mass Spectrom Rev.* 2015;(i):221–35.

42. Hoffmann GF, Kölker S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle [Internet]. 1st ed. Vol. 113, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2013. 1755–1773 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00046-0>
43. Christou C, Gika HG, Raikos N, Theodoridis G. GC-MS analysis of organic acids in human urine in clinical settings: A study of derivatization and other analytical parameters. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* [Internet]. 2014;964:195–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.12.038>
44. Peng M, Fang X, Huang Y, Cai Y, Liang C, Lin R, et al. Separation and identification of underivatized plasma acylcarnitine isomers using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the differential diagnosis of organic acidemias and fatty acid oxidation defects. *J Chromatogr A* [Internet]. 2013;1319:97–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2013.10.036>
45. Fernhoff PM. Newborn Screening for Genetic Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(3):505–13.
46. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of pompe disease muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):923–7.
47. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
48. Cleary MA. Phenylketonuria. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)*. 2015;25(3):108–12.
49. Marsden DL, Rohr FJ, Costas KC. Inborn errors of metabolism: Nutritional Management of Phenylketonuria [Internet]. Vols. 3–4, Encyclopedia of Human Nutrition. Elsevier Ltd.; 2012. 11–15 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00156-2>
50. Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Licht R, Van Spronsen FJ, Sergeant JA. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: Effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(6):419–30.
51. Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Licht R, Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: Associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;40(1):7–15.
52. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2017;11(5):63–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114196><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5669513>

53. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: Function, structure, and regulation. *IUBMB Life*. 2013;65(4):341–9.
54. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. *Metab Mol bases Inherit Dis*. 2001;2(May):1725–1776.
55. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-Metabolizing Genes GTP Cyclohydrolase I, 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin Synthase, Sepiapterin Reductase, Carbinolamine-4a- Dehydratase, and Dihydropteridine Reductase. *Hum Mutat*. 2006;0(August):1–6.
56. Bowersox J. National Institutes of Health consensus development conference statement: Phenylketonuria: Screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108(4):972–82.
57. Comert ugba K, And Koksall2 G. Daily practices of phenylketonuria in various centres in Turkey “ a retrospective , cross -sectional study .” *Int Res J Public Environ Heal*. 2017;4(April):48–54.
58. Ozguc M, Ozalp I, Coskun T, Yilmaz E, Erdem H, Ayter S. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients. *J Med Genet*. 1993;30(2):129–30.
59. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):405–8.
60. Walter JH, Lachmann RH, Burgard P. Hyperphenylalaninaemia. In: *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. Springer; 2012. p. 251–64.
61. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle*. 2010;68(2):58–69.
62. Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: Indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;107(1–2):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.005>
63. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011;104(SUPPL.):S19–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.009>
64. Erlandsen H, Stevens RC. A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(2):213–30.
65. Michals-Matalon K. Sapropterin dihydrochloride, 6-R-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin, in the treatment of phenylketonuria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(2):245–51.

66. Zhang MH, Setchell KDR, Zhao J, Gong JY, Lu Y, Wang JS. Δ 4-3-oxosteroid-5 β -reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(7):859–69.
67. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard J V., McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:1–9.
68. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: A review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):212–21.
69. Mitchell G, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D,(eds). In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 8th ed. McGraw-Hill; 2001.
70. Liang H-CL, Shertzer HG, Nebert DW. “Oxidative Stress” Response in Liver of an Untreated Newborn Mouse Having A 1.2-Centimorgan Deletion On Chromosome 7. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;182(3):1160–5.
71. De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):302–7.
72. Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, Gray GF, Jenkinson L, Verma IC. Tyrosinemia type I - Diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2006;73(2):163–5.
73. Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H, et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–8.
74. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* [Internet]. 2017;19(12):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.101>
75. Natt E, Kida K, Odievre M, Di Rocco M, Scherer G. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(19):9297–301.
76. Maydan G, Andresen BS, Madsen PP, Zeigler M, Raas-Rothschild A, Zlotogorski A, et al. TAT gene mutation analysis in three Palestinian kindreds with oculocutaneous tyrosinaemia type II; characterization of a silent exonic transversion that causes complete missplicing by exon 11 skipping. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(5):620–6.
77. Al-Essa MA, Rashed MS, Ozand PT. Tyrosinaemia type II: An easily diagnosed metabolic disorder with a rewarding therapeutic response. Vol. 5, *Eastern Mediterranean Health Journal*. 1999. p. 1204–7.

78. Mitsubuchi H, Nobukuni Y, Hayashida Y, Ohta K, Indo Y, Akaboshi I, et al. Gene analysis of maple syrup urine disease (MSUD). *Rinsho Byori*. 1993;41(5):484–91.
79. Ronald Zielke H, Zielke CL, Baab PJ, Collins RM. Large neutral amino acids auto exchange when infused by microdialysis into the rat brain: Implication for maple syrup urine disease and phenylketonuria. *Neurochem Int*. 2002;40(4):347–54.
80. Ogier De Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol*. 2002;7(1):65–74.
81. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-Chain Amino Acid Metabolism: From Rare Mendelian Diseases to More Common Disorders. *Hum Mol Genet*. 2014;(310):1–48.
82. Chuang D, Shih V. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc. eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill; 2001. 1971–2005 p.
83. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 1995;41(1):62–8.
84. Wajner M, Coelho DM, Barschak AG, Araújo PR, Pires RF, Lulhier FLG, et al. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(5):505–12.
85. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:329–41.
86. Blackburn PR, Gass JM, Pinto e Vairo F, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;10:57–66.
87. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014;112(3):210–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>
88. Zhou M, Lu G, Gao C, Wang Y, Sun H. Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm). *J Biol Chem*. 2012;287(28):23397–406.
89. Skvorak KJ, Hager EJ, Arning E, Bottiglieri T, Paul HS, Strom SC, et al. Hepatocyte transplantation (HTx) corrects selected neurometabolic abnormalities in murine intermediate maple syrup urine disease (iMSUD).

- Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2009;1792(10):1004–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.08.006>
90. Axler O, Holmquist P. Intermittent maple syrup urine disease: Two case reports. *Pediatrics*. 2014;133(2).
 91. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: An updated review. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(4):319–25.
 92. Imperlini E, Santorelli L, Orrù S, Scolamiero E, Ruoppolo M, Caterino M. Mass spectrometry-based metabolomic and proteomic strategies in organic acidemias. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
 93. Kölker S, Burgard P, Sauer SW, Okun JG. Current concepts in organic acidurias: Understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(4):635–44.
 94. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated methylmalonic acidemia. GeneReview. University of Washington, Seattle; 2016.
 95. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):1–36.
 96. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res*. 2007;62(2):225–30.
 97. Coman D, Huang J, McTaggart S, Sakamoto O, Ohura T, McGill J, et al. Renal transplantation in a 14-year-old girl with vitamin B12-responsive cblA-type methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(2):270–3.
 98. Fowler B, Leonard J V., Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):350–60.
 99. Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):315–21.
 100. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):0–1.
 101. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and Propionic Aciduria. *Am J Med Genet - Semin Med Genet*. 2006;142C(2):104–12.
 102. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, La Marca G, Donati MA. N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology*. 2010;97(3):286–90.

103. Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci.* 2006;78(8):803–11.
104. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, y Valle, D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
105. Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic acidemia. *GeneReviews Seattle Univ Washingt.* 2012;
106. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1041–57.
107. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia; 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6] In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al.(eds): *GeneReviews*®[Internet]. In: University of Washington: Seattle, WA. Available. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>; 1993.
108. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute Management of Propionic Acidemia. *Mol Genet Metab.* 2014;105(1):16–25.
109. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;105(1):26–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.034>
110. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Böhles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab.* 2003;79(4):303–4.
111. Zwickler T, Riderer A, Haege G, Hoffmann GF, Kölker S, Burgard P. Usefulness of biochemical parameters in decision-making on the start of emergency treatment in patients with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):31–7.
112. De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(3):415–23.
113. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):9. Available from: <http://www.orphandis.com/content/7/1/9>
114. Ensenauer R, Vockley J, Willard J, Huey JC, Sass O, Edland SD, et al. A Common Mutation Is Associated with a Mild, Potentially Asymptomatic

- Phenotype in Patients with Isovaleric Acidemia Diagnosed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet.* 2004;1136–42.
115. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2006;142(2):95–103.
 116. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard J V., Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2006;59(6):840–7.
 117. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2017;40(1):75–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
 118. Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: Outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(4):503–7.
 119. Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev.* 2006;28(3):136–40.
 120. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2003;121 C(1):38–52.
 121. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2006;142 C(2):86–94.
 122. Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, Inoue Y, Kuhara T. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol.* 2005;32(4):256–61.
 123. Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Biotinylation of histones by human serum biotinidase: Assessment of biotinyl-transferase activity in sera from normal individuals and children with biotinidase deficiency. Vol. 56, *Biochemical and Molecular Medicine.* 1995. p. 76–83.
 124. Baumgartner ER, Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *Int J Vitam Nutr Res Int Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 1997;67(5):377–84.
 125. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle (Eds), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* McGraw-Hill New York; 2001. p. 3935–62.
 126. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, Meyers GA, Fleischhauer K, Buck GA, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res.* 1997;42(6):840–8.

127. Broda E, Baumgartner ER, Scholl S, Stopsack M, Horn A, Rhode H. Biotinidase determination in serum and dried blood spots - High sensitivity fluorimetric ultramicro-assay. *Clin Chim Acta*. 2001;314(1–2):175–85.
128. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2010;100(1):6–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.01.003>
129. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):474–474.
130. Orho M, Bosshard NU, Buist NRM, Gitzelmann R, Aynsley-green A, Blümel P, et al. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *J Clin Invest*. 1998;102(3):507–15.
131. Bachrach BE, Weinstein DA, Orho-Melander M, Burgess A, Wolfsdorf JI. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: Report of three new mutations. *J Pediatr*. 2002;140(6):781–3.
132. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. HEPATIC GLYCOGEN SYNTHASE DEFICIENCY: AN INFREQUENTLY RECOGNIZED CAUSE OF KETOTIC HYPOGLYCEMIA. *Mol Genet Metab*. 2006;87(4):284–8.
133. Chou J, Matern D, Mansfield B, Chen Y-T. Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6- Phosphatase Complex. *Curr Mol Med*. 2002;2(2):121–43.
134. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis*. 2014;38(3):511–9.
135. Weinstein DA, Somers MJG, Wolfsdorf JI. Decrease urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease. *J Pediatr*. 2001;138(3):378–82.
136. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: Etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(12):676–88.
137. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):1–29.
138. Ding J, Huang Y, Yang H, Zhang Q, Hou X, Liu X, et al. Analysis of clinical features of 6 patients with infantile type glycogen storage disease type II. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese J Pediatr*. 2015;53(6):436–41.
139. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke

- JHJ, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: Implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(6):713–6.
140. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: From pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(JUL):1–14.
 141. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):131–41.
 142. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis [Internet].* 2016;39(5):697–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9932-2>
 143. Derks TGJ, Smit GPA. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):545–50.
 144. Paradas C, Akman HO, Ionete C, Lau H, Riskind PN, Jones DE, et al. Branching Enzyme Deficiency: Expanding the Clinical Spectrum. *JAMA Neurol.* 2014;71(1):41–7.
 145. Bruno C, Van Diggelen OP, Cassandrini D, Gimpelev M, Giuffrè B, Donati MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV). *Neurology.* 2004;63(6):1053–8.
 146. Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: An effective therapy in McArdle’s disease. *Ann Neurol.* 2006;59(6):922–8.
 147. DiMauro S, Andreu A, Bruno C, Hadjigeorgiou G. Myophosphorylase Deficiency (Glycogenosis Type V McArdle Disease). *Curr Mol Med.* 2005;2(2):189–96.
 148. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol.* 2008;65(6):786–9.
 149. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):865–70.
 150. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Transl Sci Rare Dis.* 2016;1(1):45–72.
 151. Grünert SC, Hannibal L, Spiekerkoetter U. The Phenotypic and Genetic Spectrum of Glycogen Storage Disease Type VI. *Genes (Basel).* 2021;12.
 152. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis [Internet].* 2017;40(2):171–6. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>

153. Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Schwartz I V.D. Epidemiological aspects of hereditary fructose intolerance: A database study. *Hum Mutat.* 2021;42(12):1548–66.
154. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(2):231–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.004>
155. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1–2):179–80.
156. Braissant O, McLin VA, Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):595–612.
157. Blair NF, Cremer PD, Tchan MC. Urea cycle disorders: A life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adults. *Pract Neurol.* 2015;15(1):45–8.
158. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2282–92.
159. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al. Urea cycle disorders overview. *GeneReviews* (®). 1993;
160. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al, editors *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: The McGraw Hill; 2001. p. 1909–63.
161. Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Argininemia presenting with progressive spastic diplegia. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2011;44(3):218–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.003>
162. Korman SH, Gutman A, Stemmer E, Kay BS, Ben-Neriah Z, Zeigler M. Prenatal diagnosis for arginase deficiency by second-trimester fetal erythrocyte arginase assay and first-trimester ARG1 mutation analysis. *Prenat Diagn.* 2004;24(11):857–60.
163. Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res.* 2009;66(1):96–101.
164. Brunetti-pierri N, Erez A, Shchelochkov O, Craigen W, Lee B. Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency: a result of nitric oxide deficiency? *Mol Genet Metab.* 2009;98(1–2):195–7.
165. Erez A, Nagamani SCS, Shchelochkov OA, Premkumar MH, Campeau PM, Chen Y, et al. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric

- oxide production. *Nat Med*. 2011;17(12):1619–26.
166. Scaglia F, Brunetti-pierri N, Kleppe S, Marini J, Carter S, Garlick P, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *Am Soc Nutr Sci*. 2004;(7).
 167. Tuchman M, Jaleel N, Morizono H, Sheehy L, Lynch MG. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase gene. *Hum Mutat*. 2002;19(2):93–107.
 168. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr*. 2003;162(6):410–6.
 169. Choi DE, Lee KW, Shin YT, Na KR. Hyperammonemia in a patient with late-onset ornithine carbamoyltransferase deficiency. *J Korean Med Sci*. 2012;27(5):556–9.
 170. Martínez AI, Pérez-Arellano I, Pekkala S, Barcelona B, Cervera J. Genetic, structural and biochemical basis of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;101(4):311–23.
 171. Häberle J, Schmidt E, Pauli S, Rapp B, Christensen E, Wermuth B, et al. Gene structure of human carbamylphosphate synthetase 1 and novel mutations in patients with neonatal onset. *Hum Mutat*. 2003;21(4):444.
 172. Häberle J. Role of carginic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;327.
 173. Woo HI, Park HD, Lee YW. Molecular genetics of citrullinemia types I and II. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2014;431:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.032>
 174. Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet*. 2002;47(7):333–41.
 175. Fiermonte G, Soon D, Chaudhuri A, Paradies E, Lee PJ, Krywawych S, et al. An Adult with Type 2 Citrullinemia Presenting in Europe. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1408–9.
 176. Mehta A, Beck M, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Widmer U. History of lysosomal storage diseases: an overview. *Fabry Dis Perspect from 5 years FOS*. 2006;
 177. Meikle PJ, Ranieri E, Ravenscroft EM, Hua CT, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30:104–10.
 178. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2009;1793(4):684–

96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.12.001>
179. ÖZKARA HA, TOPÇU M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.* 2004;26(6):363–6.
180. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 2008;372(9645):1263–71.
181. Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:851–3.
182. Biegstraaten M, Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. “Non-neuronopathic” Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):337–49.
183. Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann-Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. Vol. 3, *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* McGraw– Hill, New York; 2001. 3589–3610 p.
184. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr.* 2004;145(1):77–81.
185. Walkley SU, Vanier MT. Pathomechanisms in Lysosomal Storage Disorders. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2009;1793(4):726–36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4382014&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
186. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):654–63.
187. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick diseases: Findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology.* 2006;238(1):339–45.
188. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Vanier Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(16):121–46.
189. Cox TM. Substrate reduction therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Int J Paediatr Suppl.* 2005;94(447):69–75.
190. Victor S, Coulter JBS, Besley GTN, Ellis I, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. Niemann-Pick disease: Sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):775–85.
191. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of fabry renal disease: Influence of α -galactosidase a activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):122–38.

192. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):425–33.
193. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Eveslage M, Karabul N, Kaufeld J, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat—outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2021;49(251).
194. Dierks T, Schlotawa L, Frese MA, Radhakrishnan K, von Figura K, Schmidt B. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucopolidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease - Lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2009;1793(4):710–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.015>
195. Williams IM, Pineda R, Neerukonda VK, Stagner AM. Mucopolysaccharidosis Type I—Associated Corneal Disease: A Clinicopathologic Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2021;231:39–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.05.014>
196. Kingma SDK, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; Challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;29(2):145–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
197. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(4):473–80.
198. Sousa Martins R, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R. Hunter Syndrome: The Phenotype of a Rare Storage Disease. *Cureus.* 2022;14(2):0–7.
199. Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat.* 2001;18(4):264–81.
200. Cadena Arteaga JA, Lasso Andrade FA, Achicanoy Puchana DM, Achicanoy Puchana DF, Caicedo Morillo GN, Medina Bravo PA, et al. Mucopolysaccharidosis type IV: report of 5 cases of Morquio Syndrome. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2022;17(2):385–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.012>
201. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):165–74.
202. Pohl S, Marschner K, Storch S, Bräulke T. Glycosylation- and phosphorylation-dependent intracellular transport of lysosomal hydrolases. *Biol Chem.* 2009;390(7):521–7.
203. Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolidoses overview: Past, present, and future. *Int*

J Mol Sci. 2020;21(18):1–20.

204. Pohl S, Encarnação M, Castrichini M, Müller-Loennies S, Muschol N, Braulke T. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucopolipidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(1):124–32.
205. Cipolla CM, Lodhi IJ. Peroxisomal Dysfunction in Age-Related Diseases. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;28(4):297–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.12.003>
206. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med*. 2004;25(5–6):495–520.
207. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):257–65.
208. Kojima K, Nakajima T, Taga N, Miyauchi A, Kato M, Matsumoto A, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*. 2019;142(2):322–33.
209. Başol E, Işık A. Türkiye’de Sağlık Politikalarında Güncel Gelişmeler: Sağlıkta Dönüşüm Programından Günümüze Bazı Değerlendirme ve Öneriler. *Int Anatolia Acad Online Journal/Social Sci J* [Internet]. 2015;2(2):1–26. Available from: <http://iaaoj.com/index.php/sosyalbilimler/article/view/104>
210. TOKATLIOGLU I, TOKATLIOGLU Y. Catastrophic Health Expenditures’ Capacity to Create Poverty in Turkey in 2002-2011. *Ekon Yaklasim*. 2013;24(87):1.
211. Ke X, David B E, Kei K, Riadh Z, Jan K, Christopher J M. Household catastrophic health expenditure: a multicountry analysis. *Lancet* [Internet]. 2003;362(9378):111–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=12867110>
212. Çınaroğlu S, Şahin B. Katastrofik Sağlık Harcaması ve Yoksullaştırıcı Etki. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg*. 2016;19(1):73–86.
213. Ganesh R, Abinesh R, Janakiraman L. Clinical Spectrum of Inherited Disorders of Metabolism. *Indian J Pediatr*. 2019;
214. Arif H, Farhan Thejeal R, Arif HS, Thejeal RF, Farhan A. Inborn Errors of Metabolism Status in Iraq. *Artic IOSR J Pharm Biol Sci* [Internet]. 2016;11(2):58–62. Available from: www.iosrjournals.org
215. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: A 3-year pilot study in Zhejiang Province,

- China. *BMC Pediatr.* 2012;12.
216. TNSA. Hacettepe Üniversitesi Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması [Internet]. Hacettepe University of Population Studies. 2018. 148–149 p. Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf
 217. Qi X, Xu J, Shan L, Li Y, Cui Y, Liu H, et al. Economic burden and health related quality of life of ultra-rare Gaucher disease in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):1–12.
 218. McHenga M, Chirwa GC, Chiwaula LS. Impoverishing effects of catastrophic health expenditures in Malawi. *Int J Equity Health* [Internet]. 2017;16(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12939-017-0515-0>
 219. Ravangard R, Jalali FS, Bayati M, Palmer AJ, Jafari A, Bastani P. Household catastrophic health expenditure and its effective factors: a case of Iran. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. 2021;19(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00315-2>
 220. Wang SY, Valero-Elizondo J, Ali HJ, Pandey A, Cainzos-Achirica M, Krumholz HM, et al. Out-of-pocket annual health expenditures and financial toxicity from healthcare costs in patients with heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14).
 221. MANAVGAT G, SAYGILI F, AUDIBERT M. Examining the Economic Burden of Out-of-Pocket Health Expenditures for Households in Different Socio-Economic Groups in Turkey. *Sosyoekonomi.* 2020;28(46):25–49.
 222. Guest JF, Bai JJ, Taylor RR, Sladkevicius E, Lee PJ, Lachmann RH. Costs and outcomes over 36 years of patients with phenylketonuria who do and do not remain on a phenylalanine-restricted diet. *J Intellect Disabil Res.* 2013;57(6):567–79.
 223. Wang L, Zou H, Ye F, Wang K, Li X, Chen Z, et al. Household financial burden of phenylketonuria and its impact on treatment in China: a cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):369–76.
 224. Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(1):121–31.
 225. Knaul FM, Wong R, Arreola-Ornelas H, Econ MH, Méndez O, Bitran R, et al. Household catastrophic health expenditures: A comparative analysis of twelve latin American and Caribbean countries. *Salud Publica Mex.* 2011;53(SUPPL. 2):85–95.
 226. Yereli AB, Köktaş AM, Selçuk IŞ. Türkiye ' de Katastrofik Sağlık Harcamalarını Etkileyen Faktörler. *Sosyoekonomi.* 2014;(December).

EKLER

Ek-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takipli olan nadir metabolik hastalığa sahip hastaların ebeveynlerinin yaptığı cepten sağlık harcamaları;

Bu çalışma bir klinik araştırmadır. Tarafınızdan ek bir tetkik istenmeyecektir.

Amacı: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Metabolizma polikliniğinde nadir metabolik hastalık tanısı ile takipli hastaların ve ailelerinin demografik özellikleri incelenecektir. Ailelerin son 6 ay içinde yapmış oldukları cepten harcamalara yönelik anket çalışması yapılarak tek merkezli değerlendirme yapılması, yurtiçi ve yurtdışı kaynakları ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Araştırmada 140 gönüllü bulunacaktır.

Gönüllüye herhangi bir tedavi veya ek tetkik uygulanmayacaktır.

Gönüllü kişi mevcut araştırmada herhangi bir risk ile karşılaşmayacaktır.

Gönüllüye yalnızca anket soruları yöneltilecek ve cevaplama istenilecektir.

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır. Gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü/ Yasal temsilcinin:

Adı-soyadı:

Erişilebilecek telefon numarası:

Tarih:

İmza:

Bilgilendirme yapan sorumlu araştırmacının:

Adı-soyadı: Yasemin YÜKSEL GÜDEK

Tarih:

İmza:

Ek-2 Hasta Takip Formu

“ ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE TAKİPLİ OLAN NADİR METABOLİK HASTALIĞA SAHİP HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN YAPTIĞI CEPTEN YAPILAN SAĞLIK HARCAMALARI.” İsimli akademik amaçlı çalışmanın anket soruları.

1.) Anketi cevaplayanın yakınlık derecesi: a) Anne b) Baba c) Diğer.....

2.) Telefon numarası :

3.) Hastanın Ad/soyadı (baş harfler):

4.) Hastanın dosya numarası / T.C. kimlik no : /

5.) Hastanın yaşı:

6.) Hastanın Cinsiyeti: a) Kız b) Erkek

7.) Hastanın tanısı:

8.) Annenin yaşı :

9.) Babanın yaşı :

10.) Annenin eğitim durumu:

- a) Okuryazar değil
- b) İlkokul
- c) Ortaokul
- d) Lise
- e) Üniversite
- f) Yüksek lisans

11.) Babanın eğitim durumu:

- a) Okuryazar değil
- b) İlkokul
- c) Ortaokul
- d) Lise
- e) Üniversite
- f) Yüksek lisans

12.) Annenin mesleği:

- a) Memur
- b) Vasıflı işçi (mühendis, avukat vs özel sektör)
- c) Vasıfsız işçi
- d) İşsiz
- e) Diğer

13.) Babanın mesleği:

- a) Memur
- b) Vasıflı işçi (mühendis, avukat vs özel sektör)
- c) Vasıfsız işçi
- d) İşsiz
- e) Diğer

14.) Aile tipiniz:

- a) Çekirdek aile
- b) Geniş aile

15.) Yaşadığınız yer:

- a) Ankara merkez
- b) Ankara'nın ilçesi
- c) Ankara dışı şehir merkezi
- d) Ankara dışı ilçe
- e) Ankara dışı köy

16.) Aylık gelirinizi işaretleyiniz:

- a) < 4250 TL
- b) 4250 TL – 6400 TL
- c) 6400 TL – 10.000 TL
- d) > 10.000 TL

17.) Aylık hanenin toplam geliri (varsa ek gelirler, evde çalışan diğer kişilerin gelirleri toplamı) :

..... TL

18.) Sosyal güvenceniz nedir? :

- a) SGK
- b) BAĞKUR
- c) ÖZEL SAĞLIK SİGORTASI
- d) YEŞİL KART
- e) YOK

19.) Parasal açıdan sizce geçim durumunuz nasıl?

- a) Çok iyi
- b) İyi
- c) Orta
- c) Pek iyi değil
- d) Kötü

20.) Eşiniz ile aranızda akraba evliliği var mı? :

Evet / Hayır

I- Evet ise yakınlık dereceniz:

- a) 1. Derece (hala, teyze, amca, dayı çocukları)
- b) 2. Derece (kardeş torunları)
- c) Diğer (daha uzak akraba)

21.) Hasta çocuğunuz dahil toplam kaç çocuğunuz var? :

* 1 * 2 * 3 * 4 * 5 * 6 * 7 * 8 * 9 * 10

22.) Benzer metabolik hastalık tanısı olan başka çocuğunuz var mı? :

Evet / Hayır

23.) Metabolik hastalık tanısıyla (benzer hastalık) ya da tanı konulamayan hastalık nedeni ile ölen çocuğunuz var mı?

Evet / Hayır

I- Evet ise sayısı: 1 2 3 4 5 6 diğer....

24.) Çocuğunuzun tanısı kaç yaşında/kaç aylıkken konuldu? :

Ay: Yenidoğan , 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Yıl:

25.) Çocuğunuzun tanısı yenidoğan tarama programı (topuk kanı) ile mi konuldu? :

Evet / Hayır

26.) Tanı sürecinde hangi hastane ya da merkezlere gittiniz?

(Devlet Hastanesi , Üniversite Hastanesi , Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Özel Hastane gibi belirtiniz)

.....

27.) Çocuğunuzun tanısı hangi hastane ya da merkezde konuldu?

.....

28.) Ankara Şehir Hastanesi'nde kaç yıldır / kaç aydır takiplisiniz ?

.....

29.) Çocuğunuzun tanısı konulduktan sonra genetik danışmanlık aldınız mı? :

Evet / Hayır

30.) Çocuğunuzun bakımında en çok sorumluluğu kim üstleniyor ?

a) Anne b) Baba c) Anne ve Baba d) Aile büyükleri e) Bakıcı

31.) Tanı konulduktan sonra aile yaşantınızda değişiklik oldu mu?

Evet / Hayır

I- Evet ise : a) Geçimsizlik
b) Boşanma süreci
c) Evleri ayırmak durumunda kalma
d) Boşanma (ayrılma)

32.) Tanı konulduktan sonra anne / babanın çalışma durumu etkilendi mi? :

Evet / Hayır

I- Evet ise : a) İşe devamsızlık
b) İşten ayrılmak zorunda kalma
c) İşten çıkarılma

33.) Çocuğunuzun bakımı için bakım ücreti (engellilik maaşı) alıyor musunuz? :

Evet / Hayır

Evet ise aylık miktarı (TL olarak): TL

34.) Çocuğunuzun takip ve tedavisi için valilik, dernek, sosyal yardım fonu gibi yerlerden ek yardım (yol yardımı, medikal bakım yardımı, özel mama ya da beslenme yardımı ..) alıyor musunuz? :

Evet / Hayır

Evet ise aylık miktarı (TL olarak): TL

35.) Devletten hasta çocuğunuz için ekstra bir yardım alıyor musunuz? :

Evet / Hayır

Evet ise belirtiniz :

**36.) Çocuğunuzun tedavi alma şekli hangisi işaretleyiniz :
(birden fazla işaretleyebilirsiniz)**

- a) Özel diyet , beslenme ()
- b) Özel mama ()
- c) İlaç tedavisi ()
- d) Diyet + İlaç tedavisi ()
- e) Vitamin ve mineral ()
- f) Enzim tedavisi ()
- g) Organ transplantasyonu (karaciğer nakli gibi) ()
- h) KİT (kemik iliği transplantasyonu) ()

**37.) Tedavi alış şekli nasıl işaretleyiniz:
(birden fazla işaretleyebilirsiniz)**

- a) Ayaktan tedavi ()
- b) Günü birlik hastaneye yatırılarak tedavi ()
- c) Yataklı servise yatırılarak tedavi ()

**38.) Tıbbi tedavi için aşağıdakilerden bir yada birkaçına para ödüyorsanız
işaretleyiniz :**

- a) Farklı beslenme özel diyet ()
- b) özel mama ()
- c) İlaç ()
- d) Enzim ()
- e) Vitamin ve mineral ()
- f) Diğer ()

**39.) Tıbbi tedavi için aşağıdakilerden herhangi birine para ödüyorsanız en son
aldığınız tedaviye ne kadar ödediniz? (TL olarak yazınız) :**

- a) Farklı beslenme, özel diyet: TL
- b) özel mama: TL
- c) İlaç : TL
- d) Enzim : TL
- e) Vitamin ve mineral : TL
- f) Diğer: TL

40.) Bu tıbbi tedaviyi ne kadar sıklıkta alıyorsunuz ? :

- a) Farklı beslenme, özel diyet:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- b) Özel mama:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- b) İlaç:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- c) Enzim:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir

- d) Vitamin ve mineral:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- e) Diğer :
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir

41.) Aşağıdaki medikal bakım ve özel ekipmanlardan devletin karşılamadığı cebinizden para harcayarak ödemeniz gerekenleri işaretleyiniz :

- a) Nazogastrik sonda ()
b) İdrar sondası ()
c) Gastrostomi tüpü ()
d) Hasta alt bezi ()
e) Özel ortopedik ekipman ()
f) Tekerlekli sandalye ()
g) Mekanik ventilatör ()
h) Diğer ()

42.) Medikal bakım ve özel ekipman için para ödediyseniz en son hangisine ne kadar ödediniz? (TL olarak yazınız) :

- a) Nazogastrik sonda: TL
b) İdrar sondası : TL
c) Gastrostomi tüpü: TL
d) Hasta alt bezi: TL
e) Özel ortopedik ekipman: TL
f) Tekerlekli sandalye: TL
g) Mekanik ventilatör: TL
h) Diğer: TL

43.) Medikal bakım veya özel ekipmanı ne kadar sıklıkta alıyorsunuz? :

- a) Nazogastrik sonda:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- b) İdrar sondası :
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- c) Gastrostomi tüpü:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- d) Hasta alt bezi:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- e) Özel ortopedik ekipman:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- f) Tekerlekli sandalye:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- g) Mekanik ventilatör:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir
- h) Diğer:
Her gün / Haftada bir / 2 Haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 Ayda bir / Yılda bir

44.) Çocuğunuz özel eğitim alıyor mu? :

Evet / Hayır

- I- Evet ise:** a) Ne kadar süredir (ay / yıl) özel eğitim alıyor?
b) Para ödüyorsanız aylık maliyeti ne kadar? : TL

45.) Fizik tedavi ve rehabilitasyon alıyor mu? :

Evet / Hayır

- I- Evet ise:** a) Ne kadar süredir (ay / yıl) alıyor?
b) Para ödüyorsanız aylık maliyeti ne kadar? : TL

46.) Kontrol, takip ve tedavi için hangi sıklıkta hastaneye başvurmanız gerekli? :

Haftada bir / 2 haftada bir / Ayda bir / 2 Ayda bir / 3 Ayda bir / 6 ayda bir / Yılda bir / Diğer

47.) Kontrol, takip ve tedavi için hangi sıklıkta (ay / hafta) hastaneye başvurabiliyorsunuz belirtiniz :

.....

48.) Çocuğunuzun takipli olduğu merkezde kontrol ya da tedavisi için il değiştirmeniz gerekiyor mu? :

Evet / Hayır

- I- Evet ise :** a) Şehirler arası seyahat için ne kadar para ödüyorsunuz: TL
b) Konaklama için ne kadar para ödüyorsunuz: TL / Ödemiyorum
c) Yeme içme için ne kadar para ödüyorsunuz: TL

- II- Hayır ise:** a) Toplu taşıma kullanıyorsanız ne kadar para ödüyorsunuz: TL
b) Diğer ulaşım araçlarını kullanıyorsanız (taksi ya da kendi aracınız) ne kadar para ödüyorsunuz:..... TL
c) Yeme içme için ne kadar para ödüyorsunuz:..... TL

49.) Çocuğunuzun bakımı sırasında yaşamınızda zorluklar oldu mu? :

Evet / Hayır

I- Evet ise hangi zorluklarla karşılaştıysanız işaretleyiniz (birden fazla işaretleyebilirsiniz)

- a) Maddi yetersizlik ()
b) Ulaşım imkanlarında yetersizlik ()
c) Evde bakım sürecinde yaşanan güçlükler ()
d) Diyetine uymada güçlük ()
e) İşe devam etmekte güçlük ()
f) Çocuğumun hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmamam ()
g) Diğer ...

50.) Çocuğunuzun tedavisi sırasında yaşamınızda zorluklar oldu mu? :

Evet / Hayır

I- Evet ise hangi zorluklarla karşılaştıysanız işaretleyiniz (birden fazla işaretleyebilirsiniz)

- a) Maddi yetersizlik ()
- b) Ulaşım imkanlarında yetersizlik ()
- c) Takipli olduğu merkezin farklı ilde olması ()
- d) Konaklamada zorluk ()
- e) Tedaviye ulaşmada zorluk ()
- f) Yurt dışı ilaçlarına ulaşmakta zorluk ()
- g) Tedavi hakkında yeterli bilgiye sahip olmamam ()
- h) Her enzim tedavisi öncesinde hastaneye başvurmak zorunda olmak ()
- i) Diğer ...

51.) Çocuğunuzun kontrollerini zamanında yaptırabiliyor musunuz? :

Evet / Hayır

I- Hayır ise nedeni nedir? (birden fazla işaretleyebilirsiniz)

- a) Maddi yetersizlik ()
- b) Ulaşım imkanları yetersiz ()
- c) Konaklama konusunda güçlük ()
- d) Kontrol zamanlarını bilmiyorum ()
- e) Diğer ...

52.) Son 6 ay içinde acil servise kaç defa başvurduunuz belirtiniz :

.....

53.) Son 6 ay içinde hastanede kaç defa yatırılarak izlendi belirtiniz :

.....

54.) Sadece bu çocuk için aylık harcadığınız (hastalığına özel) miktar / cebinizden ödediğiniz miktar ne kadar?

..... TL

Ek-3 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onam Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1428 No’lu alışma

Ankara Şehir Hastanesi ocuk Metabolizma Kliniği’nden ‘‘ocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği’nde Takipli Olan Nadir Metabolik Hastalığa Sahip Hastaların Ebeveynlerinin Yaptığı Cepten Sağlık Harcamaları’’ konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

30/03/2022

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Takipli Olan Nadir Metabolik Hastalığa Sahip Hastaların Ebeveynlerinin Yaptığı Cepten Sağlık Harcamaları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlık.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Metabolizma Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr.Yasemin YÜKSEL GÜDEK'in tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Takipli Olan Nadir Metabolik Hastalığa Sahip Hastaların Ebeveynlerinin Yaptığı Cepten Sağlık Harcamaları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKÖL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-1428		Tarih: 30/03/2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Takipli Olan Nadir Metabolik Hastalığa Sahip Hastaların Ebeveynlerinin Yaptığı Cepten Sağlık Harcamaları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
			E	K	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye, M. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yasemin YÜKSEL GÜDEK

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2017)

Mustafa Kaynak Anadolu Lisesi (2006-2010)

Sümer Mehmet Ali Ülker İlköğretim Okulu (1998-2006)

III- Unvanları

Doktor – 2017

IV- Mesleki deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

Denizli Bekilli Toplum Sağlığı Merkezi / Pratisyen Hekim (2017-2018)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

1. **Mart 2020** Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
2. **Kasım 2020** Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri” Katılımcı
3. **Ekim 2021** Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Katılımcı