



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORGANİK ASİDEMİLERDE METABQOL 1.0 ANKETİ İLE
NÖROLOJİK MORBİDİTE VE PSİKİYATRİK HASTALIK
YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe ŞENOL ERSAK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORGANİK ASİDEMİLERDE METABQOL 1.0 ANKETİ İLE
NÖROLOJİK MORBİDİTE VE PSİKİYATRİK HASTALIK
YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe ŞENOL ERSAK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göknur HALİLOĞLU

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

İlk tanıdığım günden beri bilimsel yönüyle ufkumu açan, beni yeni şeyler öğrenmeye teşvik eden, her koşulda sorularıma yanıt veren, bilgisiyle ve güler yüzüyle yolumu aydınlatan tez danışmanım Prof. Dr. Göknur Haliloğlu'na;

Disiplini, öğretme sevgisi ve insani yönüyle bana hekimliği sevdiren kıymetli hocamız Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı'ya;

Enerjisiyle ve bilgi birikimiyle beni her zaman destekleyen Doç. Dr. Tuna Çak'a;

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından Dr. Sıla Akarçay ve Dr. Nagihan Özer'e;

Bana her konuda destek olan, dönem arkadaşlarım Dr. Zelal Yalınkaya, Dr. Cansu Cihan, Dr. Özge Doğan ve Dr. Onur Uğurlu'ya;

Bu süreçte her zaman yanımda olan, bana her konuda destek veren canım eşim Dr. Can Ersak'a;

Her zaman aklının bende olduğunu bildiğim koruyucu meleğim canım ablam Zeynep Şenol Çalışkan'a;

Bugüne gelmemde en büyük emeğe sahip olan, her anımda varlıklarını hissettiğim en kıymetlilerim canım annem ve babam, Oya ve Mehmet Şenol'a;

Bana ailemin uzaklığını hissettirmeyen, kendi çocuklarından ayırmayan ikinci annem ve babam Tülay ve Şefik Ersak'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şenol Ersak, A. Organik Asidemilerde MetabQoL 1.0 Anketi ile Nörolojik Morbidite ve Psikiyatrik Hastalık Yükünün Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2022. Organik asidemiler, toplumda nadir görülen, çeşitli nörometabolik yollardaki enzim eksikliklerinden kaynaklanan kalıtsal metabolik hastalıklardır. Klasik organik asidemilerde klinik bulgulardaki farklılıklar, rezidüel enzim aktivitesi, başlangıç yaşı, toksik endojen metabolitlerin birikimi (organik asitler ve türevleri), kan beyin bariyerinin geçirgenliği, mutasyona uğramış genin diğer genler veya çevre ile etkileşimleri gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir. Organik asidemilerde genellikle zihinsel yetersizlik, nöbetler, hareket bozuklukları (distoni, koreatetoz, spastisite veya ataksi), davranış ve/veya psikiyatrik sorunlar gibi uzun dönem nörolojik komplikasyonların geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda entoksikasyon tipinde bir metabolik hastalık grubu olan organik asidemiler içerisinde metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA) ve izovalerik asidemi (İVA) tanıları ile izlenmekte olan hastalara ve ebeveynlerine, entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların hastalar üzerindeki özgül etkisini ele alan ilk yaşam kalitesi anketi olan MetabQoL 1.0 anketini uygulayarak, organik asidemilerde bu anketin geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmesini yapmak, hastaların dosya bilgileri ve muayeneleri ile nörolojik ve psikiyatrik morbiditelerini belirlemek, kronik hastalık yükünün sonuçlarla ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında MMA, PA ve İVA tanısı ile halen izlenmekte olan, 8-18 yaşları arasında 29 hasta ve bakım veren 29 ebeveyni ile ilgili veriler değerlendirilmiştir. MetabQoL 1.0 anketi geçerliliğinin değerlendirilebilmesi için karşılaştırma amacıyla çocukluk çağında en sık kullanılan yaşam kalitesi anketi olan ‘Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği’ kullanılmıştır. Hastalardan 22’sinin anket çalışması ve değerlendirmeleri hastanede yapılmış, kalan 7 hastanın dosya bilgileri bilgi işletim sistemi kullanılarak elde edilmiş ve anket çalışması telefon aracılığı ile yapılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda MetabQoL 1.0 anketinin geçerli ve güvenilir olduğu gösterildi (Cronbach alfa katsayıları 0,64-0,9). Çalışmaya alınan 29 hastanın ortalama yaşı 12,62 (\pm 3,4), ortanca yaşı 13 idi. Hastaların 17’si kız, 12’si erkek idi. Muayene edilebilen 22 hastanın

14'ünde (%63,6) nörolojik muayene bulgusu vardı. Psikiyatrik değerlendirme yapılabilen 20 hastanın 17'sinde (%85) psikiyatrik bozukluk olduğu belirlendi. MetabQoL 1.0 anketlerinin fiziksel, bilişsel ve toplam puan ortancaları, çocuk ölçeklerinde, ebeveyn tarafından bildirilen puanlardan daha düşüktü. Ebeveynlerin MetabQoL 1.0 anketlerinin bilişsel ortancaları çocukların puanlarına göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,023$). Çocukların MetabQoL 1.0 anketlerinin ciddiyet puan ortancaları, ebeveynlerin puanına göre daha yüksekti ($p=0,011$). Tanı grupları arasında MetabQoL 1.0 anketlerinde ebeveyn sosyal puanı bakımından anlamlı fark bulundu ($p= 0,017$). Buna göre İVA grubunun MetabQoL 1.0 anketi ebeveyn sosyal puan ortancası anlamlı olarak diğer iki tanı grubundan daha yüksekti. Gelişim basamakları yaşına göre geri olan hastalar, gelişim basamakları yaşı ile uyumlu olan hastalarla karşılaştırıldığında, MetabQoL 1.0 anketi ebeveyn sosyal puanı ($p=0,041$) ve toplam puanı ($p=0,025$) arasında anlamlı fark bulundu. Gelişim geriliği olan hastaların MetabQoL 1.0 anketi ebeveyn sosyal puan ve toplam puan ortancası (sırayla 64,2/68,2), gelişim geriliği olmayan hastalara göre (sırayla 75/82,6) daha düşük bulundu. Erken ve geç tanı alan hastalar karşılaştırıldığında, MetabQoL 1.0 anketi ebeveyn fiziksel puanı ($p=0,008$), bilişsel puan ($p=0,042$) ve toplam puan ($p=0,022$) arasında ve çocuk sosyal ve toplam puanları arasında anlamlı fark bulundu. Geç tanı alan hastaların ebeveyn fiziksel, bilişsel ve toplam puan ortancaları (sırayla 66,3/81,2/68,2) erken tanı alan hastaların ebeveyn ortancalarına göre daha düşük saptandı (sırayla 80,7/91,6/80,7). Geç tanı alan hastaların çocuk sosyal ve toplam puan ortancaları, erken tanı alan hastalara göre daha düşük saptandı (sırayla 73,2/61,5 ve 92,8/78,8). Erken ve geç tanı alan hastaların nörolojik bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bulguların başlangıç yaşı ve tanı alma arasında geçen süre ile hastaların nörolojik bulguları ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYK) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Nöbeti olan ve olmayan hastaların MetabQoL 1.0 anketi ölçek puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Nörolojik ve psikiyatrik morbiditesi olan hastalarda kronik hastalık yükü ve yaşam kalitesi ölçekleri arasında fark bulunmaması, hasta ailelerinin metabolik hastalık kontrolüne odaklandığını gösterebilir. Erken ve geç tanı alan hasta gruplarındaki farklılıklar erken tanının önemini vurgulamaktadır. Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar, uygun metabolik yönetim ile bazı bulguların kontrol altına alınabildiği ancak nörolojik ve psikiyatrik

morbiditesi fazla olan bir hastalık grubudur. Bu çalışmada, bilgilerimiz dahilinde, MetabQoL 1.0 anketi geliştirildiği merkez dışında ilk kez farklı bir dilde ve grupta uygulanmıştır. Hastalar ve ebeveynleri tarafından yaşam kalitesinin farklı akslarda değerlendirilmesi, hastalığın psikososyal olarak ele alınmasını sağlamanın ötesinde, klinik izlem ve ileride planlanacak araştırmalarda sonlanım noktalarından birisi olarak önem kazanacaktır. Hastaların fiziksel, bilişsel ve sosyal alanlarda değerlendirilmeleri, ilgili uzmanlık alanlarının ötesinde, sosyal hizmet uzmanları, psikologlar, diyetisyenler, rehabilitasyon hizmetlerini içeren multidisipliner izlemin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar, Metilmalonik asidemi, Propiyonik asidemi, İzovaleik asidemi, MetabQoL 1.0 Anketi, Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

ABSTRACT

Assessment of Neurological Morbidity and Psychiatric Disease Burden with MetabQoL 1.0 Questionnaire in Organic Acidemias, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, Ankara-2022. Organic acidemias are rare inherited metabolic diseases caused by enzyme deficiencies in various neurometabolic pathways. Phenotypic expression depends on residual enzyme activity, age of onset, accumulation of toxic endogenous metabolites (organic acids and derivatives), permeability of the blood-brain barrier, interactions of the mutated gene with other genes or the environment. Long term neurological complications and/or comorbidities include intellectual disability, seizures, movement disorders (dystonia, choreoathetosis, spasticity or ataxia), behavioral and psychiatric problems. MetabQoL 1.0 is the first disease-specific quality of life questionnaire for patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. It is translated to our language. Our aim was to assess the validity and reliability of the MetabQoL 1.0 questionnaire, and neurological morbidity and/or psychiatric burden in our patients with methylmalonic acidemia (MMA), propionic acidemia (PA) and isovaleric acidemia (IVA). In order to evaluate the validity and reliability of MetabQoL 1.0 we used Pediatric Quality of Life (PedsQOL) for comparison. Data on 29 patients aged 8-18 years with the diagnosis of MMA, PA and IVA and their parents were included in the study. Patients were followed up at a single center, Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Department of Pediatrics, Division of Metabolism and Nutrition. Twenty-two of these patients were evaluated at the hospital, whereas seven of the patients received the questionnaire through a phone call. The mean age of the cohort was 12.62 years (\pm 3.4). Seventeen of the patients were female, and 12 were male. MetabQoL 1.0 questionnaire was shown to be valid and safe (Cronbach's alpha coefficients 0.64-0.9). There were positive neurological examination findings in 63.6% (n=14) of the patients. Among 20 of the 22 patients evaluated formally, 17 had a psychiatric disorder (85%). Physical, cognitive, and overall score medians of the MetabQoL 1.0 questionnaire were lower on child scales compared to the parent-reported scores. The median scores of the parents' were significantly higher than the children's (p=0.023). The median severity score of the children's was higher than the

parents ($p=0.011$). A significant difference was found between the diagnostic groups in terms of parental social score ($p=0.017$). Accordingly, parental social score median of the IVA group was significantly higher than the other two diagnostic groups. A significant difference was found between the parental social score ($p=0.041$) and total score ($p=0.025$) in patients with global developmental delay and intellectual disability. The median parental social and total score of the patients with developmental delay were lower (64.2/68.2, respectively) compared to the patients without developmental delay (75/82.6, respectively). When patients in the groups with early and late diagnosis were compared, significant differences were found between MetabQoL 1.0 questionnaire parent physical score ($p=0.008$), cognitive score ($p=0.042$), total score ($p=0.022$), and child social and total scores. Median parental physical, cognitive and total score of patients with a late diagnosis (66.3/81.2/68.2, respectively) were found to be lower than the patients with an early diagnosis (80.7/91.6/80.7, respectively). Median child social and total scores of patients with late diagnosis were found to be lower than those with early diagnosis (73.2/61.5 and 92.8/78.8, respectively). There was no significant relationship between the age of onset of symptoms, diagnostic group, neurological findings of the patients, seizures and HRQoL. The lack of difference between chronic disease burden and quality of life scales in patients with neurological and psychiatric morbidity may reflect parental focus on metabolic disease rather than comorbidities. The differences depending on the time of diagnosis emphasize the importance of early diagnosis. Intoxication-type metabolic diseases are a group of diseases in which some findings can be controlled with appropriate metabolic management, but have high neurological and/or psychiatric morbidity. To the best of our knowledge, the MetabQoL 1.0 questionnaire was applied for the first time in a different language and patient population beyond the original description. Evaluation of quality of life by patients and their parents covering different aspects will gain importance as one of the outcome measures in clinical follow-up and future research studies. Awareness of disease-specific patient and parent reported outcomes highlight the importance of in depth understanding of long-term comorbidities, teamwork, and prioritization of appropriate education and rehabilitation programs.

Keywords: Intoxication type metabolic diseases, methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, MetabQoL 1.0 questionnaire, health-related quality of life

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | x |
| TABLolar DİZİNİ | xv |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 <i>Dallı Zincirli Aminoasit Metabolizması</i> | 3 |
| 2.2 <i>Organik Asidemiler</i> | 3 |
| 2.3 <i>Metilmalonik Asidemi</i> | 5 |
| 2.4 <i>Propiyonik Asidemi</i> | 5 |
| 2.5 <i>İzovalerik Asidemi</i> | 6 |
| 2.6 <i>Organik Asidemilerin Klinik Bulguları</i> | 6 |
| 2.6.1 <i>Metilmalonik Asidemi</i> | 7 |
| 2.6.2. <i>Propiyonik Asidemi:</i> | 8 |
| 2.6.3 <i>İzovalerik Asidemi</i> | 8 |
| 2.7. <i>Organik Asidemilerin Uzun Dönem Komplikasyonları</i> | 9 |
| 2.8 <i>Santral Sinir Sistemi Hasarının Patofizyolojisi ve Nörolojik Bulgular</i> ... | 10 |
| 2.9 <i>Tanı ve Laboratuvar Bulguları</i> | 14 |
| 2.10. <i>Tedavi</i> | 16 |
| 2.11. <i>Hasta İzlemi</i> | 19 |
| 2.12. <i>Bilişsel Gelişim ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi</i> | 20 |
| 2.13. <i>Organik Asidemili Hastaların ve Bakımverenlerin Yaşam Kalitesi</i> | 22 |
| 2.14. <i>Psikiyatrik Bozukluklar</i> | 23 |
| 2.15. <i>MetabQoL 1.0 Anketi</i> | 25 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 3.1 <i>Çalışma Planı</i> | 27 |
| 3.2 <i>Çalışma Grubu</i> | 27 |
| 3.2.1. <i>Çalışmaya Dahil Etme Ölçütleri</i> | 27 |
| 3.2.2. <i>Çalışma Dışı Bırakma Ölçütleri</i> | 27 |
| 3.3. <i>Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi</i> | 27 |
| 3.3.1. <i>Değerlendirme Araçları</i> | 29 |
| 3.4. <i>İstatistiksel Analiz</i> | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5. Etik Kurul Onayı | 32 |
| 4. BULGULAR..... | 33 |
| 4.1. Demografik Özellikler..... | 33 |
| 4.2 Klinik Özellikler ve Nörolojik Bulgular | 36 |
| 4.3. Psikiyatrik Özellikler | 43 |
| 4.4. Ölçeklerin Değerlendirilmesi..... | 43 |
| 4.4.1 Güvenilirlik | 44 |
| 4.4.2. Geçerlilik..... | 45 |
| 4.4.3. Hastaların ve Ebeveynlerin Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri..... | 48 |
| 4.4.4. Gruplar Arası Karşılaştırmalar | 51 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 5.1 Ölçeklerin değerlendirilmesi | 55 |
| 5.2. Sosyodemografik özellikler ve ölçekler üzerindeki etkisi..... | 57 |
| 5.3.Başlangıç bulguları, tanı alma yaşı ve ölçekler üzerindeki etkisi | 58 |
| 5.4. Metabolik atak sıklığı ve ölçekler üzerindeki etkisi | 59 |
| 5.5. Hastaların nörolojik bulguları ve ölçekler üzerinde etkisi | 61 |
| 5.6. Psikiyatrik yükün değerlendirilmesi ve ölçekler üzerindeki etkisi | 63 |
| 5.7. Kuvvetli yanlarımız | 64 |
| 5.8. Kısıtlılıklarımız | 66 |
| 6. SONUÇLAR VE YORUM | 68 |
| 7.KAYNAKLAR | 71 |
| 8.EKLER..... | 80 |
| EK-1 Sosyodemografik bilgi formu..... | 80 |
| EK-2 Klinik Bilgi Formu..... | 82 |
| EK-3 MetabQoL..... | 83 |
| A)MetabQoL 1.0 Ebeveyn Ölçeği | 83 |
| B)MetabQoL 1.0 Çocuk Ölçeği | 87 |
| EK-4 Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği | 90 |
| EK - 5 ÇDŞG-ŞY..... | 102 |
| EK-6 Etik Kurul Onayı..... | 112 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| 3-HIVA | 3-Hidroksi izovalerik asit |
| AdoCbl | Deoksiadenozil kobalamin |
| BAER | Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt |
| ÇDŞG-ŞY | Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu |
| ÇIYKÖ | Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği |
| DEHB | Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu |
| DZA | Dallı zincirli amino asit |
| EEG | Elektroensefalografi |
| EKG | Elektrokardiyografi |
| ETMH | Entoksikasyon tipi metabolik hastalık |
| GFR | Glomerüler filtrasyon hızı |
| İVA | İzovalerik asidemi |
| KBH | Kronik böbrek hastalığı |
| KoA | Koenzim A |
| MMA | Metilmalonik asidemi |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| MRS | Manyetik rezonans spektroskopisi |
| MUT | Metilmalonil KoA Mutaz |
| NMDA | N-Metil D-Aspartat |
| OA | Organik asidemi |
| OSB | Otizm spektrum bozukluğu |

| | |
|----------------|-------------------------------------|
| PA | Propiyonik asidemi |
| PCC | Propiyonil KoA Karboksilaz |
| PedsQoL | Pediatric Quality of Life Inventory |
| QTc | Düzeltilmiş QT aralığı |
| ROT | Reaktif oksijen türevi |
| SİYK | Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi |
| SSS | Santral Sinir Sistemi |
| VEP | Görsel uyarılmış potansiyeller |
| YK | Yaşam kalitesi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Dallı Zincirli Amino Asit Metabolizması..... | 4 |
| Şekil 2 .Tanı Akış Şeması..... | 18 |
| Şekil 3. Çalışma Örneğinin Yapısı | 29 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri-1 | 34 |
| Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri-2 | 35 |
| Tablo 3. Bulguların Başlangıç Yaşı ve Tanı Alma Yaşı | 37 |
| Tablo 4. Bulgular ve sıklıkları..... | 38 |
| Tablo 5. Atakların Yaşlara Göre Dağılımı | 38 |
| Tablo 6. Nörolojik bulgular ve sıklıkları-1 | 39 |
| Tablo 7. Nörolojik Bulgular ve Sıklıkları-2 | 40 |
| Tablo 8. Hastaların Özellikleri | 41 |
| Tablo 9. Psikiyatrik Özellikler | 43 |
| Tablo 10. MetabQoL 1.0 Anketinin Ebeveyn Ölçekleri İç Tutarlılık Katsayısı | 45 |
| Tablo 11. MetabQoL 1.0 Anketinin Çocuk Ölçekleri İç Tutarlılık Katsayısı | 45 |
| Tablo 12. MetabQoL 1.0 Anketi ve ÇİYKÖ ebeveyn ölçekleri korelasyonları | 46 |
| Tablo 13. MetabQoL 1.0 Anketi ve ÇİYKÖ çocuk ölçekleri korelasyonları | 47 |
| Tablo 14. MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn ve Çocuk Ölçekleri Arasındaki Korelasyonlar..... | 48 |
| Tablo 15. MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn ölçekleri için alt başlıkları arasındaki ilişkiler..... | 49 |
| Tablo 16. MetabQoL 1.0 Anketi çocuk ölçekleri için alt başlıkları arasındaki ilişkiler | 49 |

1.GİRİŞ

Organik asidemiler (OA), toplumda nadir görülen, çeşitli nörometabolik yolaklardaki enzim eksikliklerinden kaynaklanan kalıtsal metabolik hastalıklardır [1]. Klasik organik asidemilerde [Metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA) ve izovalerik asidemi (İVA)] hastalar, genellikle ilk olarak akut metabolik kriz tablosunda başvurur. Bununla birlikte, bazı hastalarda hiçbir zaman metabolik kriz gelişmez; ancak, kronik veya ilerleyici sistemik ve bilişsel fonksiyonlarda etkilenme gibi nörolojik belirti ve bulgular ortaya çıkabilir [2].

Klasik organik asidemilerin (MMA, PA, İVA) klinik bulguları, rezidüel enzim aktivitesi, başlangıç yaşı, toksik endojen metabolitlerin birikimi (organik asitler ve türevleri), kan beyin bariyerinin geçirgenliği, mutasyona uğramış genin çevre ile etkileşimleri gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir [2]. Enzimatik aktivitesi hiç olmayan hastalar, yaşamın ilk günleri veya haftalarında, genellikle enfeksiyonların ve buna benzer stres durumlarının tetiklediği; klinik bulguları yenidoğan döneminde sepsis veya ensefalit ile karışabilen şiddetli ve yaşamı tehdit eden ataklar ile bulgu verirler. Bu ataklar, nörotoksik organik asitlerin ve/veya bunların açıl-KoA esterlerinin birikmesinden kaynaklanır. Bu hastalarda ensefalopatiye eşlik eden belirgin hipotoni, kusma, letarji, zayıf beslenme, nöbetler ve kardiyorespiratuar distres gibi sık sık ölümle sonuçlanan durumların meydana geldiği bildirilmiştir[2]. Rezidüel enzim aktivitesi olan kişilerde ataklar arasında bulguların olmadığı ve genellikle enfeksiyonlar tarafından hızlandırılan metabolik krizler sırasında görülen serebral etkilenme ve/veya kötüleşme bildirilmiştir[1]. Organik asidemiden etkilenen hastalarda genellikle zihinsel yetersizlik, nöbetler, hareket bozuklukları (distoni, koreatetoz, spastisite veya ataksi), davranışsal ve/veya psikiyatrik sorunlar gibi uzun dönem nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonların geliştiği bilinmektedir [1].

Literatürde birçok metabolik hastalık, artmış psikiyatrik bozukluk prevalansı ile ilişkili bulunmuştur[3]. Bu psikiyatrik bozukluklar hastalığın kendisi ile ilgili olabileceği gibi, kronik gidişte hastalığa verilen tepki olarak da ortaya çıkabilir [4]. Entoksikasyon tipi metabolik bir hastalık olan organik asidemilerde hastalarda metabolik krizlerin yanı sıra bulguların olmadığı (asemptomatik) bir dönem de tanımlanır. Diyetteki değişimler, enfeksiyonlar, stres bu krizleri tetikleyebildiği gibi,

bu koşullar olmadan da kriz ortaya çıkabilir [5]. Bu nedenle, hastalar ve aileleri yaşamı tehdit edici bir olayın ne zaman tekrarlanabileceğine dair belirsizliğin devam ettiği, metabolik kriz ve normal donemler arasındaki geçişler nedeniyle baskı altındadır [4].

Organik asidemiler gibi entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların (ETMH) tanı ve tedavisinde sağlanan ilerlemelerin, artmış uzun donem hayatta kalımla sonuçlandığı gorulmüştür. Bu gruptaki hastaların ‘Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi’(SİYK) giderek anlamlı bir sonuç parametresi olarak kabul edilmektedir [6].

‘MetabQoL 1.0 Yaşam Kalitesi Anketi’, entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların hastalar üzerindeki etkisini ele alan ilk yaşam kalitesi anketidir. MetabQoL 1.0 anketinin hedefe yonelik yaklaşımı, bu anketi hastalık grubuna özđü klinik araştırma ortamlarında değerli bir olek haline getirmiştir [7].

Metabolik kriz korkusu veya diyet ile ilişkili sosyal problemler, yaşam kalitesinin bozulmasına ve psikolojik uyumsuzluğa neden olabilir. Ayrıca, ETMH'lerin norolojik sekelleri, doğrudan bilişsel veya psikolojik sorunlara yol açabilir ve bu nedenle psikolojik uyumsuzluğa neden olabilir. Hayat kalitesi ile psikolojik uyum arasındaki etkileşimi dikkate almak onemlidir çünkü, literatur araştırmalarında zihinsel yetersizliği olan hastalarda yaşam kalitesinde azalma olduğu gosterilmiştir [8].

Çalışmamızda entoksikasyon tipinde bir metabolik hastalık grubu olan organik asidemiler içerisinden MMA, PA ve İVA tanıları ile izlenmekte olan hastalara ve ebeveynlerine, entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların hastalar üzerindeki özđül etkisini ele alan, psikometrik olarak değerlendiren ilk yaşam kalitesi anketi olan MetabQoL 1.0 anketi uygulanarak, hastaların norolojik ve psikiyatrik morbiditeleri belirlenerek; organik asidemilerde MetabQoL 1.0 Yaşam Kalitesi Anketi'nin geçerlilik ve guvenilirlik değerlendirmesi ve hastaların dosya bilgileri ve muayene eşliğinde değerlendirilerek, norolojik morbidite ve psikiyatrik yuk ile korelasyonunun araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dalı Zincirli Aminoasit Metabolizması

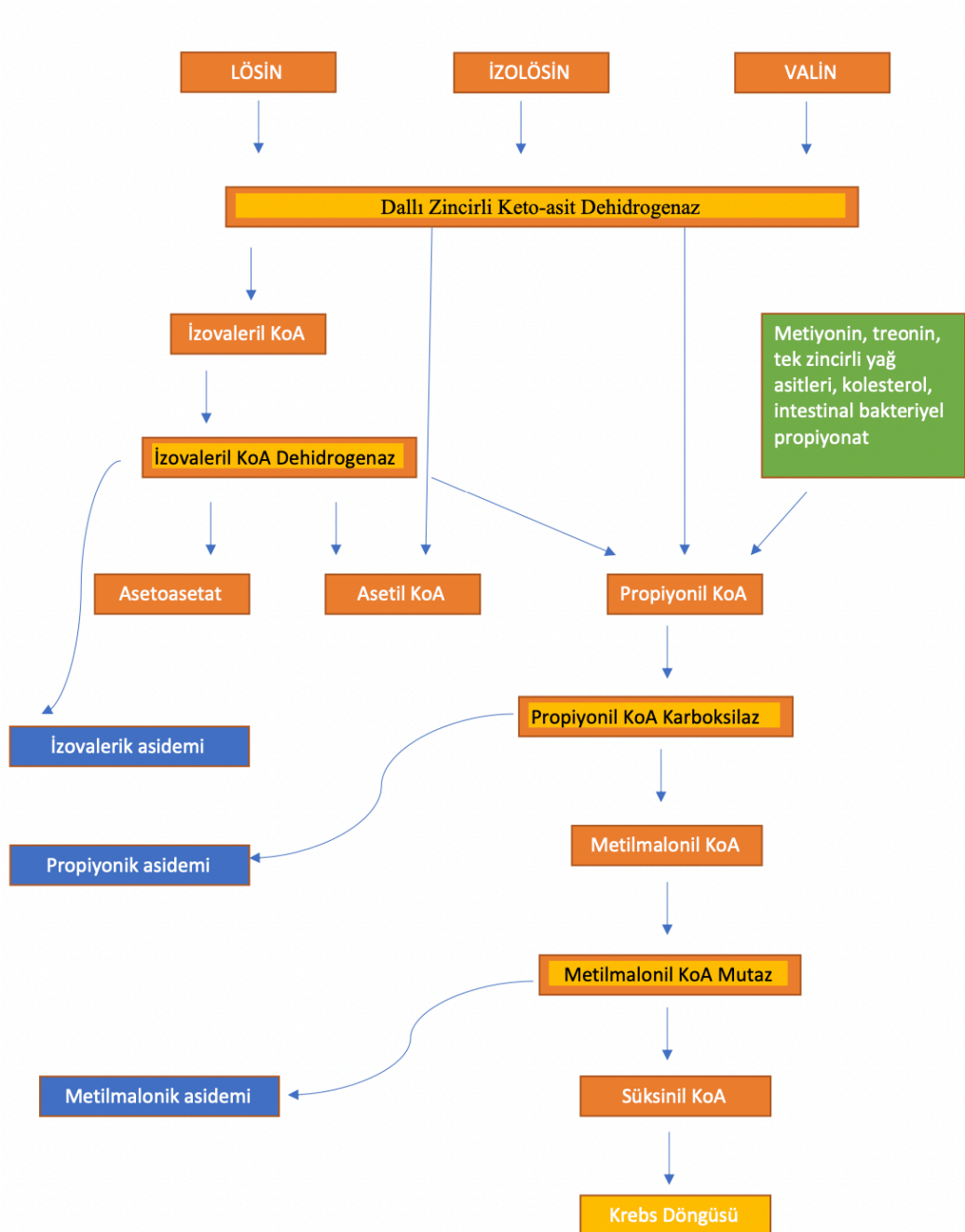
Lösin, izolösin ve valin insanlar için esansiyel olan (organizmanın işlev görebilmesi için dışarıdan alınması gereken) dalı zincirli amino asitlerdir (DZA). Bu üç DZA katabolize edilirken başlangıçta ortak bir yolu kullanırlar. İlk reaksiyon kas içerisinde meydana gelir. Bu reaksiyon 2-okso- (veya keto) asitlere geri dönüşümlü transaminasyondur. Bu basamağı dalı zincirli okso- (veya keto) asit dehidrogenaz ile koenzim A (KoA) türevlerine oksidatif dekarboksilasyon izler. Daha sonra, DZA'ların yıkım yolları birbirinden ayrılır. Lösin, asetoasetat ve asetil-KoA'ya katabolize olur. Asetoasetat ve asetil-KoA Krebs döngüsüne girer. İzolösin katabolizmasındaki son adım, asetil-KoA ve propiyonil-KoA'ya ayrılmadır. Propiyonil-KoA da Krebs döngüsüne süksinil-KoA'ya dönüşerek girer. Valin ayrı olarak son basamakta propionil-KoA'ya metabolize olur. Metionin, treonin, tek zincirli yağ asitleri, kolesterolün yan zinciri ve bakteriyel bağırsak aktivitesi de propiyonil-KoA oluşumuna katkıda bulunur [9]. Bu basamaklar Şekil 1'de gösterilmiştir.

2.2 Organik Asidemiler

En sık karşılaşılan organik asidemiler İVA, PA ve MMA'dır [9]. Biyokimyasal olarak, yüksek konsantrasyonlarda toksik olan mono-, di-ve/veya trikarboksilik asitlerin (organik asitler) ve karşılık gelen koenzim A, karnitin ve/veya glisin esterlerinin birikimi ile kendisini gösteren entoksikasyon tipindeki bir grup hastalıktır [1].

Klinik bulgular ve başlama yaşı oldukça değişken olmakla birlikte, hastaların büyük bir kısmı yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden akut metabolik kriz ve akut çoklu organ yetmezliği ile bulgu verir. Bulguların başlama yaşı yenidoğan döneminden (erken başlangıçlı form: ≤ 28 gün, geç-başlangıçlı form: > 28 gün) erişkin döneme kadar değişkenlik gösterebilir. Klinik bulguların ve nörolojik morbiditenin ağır olduğu erken başlangıçlı formların ötesinde, hastalık gidişinin dalgalanma gösterdiği ve kronik bulguların ön planda olduğu hipotoni, gelişme geriliği ve gelişimsel gecikme olarak ortaya çıkan geç başlangıçlı formlar da bulunmaktadır. Akut

veya kronik dönemde klinik bulgular, diğer santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarını, renal, gastrointestinal, hematolojik, kardiyak ve renal hastalıkları taklit edebilir. Her iki formda da hastalar katabolik durumlar, araya giren enfeksiyonlar ve fazla protein alımı sonrası akut metabolik atak ile başvurabilirler [10, 11].



Şekil 1.Dallı Zincirli Amino Asit Metabolizması

2.3 Metilmalonik Asidemi

MMA, yaklaşık 50.000 yenidoğanda bir görülür [9]. İzole formları metilmalonik asit birikimi ile karakterizedir ve otozomal resesif olarak kalıtılır [1]. L-izolösin, L-valin, L-metionin, L-treoninin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterolün yan zincirinin katabolize olduğu yolağın içinde, metilmalonil-KoA'yı süksinil-KoA'ya dönüştüren mitokondriyal enzim metilmalonil-KoA mutaz (MUT) veya bu enzimin kofaktörü olan 5-deoksiadenozilkobalaminin (AdoCbl) alımı, taşınması veya sentezindeki hatalardan biri bu hastalığa neden olur [12]. Bu hataların bazıları ayrıca metilkobalamin metabolizmasını etkiler ve bu da kombine MMA ve homosistinüri (Kobalamin C defekti, Kobalamin D defekti, Kobalamin F defekti) ile sonuçlanır. Yalnızca MUT aktivitesini etkileyen MMA'lar (mut0, mut-, Kobalamin A defekti ve Kobalamin B defekti), izole MMA'lar olarak adlandırılır [13]. Mut- durumunda MUT rezidüel aktiviteye sahip iken, mut0 durumunda MUT aktivitesinin tam kaybı söz konusudur [14]. AdoCbl sentezi defektlerinden Kobalamin A, Kobalamin B ve daha az sıklıkla Kobalamin D izole MMA'ya neden olur. Kobalamin A kusuruna *MMAA* genindeki mutasyonlar, kobalamin B kusuruna ise kobalamin adenziltransferazı kodlayan *MMAB* genindeki mutasyonlar neden olur [15]. Nadir durumlarda metilmalonil-KoA epimeraz (MCEE, EC 5.1.99.1) veya süksinat-KoA ligaz eksikliği de MMA'ya neden olabilmektedir [16].

MUT eksikliği, metilmalonil-KoA'nın birikmesine yol açarak plazma ve idrarda büyük ölçüde metilmalonik asit saptanmasına neden olur. PropiyonilKoA-karboksilazın (PCC) ikincil inhibisyonu nedeniyle propiyonik asit birikimi de meydana gelir ve propiyonilkarnitin, 3-hidroksipropiyonik asit, metilsitrat ve 3-hidroksiizovalerik asit (3-HİVA) gibi diğer propiyonil-KoA metabolitleri de genellikle idrarda bulunur [9].

2.4 Propiyonik Asidemi

Propiyonik asidemi, yaklaşık 100.000 ila 150.000 yenidoğanda bir görülen otozomal resesif bir hastalıktır [17]. PA, propiyonil-KoA'nın, metilmalonil-KoA'ya karboksilasyonunu sağlayan biyotine bağımlı bir enzim olan PCC eksikliğinden kaynaklanır. Enzimin α - ve β -alt birimlerini kodlayan *PCCA* veya *PCCB* genindeki mutasyonlar bu hastalığa neden olabilir [1].

Biyokimyasal olarak kan ve idrarda serbest propiyonik asit konsantrasyonu artmıştır. Propiyonil-karnitin, 3-hidroksipropionat ve metilsitratın başlıca metabolitler olduğu organik asit yan ürünlerinin atılımı artmıştır. PA'nın önemli bir ayırıcı tanısı, biyotinidaz eksikliği veya holokarboksilaz eksikliğinden kaynaklanan biyotin eksikliğidir. Karboksilazlar için kofaktör olan biyotinin eksikliği nedeniyle, PCC'nın aktivitesi azalır ve 3-metilkrotonil karboksilaz, asetil-KoA karboksilaz ve piruvat karboksilaz işlev göremez. PA, biyotinidaz ve holokarboksilaz aktivitelerinin enzimatik yöntemlerle belirlenmesi ile biyotin eksikliğinden ayırt edilebilir [18].

2.5 İzovalerik Asidemi

İzovalerik asidemi (İVA), insanlarda tanımlanan ilk organik asidemidir [19, 20]. Yaklaşık 100.000-200.000 kişide bir görülen otozomal resesif bir hastalıktır [2]. Lösin katabolizmasında izovaleril-KoA'nın 3-metilkrotonil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan mitokondriyal izovaleril-KoA dehidrogenazın (IVD) eksikliğinden kaynaklanır [21]. *IVD* genindeki patojenik varyasyonlar bu hastalığa neden olabilir.

Enzim eksikliği serbest izovalerik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, izovaleril (C5)-karnitin ve izovalerilglisin dahil olmak üzere izovaleril-KoA türevlerinin birikmesiyle sonuçlanır [5]. Terli ayakları andıran vücut kokusu İVA için patognomoniktir. İVD'de birden çok mutasyon bildirilmiştir ancak genotip-fenotip ilişkisi kurulmamıştır [9].

2.6 Organik Asidemilerin Klinik Bulguları

Birçok ortak klinik bulgu vardır. Bu hastalıklar genellikle üç farklı şekilde bulgu gösterir: 1) Ciddi, yenidoğan döneminde başlangıç gösteren akut metabolik dekompanzasyon ve nörolojik bulgular; 2) Geç başlangıçlı, tekrarlayan metabolik dekompanzasyon atakları; 3) Hipotoni ile bulgu veren, kronik ve ilerleyici büyüme ve gelişme geriliği. Yenidoğan taramaları ile özellikle İVA'da asemptomatik formların varlığı da gösterilmiştir [9].

İlk bulgular genellikle hastalığa özgü değildir ve sepsis, gastroenterit veya hipoksik iskemik ensefalopati gibi daha yaygın görülen pediatrik hastalıklara bağlanabilir. Klasik OA'lı (MMA, PA, İVA) bireylerin yaklaşık üçte ikisi yenidoğan

döneminde bulgu verir, ancak üçte biri bebeklik, çocukluk ve hatta yetişkinlikte bulgu verir [22].

Metabolik krizler genellikle artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis veya ketonüri, hipoglisemi, laktik asidemi ve/veya hiperamonemi ile ilişkilidir [2]. Hiperamonemi nedeni ile nöbetler ve ensefalopati tablosu gelişebilir. Metabolik asidoz varlığından dolayı solunum kompanzasyonu nedeniyle, OA'lı bireylerde artmış solunum eforu ve takipne gelişebilir. Ek olarak, hafif ila orta derecede hiperamonemi de bir solunum uyarıcısıdır ve bu nedenle takipneye neden olur. Diğer özellikler arasında hipotermi, tonus sorunları ve apneler sayılabilir. Bu durum komaya kadar ilerleyebilir [22].

Tipik olarak ergenleri ve yetişkinleri etkileyen, klasik OA'ların sinsi geç başlangıçlı formlarında ise yetersiz beslenme, hepatomegali, protein intoleransı, hipotoni, gelişme geriliği, nörogelişimsel gecikme ve/veya zihinsel yetersizlik, epilepsi, psikiyatrik bulgular ve hareket bozuklukları görülebilir [2]. OA'ların en az görülen formu, gelişim geriliği, kronik kusma, gelişimsel gecikme, ilerleyici nörolojik bozukluk, hareket bozuklukları veya psikiyatrik bulguları içerebilen kronik ilerleyici fenotiptir [22]. OA'lı büyük çocuklarda tekrarlayan kusma veya ataksi atakları olabilir. Bazı hastalar pankreatit, kardiyomyopati veya böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla tanı alabilir. Nadiren bazı OA'lar, diyabetik ketoasidozu taklit edebilir. Daha büyük çocuklar veya yetişkinlerde, akut davranış değişikliği atakları ve hatta psikoz gelişebilir [22]. Ancak son bilgilere dayanarak, hastaların kliniğinin başladığı zamanı doğru bir şekilde belirlemek zorlaşmıştır, çünkü önemli metabolik bozuklukların intrauterin dönemde bulgu vermeye başladığına dair kanıtlar artmaktadır. Bu bozukluklar intrauterin dönemde fetal gelişimi etkileyebilir. PA ve MMA olan yenidoğanlarda frontal çıkıntı, genişlemiş burun köprüsü, epikantal kıvrımlar, uzun filtrum ve içe dönük meme uçları buna örnektir [23].

2.6.1 Metilmalonik Asidemi

Bulguların başlangıç yaşı, yenidoğan döneminden yetişkinliğe kadar değişkenlik gösterir. Hastalık erken başlangıçlı form (≤ 28 gün) ve geç başlangıçlı form (> 28 gün) olarak ikiye ayrılır [10]. Erken başlangıçlı formda genellikle ağır bir hastalık gidişi görülürken, geç başlangıçlı formda yaşamı tehdit eden metabolik

dekompanzasyonlar ve aralıklı veya kronik bulgular görülebilir [17]. Yenidoğan döneminde sıklıkla tekrarlayan kusma, hipotoni, ilerleyici bilinç değişikliği ve son olarak komaya ve ölüme ilerleyebilen şiddetli bulgular görülebilir. Şiddetli ketoasidoz ve laktik asidoz, hiperamonemi, hiperglisemi, hipoglisemi, nötropeni, anemi veya pansitopeni sıklıkla klinik tabloya eşlik eder. Kronik hastalığı olan diğer hastalarda büyüme ve gelişme geriliği sık rastlanan bulgulardır. MMA'lı bazı bireyler tüm yaşamları boyunca herhangi bir metabolik dekompanzasyon gelişmeden beslenme güçlükleri, bilişsel yetersizlik ve kalp ve böbrek işlev bozukluğu ile kendini gösterebilir. Metilmalonil-KoA epimeraz eksikliğine neden olan *MCEE* geninde mutasyona sahip bireyler asemptomatik olabileceği gibi ataksi, dizartri, hipotoni, hafif spastik paraparezi ve nöbetlerle de başvurabilir [10, 11, 17].

2.6.2. Propiyonik Asidemi:

Erken başlangıçlı PA formlarında, yenidoğan döneminde yaşamı tehdit eden bulgular ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %80'i bu hastalık formuna sahiptir. Bulgular arasında ağır hipertoni veya hipotoni, kusma, huzursuzluk ve uykuya meyil yer alır. Uygun şekilde tedavi edilmeyen durumlarda hastalık komaya ilerleyebilir ve ölüme sonuçlanabilir. Geç başlangıçlı form, bebeklik döneminden yetişkinliğe kadar ortaya çıkabilir. Aralıklı ensefalopati atakları ile giden formlar da mevcuttur. Etkilenen bireylerde, iştahsızlık, hepatomegali, protein intoleransı, hipotoni, büyüme geriliği, nörogelişimsel gecikme ve/veya zihinsel yetersizlik, epilepsi, psikiyatrik semptomlar, hareket bozuklukları gözlenebilir [2].

2.6.3 İzovalerik Asidemi

Klinik bulguları oldukça değişkendir. Yenidoğan döneminde metabolik asidoz, ketozis ve kusma ile komaya ilerleyen akut yenidoğan başlangıçlı formun yanı sıra asemptomatik bireyler de mevcuttur [5]. Trombositopeni, nötropeni veya pansitopeni gibi hematopoetik sistem bulguları metabolik krizler sırasında ortaya çıkabilir [21]. Geç başlangıçlı aralıklı forma sahip olan hastalar yaşamın ilerleyen dönemlerinde katabolik durumlar veya yüksek protein alımı sırasında aralıklı metabolik asidoz atakları ve gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, optik sinir atrofi, kardiyak aritmiler

ve pankreatit ile bulgu verebilir. İVA'da terli ayak kokusu 12 saat kadar erken bir dönemde hastalık tanısı için bir ipucu sağlayabilir [22].

2.7. Organik Asidemlerin Uzun Dönem Komplikasyonları

Metabolik olarak kontrol altında olan veya hiç metabolik kriz geçirmemiş hastalarda da geç başlangıçlı organ komplikasyonları gelişme riski olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. MMA'daki en ciddi komplikasyonlardan biri kronik böbrek hastalığıdır (KBH). En sık rastlanan iki mekanizma kronik tübülointerstisyel nefrit ve renal tübüler asidozudur. Patogenez tam olarak bilinmemektedir, ancak proksimal tübüler mitokondriyal disfonksiyon ve artmış serum metilmalonik asit düzeylerinin KBH'de rol oynadığı düşünülmektedir [17]. KBH riski altta yatan enzimatik kusur (mut0, Kobalamin B> Kobalamin A, mut-), metilmalonik asidin idrar konsantrasyonu ve kobalamin tedavisine yanıt ile belirlenmektedir [1]. PA'da böbrek yetmezliği, vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir [17].

PA veya MMA'da şiddetli metabolik ataklar sırasında büyük yüzeysel deskuamasyon, alopesi ve kornea ülseri gelişebilir. Bu deri lezyonları, 'stafilokokal haşlanmış deri sendromu' veya 'akrodermatitis enteropatika benzeri sendrom' olarak da tanımlanmaktadır. Bu komplikasyonlar genelde ishal ile ortaya çıkar. Özellikle izolösün eksikliğine bağlı akut protein malnutrisyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir [9]. OA'da akut, kronik veya tekrarlayan pankreatit görülebilir. Bazı geç başlangıçlı İVA'da ilk bulgu olarak tanımlanmıştır [9].

PA'da ve daha az olarak MMA'da rastlanan bir kardiyak bulgu uzamış düzeltilmiş QT (QTc) aralığıdır. Uzamış QTc aralığı, PA'da en sık görülen kardiyak bulgudur. Yaşamı tehdit eden aritmiler meydana gelebilmektedir. Kardiyomiyopati, özellikle PA'da ve daha nadiren MMA'da görülen komplikasyonlardan biridir. Ani ölümlerden sorumlu bir komplikasyondur. Hem hipertrofik kardiyomiyopati hem de dilate kardiyomiyopati bildirilmiştir. Bazı vakalarda kardiyomiyopatinin karaciğer transplantasyonu ile geri döndürülebildiği bildirilmiştir [24, 25]. Hastalarda kardiyomiyopati olmadan da kalp yetmezliği geliştiği bilinmektedir, bu nedenle her yıl elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi ile izlem önerilir [17, 25, 26].

MMA olan hastalarda optik nöropati bildirilmiştir. PA'da optik nöropati, optik sinir atrofi, katarakt, oküler apraksi ve bilateral sensörinöral işitme kaybı uzun dönem komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır [1].

MMA'da kronik böbrek hastalığına bağlı sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkili olarak, yüksek bir osteoporoz ve patolojik kırık riski vardır. PA'da böbrek durumundan bağımsız olarak artmış osteopeni veya osteoporoz riski mevcuttur. Ancak MMA'nın aksine, PA'lı hastalarda daha az patolojik kemik kırığı meydana gelmektedir [17].

PA ve MMA'nın aksine, İVA hastalarında belirgin bir hastalık progresyonu yoktur ve çoklu organ disfonksiyonu tanımlanmamıştır. Pankreatit, kusma, ishal ve protein intoleransı gibi gastrointestinal bulgular nadirdir [10, 11]. Ancak literatürde İVA'lı hastalarda, miyeloproliferatif sendrom, Fanconi sendromu, kardiyak aritmi, globus pallidus anomalileri bildirilmiştir [27-30].

OA'lı hastalarda, nörotoksik metabolitlerin birikmesi, düşük proteinli diyet, beslenme sorunları gibi etkenler nedeni ile büyüme olumsuz etkilenebilir [11].

Pansitopeni, nötropeni gibi hematolojik sorunlar MMA ve PA'da sık görülür [17].

Beslenme güçlüklerine MMA ve PA'da sık olarak rastlanmaktadır. Kronik iştahsızlık ve disfaji bu hastalarda sıklıkla görülür. Uzun süreli açlığı önlemek, yeterli beslenmeyi sağlamak, ilaç alımını kolaylaştırmak ve metabolik dekompanzasyonu önlemek için bazı durumlarda tüple beslenme gerekli olabilir. Tüple beslenmenin morbidite üzerine olumlu etkisi olduğu ve hastane başvurularını azalttığı bilinmektedir [17].

2.8 Santral Sinir Sistemi Hasarının Patofizyolojisi ve Nörolojik Bulgular

Organik asidemilerde SSS tutulumu ve nörolojik komplikasyonlar sıktır [1]. OA'ların klinik bulguları heterojen olmasına rağmen, beyin ana hedefidir. Bunun nedenleri arasında beynin günlük glikoz ve oksijen ihtiyacının yüksek olması, kan beyin bariyerinin dikarboksilik asitlere geçirgen olmaması, sinaptik yarıқта artan glutamat konsantrasyonlarının postsinaptik nöronların aşırı aktivasyonunu kolaylaştırması, eksitotoksikite adı verilen nörodejeneratif bir sürecin aktive olması ve

lipid açısından zengin bir ortam olması nedeni ile SSS'nin reaktif oksijen radikallerine karşı hassas olması yer almaktadır [23].

MMA hastalarında genel sağkalım iyileşmiştir, ancak uzun vadeli sonuçlar, özellikle zihinsel yetersizlik, nörogelişimsel gecikme, nöbetler, hareket bozuklukları, görsel ve psikiyatrik sorunları içeren nörolojik komplikasyonlar açısından düşündürücüdür [31]. MMA' da nörogelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik, epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Bazal ganglionların, özellikle globus pallidusun, klasik olarak akut metabolik dekompanseasyon sırasında ortaya çıkan ve sıklıkla 'metabolik inme' olarak adlandırılan iki taraflı tutulumu, distoni ve kore gibi hareket bozukluklarına yol açabilir [1]. MMA'da nörogörüntüleme incelemelerinde genellikle bazal ganglionlarda, akut sitotoksik ödem (metabolik inme) ile ilişkili simetrik iki taraflı hasar ve kortikal atrofiyle birlikte, kronik beyaz cevher anormallikleri gözlenebilir. İki taraflı asimetrik enfarkt, çoğunlukla globus pallidusun arka kısmında görülmektedir [32]. PA'da zihinsel yetersizlik, motor ve dil alanında gecikme, koreoatetoz ve spastik kuadriplejiye yol açan metabolik inme benzeri ataklar, jeneralize nöbet, hipotoni ve optik sinir atrofi gibi uzun süreli kronik nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Son dönemde PA ile otizm spektrum bozuklukları (OSB) arasında ilişki de bildirilmiştir [33-35]. PA'da nörogörüntüleme bulguları arasında tipik olarak bazal gangliyonlarda, özellikle putamen ve kaudatta hipodansiteler, krizler esnasında akut ödem, erken evrelerde ise gecikmiş miyelinizasyonla birlikte serebral beyaz cevher anormallikleri ve hastalık ilerledikçe serebellar kanama bulunmaktadır [18, 36]. İVA'da gelişme geriliği, optik sinir atrofi gözlenebilir. İVA olan hastalarda gelişimsel gecikme, hareket bozuklukları ve zihinsel yetersizlik görülebilmekle birlikte, hastaların çoğunda klinik ve bilişsel etkilenme olmamaktadır [1]. İVA'da nörogörüntüleme bulguları arasında globus pallidusdaki bilateral değişiklikler, beyaz cevher değişiklikleri, intrakraniyal kanama tanımlanmıştır. Biriken metabolitlerin nörotoksik etkileri, biriken organik asitlerin düzeyleri ile MMA, PA ve İVA'daki klinik ve nörolojik bulgular pozitif korelasyon ile desteklenmektedir. Klasik OA'lı hastalarda, şiddetli klinik bulgular genellikle kötü nörolojik prognoz ile ilişkilidir [2].

Biriken organik asitlerin ve bunların KoA esterlerinin neden olduğu hücre içi toksisite beyin hasarının patogeneğinde yer almaktadır. Beyin hasarına neden olan

mekanizmalar arasında organik asit türevlerinin birikmesi nedeni ile solunum zinciri ve Krebs Döngüsü üzerinde inhibisyona yol açması ve antioksidan savunmanın azalmasına bağlı gelişen oksidatif stres vardır. Bunlara bağlı nöronal ölüm meydana gelmekte ve nöronal toksik faktörlerin salınımına ikincil astrogliozisle sonuçlanmaktadır[2, 23]. Oksidatif strese yol açan serbest oksijen radikali oluşumu, ikincil mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açar. Literatürdeki insan ve hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalar da organik asit kaynaklı mitokondriyal işlev bozukluğu ile nörodejenerasyon arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir[2]. Mikroglial aktivasyon ve astrogliozisin, OA'larda yaşamı tehdit eden metabolik dekompanasyon atakları sırasında meydana gelen ciddi nörolojik bulgular ve geri dönüşümlü olmayan beyin hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [2]. Periferik makrofaj/monosit hücrelerinin aktivasyonunun, bir eksitotoksin olan kinolinik asidin SSS'de üretimine yol açabileceği, bunun da birçok nörolojik bozukluğun patogeneğinde yer aldığı düşünülmüştür [37]. Biriken toksik metabolitlerin hedef enzimler ve taşıyıcılara yüksek konsantrasyonlarda olumsuz etkileri gözlenebilir. Bu durumda toksik metabolitlerin olumsuz etkileri belirginleşmektedir. Bu hipotez “metabolik inme ve toksik metabolit” hipotezi olarak da adlandırılmaktadır [38]. Bu hipotezde, akut ensefalopatik veya akut metabolik krizler sırasında gelişebilen ve özellikle bazal gangliyonları etkileyen nörodejeneratif değişikliklerin başlangıcı nedeniyle ‘metabolik inme’ terimi ortaya atılmıştır. Bu lezyonların toksik metabolitlerin birikimiyle meydana geldiği ve bunların hipoksemi veya vasküler yetmezlik ile açıklanamayacağı öne sürülmüştür. Bu kavram, tamamen tanımlayıcı olup, kesin bir patofizyolojik ve/veya nöroradyolojik tanımı kapsamamaktadır [36]. Hidrofilik toksik metabolitler membranları geçmek için özel bir taşıyıcıya ihtiyaç duyar. Mitokondriyal membranda açıl-KoA esterleri için taşıyıcı bulunmaması ve kan beyin bariyerinin dikarboksilik asitler için dışa akış mekanizması olmamasından dolayı, toksik metabolitlerin mitokondri ve beyinde birikimi kolaylaşır. Bu hipotez de ‘tuzak hipotezi’ olarak adlandırılmaktadır [11, 38-41].

Hiperamoneminin de astrositlerin kolay hasarlanmasına yol açtığı, serebral ödem ve hipoperfüzyona neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipoglisemi, laktik asidoz, artmış anyon açığı, artmış propiyonik asit, artmış glisin ve ketozis de akut metabolik dekompanasyonlar sırasında beyin hasarını indükleyebilir. Ek olarak,

PA'da iyi metabolik kontrol dönemleri sırasında manyetik rezonans spektroskopide (MRS) laktatının arttığı gösterilmiştir[18]. Ayrıca, otizm spektrum bozuklukları ile mitokondriyi etkileyen propiyonik asit metabolizması arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir [18].

Nörolojik bulguların ve gelişimsel gecikmenin sık görüldüğü bu hastalık grubunda gelişimsel dönüm noktalarının değerlendirildiği detaylı nörolojik muayene, her kontrolde değerlendirmenin rutin bir parçası olmalıdır. Akut nörolojik bulgular (ensefalopati/koma, nöbetler), gelişimsel gecikme şüphesi, spastisite/distoni ve hareket bozukluğu, epilepsi, işitme veya görme alanı kusurları durumunda pediatrik nöroloji uzmanı tarafından değerlendirme önerilir [17]. Optik nöropati, MMA ve PA'lı hastalarda geç bir komplikasyon olarak bildirilmiştir. Bu nedenle oftalmolojik değerlendirmenin MMA ve PA hastalarında rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır [17]. Nörogörüntüleme, nöronal hasarın zamanı, yaygınlığı, tutulum bölgeleri ve olası mekanizmaları hakkında bilgi sağlar. MMA ve PA hastalarında hastalığın gidişini değerlendirmek için tamamlayıcı bir inceleme olarak kullanılabilir. Nörolojik bulgu olmadığı durumlarda rutin görüntüleme önerilmemektedir. Başvuru sırasında veya hastalığın gidişinde nörolojik bulguları olan bir hastada tercih edilen görüntüleme tekniği manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), hastalığın seyri sırasında optik nöropatiye bağlı akut veya kronik görme kaybı olabileceğinden, tamamlayıcı bir araç olarak oftalmolojik değerlendirmeye dahil edilmelidir. İşitme kaybı, MMA/PA'nın nadir bir komplikasyonu olabilir. Bu nedenle işitme değerlendirmesi (beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt (BAER) ve/veya odyometrik testler) klinik şüphe durumunda yapılmalıdır [17].

İzovalerik asidemili hastalarda nadiren öğrenme güçlüğü ve konuşma geriliği gözlenmekle birlikte, hastaların çoğunda nörobilişsel bir sorun bulunmamaktadır. Gelişme geriliği, böbrek yetmezliği veya kardiyak komplikasyonlar gibi sorunların yaygın olduğu MMA veya PA'nın aksine, İVA'da sistemik tutulum daha nadirdir. Her şiddetli katabolik olayın, biriken serbest izovalerik asit aracılığıyla bir dereceye kadar beyin hasarına neden olduğu varsayılabilir. Ancak, katabolik atak sayısı ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişkinin olmaması, erken tanı ve tedavinin olumlu etkisi olması

göz önüne alındığında, geç başlangıçlı İVA formuna sahip hastaların da, tarama programları ile erken tanıdan yararlanacağı düşünülmektedir [5].

Beyin hasarının neden olduğu önemli bir komplikasyon epilepsidir. PA'da MMA'dan daha sık görülür. PA ve MMA'da iki tip epilepsi tanımlanmıştır. Birincisi, hastalarda akut metabolik dekompansementasyonlardan bağımsız olarak gelişen epilepsidir. Bu tip epilepsi, ömür boyu antiepileptik ilaç kullanımı gerektirir [18]. İkincisi, özellikle yenidoğan döneminde akut metabolik dekompansementasyonlar sırasında meydana gelen konvülsiyonlar ve status epileptikustur. İkinci tip epilepsinin patofizyolojisi, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün aktivasyonuna ve eksitotoksositeye yol açan iki ayrı yol içerir [18]. İlk olarak, hiperamonemi glutamat alımını inhibe eder ve hücre dışı glutamat birikimi meydana gelir. Bu, NMDA-reseptörlerini aktive eder ve nöronlarda ve astrositlerde mitokondriyal depolarizasyonu indükleyerek aşırı Ca^{2+} birikimine yol açar. Ek olarak, propiyonik asit, metilmalonik asit ve amonyak, glutamat dekarboksilazın inhibisyonunu indükler. Daha az glutamat GABA'ya dönüştürülür, bu da NMDA-reseptör aktivasyonuna yol açar ve eksitotoksositeyi tetikler. Bu iki yola ek olarak; a) glutamat dehidrojenaz aktivitesi 2-metilsitrik asit tarafından inhibe edilir, glutamat oksidasyonu azalır, ATP üretimi azalır ve glutamin/glutamat oranı değişir ve eksitotoksosite indüklenir, b) oksidatif stres azalmış $Na^+/K^+/ATPaz$ aktivitesine, mitokondriyal depolarizasyona ve azalmış ATP sentezine yol açar, bu durum da yine eksitotoksositeyi indükler [18]. OA'da nöbetler erken çocukluk döneminde jeneralize veya miyoklonik olma eğilimindedir ve daha sonra jeneralize veya absans şeklinde izlenebilir. Nöbet semiyolojisine ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre antiepileptik ilaç başlanması önerilir [17].

2.9 Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tanısal değerlendirme tam bir öykü, fizik muayene ve biyokimyasal değerlendirmeyi içerir. Daha önce belirtildiği gibi, OA'lar genel durumu iyi olmayan veya ensefalopatik bebeklerde veya çocuklarda düşünülmelidir. Ensefalopatili bebeklerin veya çocukların ilk değerlendirmesi sırasında yapılan temel biyokimyasal tarama, kan gazı (anyon açığını hesaplamak için sodyum ve klorür ile), laktat, glukoz, amonyak, karaciğer enzimleri ve idrar ketonlarını içermelidir [22].

Hastalarda artmış anyon açıklı metabolik asidoz ($pH < 7,30$) ve ketonüri saptanır [42]. Akut dekompanseasyonu olan OA'lı hastalarda genellikle hiperamonemi ile birlikte veya hiperamonemi olmaksızın artmış anyon açıklı metabolik asidoz (birikmiş OA'lardan kaynaklanan) meydana gelir [22]. Hiperamonemi genellikle yenidoğanlarda 140 mg/dL 'den ($>100 \text{ mmol/L}$) veya yenidoğan döneminden sonra 70 mg/dL 'den ($>50 \text{ mmol/L}$) yüksek amonyak düzeyi olarak tanımlanır. Hiperamonemi tipik olarak 280 mg/dL 'den ($>200 \text{ mmol/L}$) daha yüksek düzeylerde bilinç değişikliğine neden olur. OA'larda hiperamonemi, ara metabolitlerin birikmesiyle üre döngüsünün inhibisyonu nedeni ile meydana gelen ikincil bir etkidir [22]. Kan şekeri düzeyi normal, düşük veya yüksek olabilir. Hiperglisemi glukozüri, ketoasidoz ve dehidratasyon ile ilişkili olduğunda, neonatal diyabeti taklit edebilir. Bazı durumlarda kusma, abdominal distansiyon ve kabızlık kombinasyonu gastrointestinal obstrüksiyonu düşündürülebilir. Birkaç yenidoğanda serebellar kanama tanımlanmıştır, bu komplikasyon asidozun uygun olmayan şekilde düzeltilmesiyle ilişkilendirilebilir ve kötü nörolojik sonuçlara neden olabilir [42]. Ek olarak, OA'lı hastalarda tam kan hücreleri sayımında, metabolit birikiminin toksik etkisinden kaynaklanan kemik iliği baskılanmasını yansıtan nötropeni ve trombositopeni gözlenebilir [22]. Bir OA şüphesi ortaya çıktığında, daha özgül metabolik araştırmalar yapılmalıdır. Bunlar arasında idrar organik asit ölçümü, açilkarnitin profili, serbest ve total karnitin ölçümü bulunur. İdrar organik asit analizi temel olarak anormal organik asitleri gösterir. Açilkarnitin profilinde OA'lar veya yağ asidi oksidasyon bozukluklarında tanısal olan atılımlar gözlenir. Serbest ve total karnitin ölçümünde azalmış bir serbest karnitin, karnitinin toksik metabolitlerle konjügasyonunu düşündürür ve OA şüphesini artırır. Glutamin seviyesi OA'lı hastalarda normal veya düşük normal olma eğilimindedir. Glutamin düzeyi üre siklus defekti olan hastalar ile ayırıcı yardımcı olabilir. PA veya MMA'da glisin seviyesi yükselebilir [22]. MMA'nın yaklaşık %60'ı, B12 vitaminine (kobalamin) bağımlı bir enzim olan metilmalonil-KoA mutaz eksikliğinden kaynaklansa da, daha nadir tanımlanan B12 vitamini taşınması veya metabolizması bozukluklarından da meydana gelebilir. Kombine kobalamin metabolizması bozukluklarında, metionin sentazın koenzimi olan metilkobalamin de etkilenir, bu da MMA'ya ek olarak yüksek bir homosistein seviyesi ile sonuçlanır. Bu nedenle, metilmalonik asit düzeyi yüksek olan hastalarda homosistein ve B12 vitamini

düzeyleri her zaman ölçülmelidir. Özellikle vejeteryan, vegan veya B12 vitamini eksikliği olan annelerin anne sütü ile beslenen bebeklerinde, MMA'nın ayırıcı tanısında B12 vitamini eksikliği de düşünülmelidir [22].

İVA'da metabolik dekompanzasyon sırasında, üriner organik asit profili, stabil metabolik koşullarda yüksek kalan izovalerilglisin'in yüksek atılımını gösterir. 3-hidroksiizovalerik asit sadece metabolik dekompanzasyon sırasında artar. İzovalerilkarnitin, bu hastalığın karakteristik açilkarnitindir; L-karnitin takviyesinin ardından idrarla atılımı artar. PA'da karakteristik metabolitler 2-metilsitrik asit, 3-hidroksipropiyonik asit, propiyonil-glisin ve propiyonil-karnitindir. Metilmalonik asidin yokluğu, MMA'ları ve b-hidroksiizovalerik asit ve b-metilkrotonilglisin yokluğu, çoklu karboksilaz eksikliğini dışlar. Artan konsantrasyonlarda glisin ve keton cisimleri mevcut olabilir [43]. MMA'da plazma ve idrarda büyük ölçüde artan miktarlarda metilmalonik asit saptanır. PCC'nin ikincil inhibisyonu nedeniyle ek olarak propiyonik asit birikir ve diğer propiyonil-KoA metabolitleri de genellikle idrarda bulunur. [42]

Farklı genlerdeki kusurlar, izole metilmalonik asidemiye neden olabilir. Klinik fenotip, alta yatan enzimatik kusurdan (mut0, mut-, cblB, cblA ve cblD-varyant 2) ve genotipten (mut, MMAA, MMAB, MMADHC) etkilenir [12]. Tanıyı doğrulamak için enzimatik çalışmalar ve/veya moleküler genetik incelemeler yapılmalıdır. MMA için, alta yatan enzimatik kusur ve alta yatan genotip (mut0, mut-, cblA, cblB veya cblD-varyant 2), rezidüel enzim aktivitesi ve B12 vitamini yanıtı klinik gidişi etkilediğinden, uzun dönem sonuçlar ile ilgili büyük önem taşımaktadır [17]. Tanı akış şeması Şekil 2'de özetlenmiştir.

2.10. Tedavi

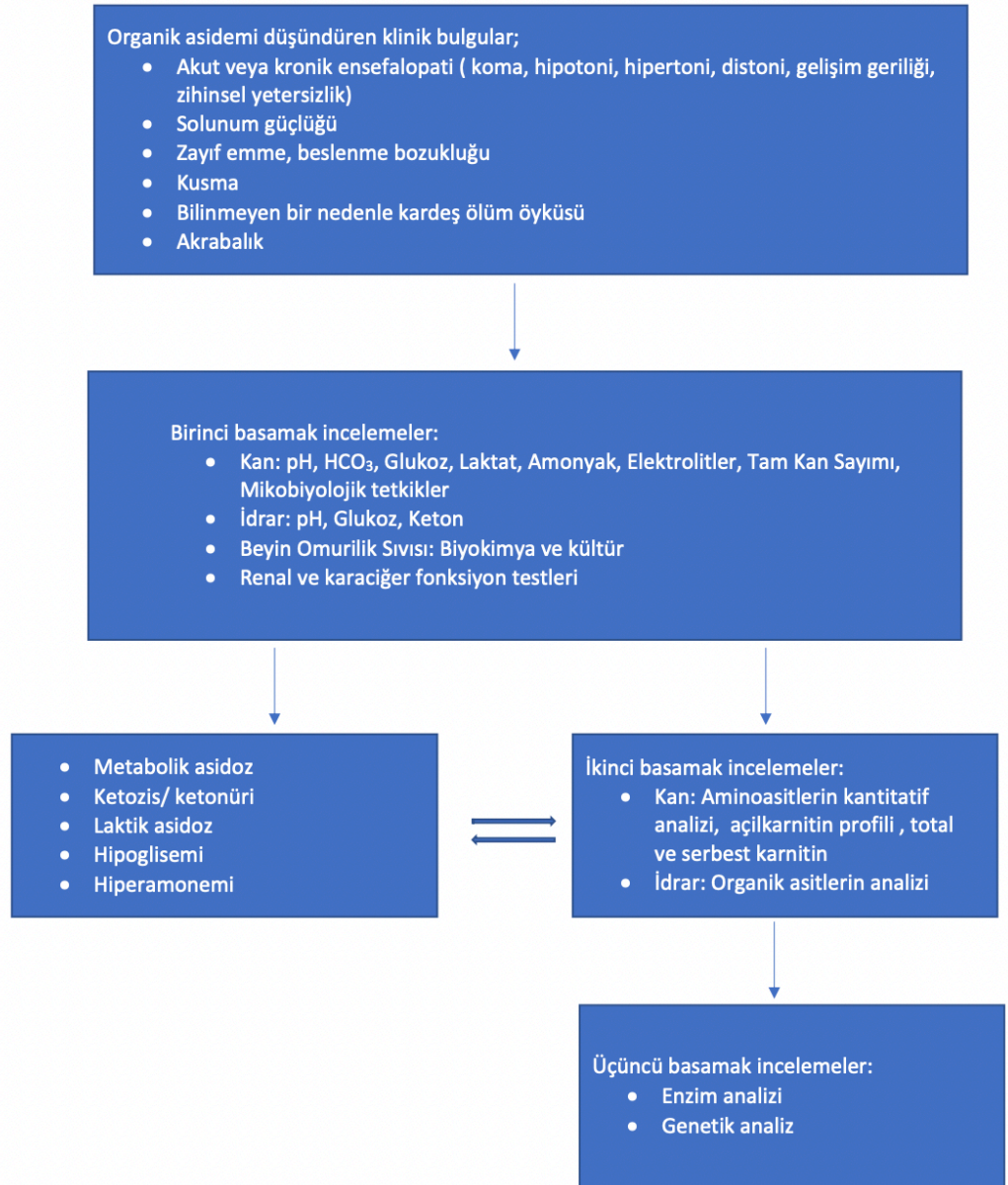
Metabolik krizler yaşamı tehdit eden akut olaylar olduğundan, OA hastalarının ataklar esnasında acil tedaviye gereksinimi olmaktadır. Asemptomatik yenidoğanlarda metabolik olarak acil durumların meydana gelmesini önlemek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedaviye hemen başlanmasının olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir [10]. Erken tanı ve acil tedavi ile SSS'nin işlev bozukluğunun önlenebileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Yenidoğan başlangıçlı formlarda, toksik maddeler erken dönemde uzaklaştırılmalıdır. Daha sonra, organik asit yan ürünlerinin

oluşumunu sınırlamak için gerekli olan kısıtlı diyet modeli uygulanır. Herhangi bir yaşta, her metabolik atak potansiyel olarak ya yaşamı tehdit eder ya da nörolojik sekellere yol açabilir [42].

OA'lar için iki ana tedavi stratejisi tanımlanmıştır. İlk strateji, biriken toksik metabolitlerin miktarını azaltmaya yöneliktir. Bu amaca toksik madde oluşumunu azaltarak, enzim aktivitesini veya toksik madde atılımını artırarak ulaşılabilir. İkinci tedavi stratejisi mitokondriyal enerji yetersizliğini ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu önlemek veya tedavi etmektir. PA ve MMA hastaları için kılavuzda açıklanan, özellikle enerji yetmezliğini ve ROT oluşumunu önlemeyi veya tedavi etmeyi amaçlayan güncel tedavi stratejileri yoktur [31].

Akut atak sırasında ilk yönetim basamakları sırasıyla; hastayı stabilize etmek, protein alımını durdurmak, katabolizmayı durdurmak için intravenöz glukoz infüzyonu başlamak, karnitin dozunu yükseltmek, hiperamonemi için sodyum benzoat tedavisi başlamak, gereklilik halinde karbamoilglutamat tedavisi vermek, kontrol altına alınamayan durumlarda ekstrakorporeal detoksifikasyonu başlatmaktır [17].

Endojen katabolizmayı, özellikle protein katabolizmasını tersine çevirmek ve yeterli enerjiyi sağlamak gereklidir. Bu nedenle hastaya glukoz içeren intravenöz sıvılar verilmelidir. Anabolizmayı desteklemek için insülin kullanılabilir. Metabolik ve klinik bozuklukların iyileşmesini izleyen dönemde, protein hızla yeniden başlanmalı ve en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmelidir. Enteral beslenme 24-48 saat içerisinde sağlanamadığında, parenteral beslenme başlamalıdır. Amino asitler, güvenli protein alımı seviyelerini karşılamak için kademeli olarak verilir. Ekstrakorporeal detoksifikasyon, ağır ve kritik şekilde dekompanse hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalıcı hiperamonemi, metabolik asidoz ve ağır elektrolit dengesizlikleri ekstrakorporeal detoksifikasyon endikasyonlarıdır [17].



Şekil 2 .Tanı Akış Şeması

Uzun dönemde yönetimin hedefleri, metabolik dekompanasyon ataklarını önlemek, normal gelişimi sağlamak, yan etkiler ve komplikasyonlardan kaçınırken yaşam kalitesini arttırmaktır [17]. OA'lar için uzun süreli tedavi birkaç adımdan oluşur. İlk olarak, anabolizma sürdürülmeli ve metabolik ihtiyaçları karşılamak için yeterli kalori alımıyla endojen katabolik durumların önüne geçilmelidir. İkincisi, toksik birikmiş metabolitlerin konsantrasyonları, hastalığa özgü amino asit karışımları ile

destekle birlikte substrat kısıtlaması yoluyla azaltılmalıdır. Aynı zamanda, hızlı tedavi ile endojen metabolit birikimine yol açan enfeksiyonlar ve/veya uzun süreli açlığın eşlik ettiği metabolik stres önlenmelidir. Son olarak, yanıt veren hastalarda (örneğin, kobalamine duyarlı MMA'lar için hidrokobalamin) yüksek doz vitamin tedavisiyle enzim aktiviteleri uyarılmalıdır. L-Karnitin desteği, hücre içi KoA havuzunu yeniden oluşturmak ve toksik intramitokondriyal organik asitlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için çoğu OA'da kullanılmalıdır. Olağan tedavi seçenekleri başarısız olduğunda, böbrek yetmezliği ile komplike olan klasik MMA'ları olan bazı hastalarda ve ayrıca propiyonik asidemi için karaciğer veya kombine karaciğer-böbrek nakli gerekebilir [2]. MMA/PA hastalarında akut tedavide SSS'nin korunması hakkında literatürde veri bulunmamaktadır [17]. MMA'da uzun dönem prognoz, cblA hastalarında her zaman, daha az yaygın olarak cblB ve mut- olan hastalarda ve mut0 hastalarında neredeyse hiç bulunmayan, B12 vitamini (kobalamin) yanıtıyla ilişkilidir [17].

Gelecekte, gen tedavisi OA'lı bireylerde bazı organik asitlerin serebral birikimini engellemek için uygun bir strateji olabilir. Nöral hücrelerde enzimatik blokajın meydana geldiği durumlarda, toksik organik asitlerin serebral birikimini azaltmak için şaperonların kullanımı, enzimlerin veya diğer bileşiklerin intratekal yolla uygulanması literatürde tartışılmaktadır [2].

2.11. Hasta İzlemi

OA'larda metabolik parametreler, diyet ve beslenme durumunun izlenmesi ve uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesi gereklidir. Hasta yönetiminde, klinik, beslenme, biyokimyasal, nörogelişimsel ve psikolojik değerlendirme, yaşa göre uyarlanmış diyet ve ilaç tedavisi temel basamakları oluşturmaktadır. Bu izlem planları hastalık ile ilgili yayımlanan kılavuzda da ayrıntılı olarak açıklanmıştır [17].

Metabolik izlem için amonyak, kan gazları, laktat her başvuruda, kantitatif plazma amino asitleri ve plazma, idrar MMA 3-6 ayda bir, plazma serbest karnitin 6-12 ayda bir değerlendirilmesi önerilmektedir. Diyet ve beslenme durumunun izlenmesi amacıyla diyet geçmişi sorgulaması, büyüme (ağırlık, boy, vücut kütle endeksi) değerlendirmesi ve fizik muayene her başvuruda, albümin ve pre-albumin 6 ayda bir, kemik sağlığı değerlendirmesi (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum,

paratiroid hormon, 25-OH D vitamini) böbrek hastalığı durumunda daha sık olmakla birlikte yıllık olarak; tam kan sayımı, çinko, selenyum, ferritin, folik asit, B12 vitamini düzeyleri yıllık olarak değerlendirilmelidir. Uzun süreli komplikasyonların izlenmesi amacıyla gelişimsel dönüm noktalarının ayrıntılı değerlendirilmesi ile nörolojik muayene her başvuruda yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonu (glomerüler ve tübüler fonksiyon) değerlendirmesi için biyokimyasal ve idrar değerlendirmesi her 6 ayda bir; glomerüler filtrasyon hızı ise diğer böbrek fonksiyon belirteçleri anormal ise, 6 yaşında veya daha önce başlayarak yılda bir olacak şekilde değerlendirilmelidir. Pankreatik enzimler (amilaz ve lipaz) 6 ayda bir, bazal kardiyak değerlendirme (EKG, ekokardiyografi) yapıldıktan sonra yıllık kardiyolojik değerlendirme, resmi gelişim/IQ değerlendirmesi belirli yaşlarda, oftalmolojik değerlendirme 6 yaştan sonra yıllık olarak ; EEG, MRG, işitme testi gereklilik halinde değerlendirilmelidir [17].

Entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların tanı ve tedavisinde son on yılda kayda değer ilerleme meydana gelmiş, uzun dönem sağkalım önemli ölçüde iyileşmiştir [6, 17]. Bu nedenle komplikasyonlar giderek daha belirgin hale gelmekte ve hastaların bakımında yeni zorluklar ortaya çıkarmaktadır [17]. İyileştirilmiş sağkalıma rağmen, metabolik dekompanseasyonlar halen önemli bir sorundur [44].

2.12.Bilişsel Gelişim ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

Klasik OA'larda, MMAolan hastaların %25-65'inde, PA olan hastaların %59-100'ünde [17] ve İVA olan hastaların %15-55'inde gelişimsel gecikme gösterilmiştir [5].

MMA'da B12 vitamini yanıtı zayıflığı, hastalığın erken başlangıç göstermesi, başlangıçta hiperamonemi, nöbet öyküsü ve mut0 mutasyonu bulunması, bilişsel gelişimde bozulma için risk faktörleridir [17]. PA'da çoğu çalışmada hastaların %50'sinden fazlasında bilişsel sorunlar izlenmiştir.[45-50]

PA ve MMA üzerine birkaç çalışma, gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizliğin (erken) tedavi ile önlenemeyeceğini göstermektedir [46, 51-53]. Bu gözlem, yenidoğan taraması yoluyla PA'nın erken tanısının daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu, ancak nörobilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olmadığını göstermiştir [54]. Yoğun tıbbi tedaviye rağmen, MMA ve PA'da bilişsel gelişimde belirgin etkilenme yaşamın ikinci yılından itibaren belirgin olmaktadır [17]. Gelişimsel

gecikme, zihinsel yetersizlik ve/veya davranışsal bozukluklar MMA ve PA'da bilinen komplikasyonlar olduğundan yaşa uygun, standart gelişimsel, bilişsel ve davranışsal testler yapılması önerilmektedir [44].

Genotip, rezidüel İVD aktivitesi ve tedavi kalitesi dahil olmak üzere İVA'lı hastaların uzun dönem sonuçlarını etkilediği öne sürülen birkaç faktör arasında, katabolik atakların sayısı ve şiddeti sayılabilir. Ancak, komayla birlikte şiddetli katabolik ataklara rağmen normal zihinsel fonksiyonları olan veya görünüşe göre daha hafif klinik gidişi olan diğer hastalarda bilişsel etkilenme tanımlanmıştır [5]. Bu gözlem farklı çalışmalarla desteklenmiştir [50, 55, 56].

Dünya Sağlık Örgütü sağlık kavramını yalnızca hastalığın bulunmayışı olarak değil fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali şeklinde tanımlamıştır [57]. Bu tanımlamanın ardından tam iyilik halinin nasıl değerlendirileceği tartışılmış ve yaşam kalitesi (YK) kavramı ortaya çıkmış ve kişinin kendi durumunu, amaçlarını, endişelerini ve beklentilerini kültür ve değerler sistemi içinde algılayış biçimi olarak tanımlanmıştır [58]. Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini 'bireyin kültürel bakış açısı ve toplumun baskın değerler sistemine göre kendi yaşam statüsü ile ilgili kişisel algısı' olarak tanımlar. Tanım gereğince yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin öznel olduğu ve bunların karşılaştırılabilmesinin ancak geliştirilen ölçekler aracılığıyla olabileceği belirtilmiştir [59]. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK) ise YK'nın fiziksel ve ruhsal hastalıklarla etkilenen yönünü tanımlayan bir kavramdır [58]. SİYK, fiziksel, psikolojik ve sosyal alanlar dahil olmak üzere, çeşitli boyutlarda hastalık ve tedavinin işlevsellik üzerindeki etkisine ilişkin hastanın algısını temsil eden çok boyutlu bir yapıdır. Bu nedenle, klinik araştırmalar ve tedavinin kalite ve maliyet etkinliğinin değerlendirilmesi için anlamlı bir sonuç parametresidir [60]. Üç genel SİYK değerlendirme türü mevcuttur. Genel SİYK araçları, sağlıklı bireyler ve hastalar arasında SİYK'yi karşılaştırır; kronik araçlar, genel olarak kronik hastalıkları olan hastalarda SİYK'yi değerlendirmeyi sağlar ve hastalığa özgü araçlar; belirli bir hastalık veya hastalık grubunun özelliklerini ele alır [6].

Pediyatrik hastaların SİYK'ya ilişkin kendi bildirimleri, önemli bir hasta temelli sağlık sonucu olarak değerlendirilir. Pratik, doğrulanmış genel bir SİYK ölçümü, pediyatrik popülasyonlarda risk değerlendirmeyi, sağlık durumunu izlemeyi ve tedavi sonuçlarını ölçmeyi kolaylaştırır. 'PedsQL' (Pediatric Quality of Life Inventory),

örnek bir model olarak pediatrik hasta grubunda kullanılan kronik sağlık problemleri olan hastaların ve ebeveynlerinin SİYK algılarını sistematik olarak değerlendiren kısa, standartlaştırılmış, genel bir değerlendirme aracıdır. ‘PedsQL’, SİYK ölçmek için 15 maddelik bir temel ölçümden oluşmaktadır [61]. ‘PedsQL’, ‘Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği’ (ÇİYKÖ) olarak Türkçe’ye çevrilmiş, Türkçe güvenilirliğini değerlendirmede iç tutarlılık çalışması yapılmış, Cronbach alfa katsayısı 0,93 bulunmuş, geçerlik değerlendirmesi için yapı geçerliğine ve klinik geçerliğine bakılmıştır. Türkiye için 8-12 yaş çocuk formu ve 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği Memik ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır [58].

Nörolojik prognoz ve metabolik tedavi, hastaların ve ailelerinin günlük yaşamlarında farklı değişikliklere neden olabilir [62]. Bununla birlikte, OA olan hastaların SİYK'sine ilişkin sistematik veriler az ve tutarsızdır [8].

2.13. Organik Asidemili Hastaların ve Bakımverenlerin Yaşam Kalitesi

Tedaviler ve hasta yönetimi iyileşmiş olsa da, hastaların ve bakımverenlerin günlük yaşamı ve iyilik hali önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle psikososyal açıdan tamamlayıcı araştırmalara özellikle ihtiyaç duyulmaktadır [8].

Organik asidemiler bebeklikten yetişkin döneme kadar tüm aile dinamiğini etkileyen kronik hastalıklardır. Yapılan çalışmalar kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin, psikolojik bozukluklar ve psikososyal sorunlar geliştirme riski altında olduklarını göstermiştir [63].

Metabolik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde, çocuklarına koyulan tanıyla birlikte uygun tedavi programlarına dahil olmak, tedavide diyet uyumunun sağlanması, hastane ziyaretleri, tedaviye uyum sorunları ve eşlik eden psikopatolojiler nedeni ile kronik stres ve kaygı eşliğinde, bakım veren yükü artmıştır [64].

Nörolojik sekeller, psikolojik ve bilişsel sorunlarla ilerleyen hastalık süreci çocuğun gelişim basamaklarında gecikme ve geriliğe neden olarak, ailelerde ölüm beklentisi oluşturmakta ve ailelerin yaşamını hastalık çerçevesinde planlamasına, zamanlarının çoğunu çocuklarına ayırmasına neden olmaktadır. Bu da depresyon, anksiyete ve sosyal izolasyonla sonuçlanmakta, ebeveynlerde duygusal, ekonomik, davranışsal sorunlar yaygın olarak görülmektedir [65].

Bazı araştırmalarda ETMH olan hastalar ve ebeveynleri, diyet kısıtlamaları ve sosyal damgalanmayı SİYK'lerinin önemli olumsuz belirleyicileri olarak tanımlamışlardır [6]. Akut metabolik kriz gelişme riski nedeni ile sürekli beklenti ve kaygı yaşadıklarını ve hastaneye yatışların oldukça külfetli olduğu deneyimini paylaşmışlardır [6].

Bösch ve ark., akut ETMH'li çocukların, kendi toplam SİYK'leri, fiziksel ve okul işlevlerinin önemli ölçüde bozulmuş olduğunu, ancak psikososyal sağlıklarını ve duygusal ve sosyal işlevlerini sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde farklı olarak algılamadıklarını ifade etmişlerdir [66]. Ebeveyn derecelendirmeleri, akut ETMH hastalarının annelerinin, çocuklarının SİYK'lerini tüm 'ÇİYKÖ' ölçeklerinde önemli ölçüde bozulmuş olarak değerlendirdiğini ortaya koymuştur [66]. Etki büyüklükleri ağır düzeyde olmasa da, bir ETMH'ye sahip olmanın, hastaların yaşamları üzerinde çocukluk ve ergenlikteki diğer kronik durumlarla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde olumsuz bir etkisi olduğu görülmektedir [67]. Akut bir ETMH'ye sahip olmak, bir ebeveynin bakış açısından çocuğun SİYK'sinin önemli ölçüde daha düşük gördüğünü göstermiştir [66]. Akut ETMH'li bir çocuğa ebeveynlik yaparken, hastaneye yatışlara veya girişimsel tıbbi tedaviye neden olabilen tekrarlayan metabolik atakların meydana gelme ihtimali gibi, ek akut stres tetikleyicileri de tabloya eşlik eder. Bu travmatik deneyimler, muhtemelen ebeveynlerin çocuklarının yaşam kalitesine ilişkin algılarını olumsuz yönde etkilemektedir [66].

Entoksikasyon tipi metabolik hastalık olan organik asidemilerde, bakım verenin yükü ile ilgili çalışmalar nadirdir. Ne yazık ki, psikososyal konularda araştırma eksikliği bu grup hastalıkta hastalık yönetiminde yetersizliklere neden olmaktadır [4]. Bu alanda, metabolik hastalığa sahip bireylerin bakım verenlerinin baş etme becerisini artırmak, psikososyal ve farmakolojik uygulamalar ile destek sağlamak ve aile temelli tedavi modellerine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.14. Psikiyatrik Bozukluklar

Birçok doğuştan metabolik hastalık artmış psikiyatrik bozukluk prevalansı ile ilişkili bulunmuştur [3]. Bu psikiyatrik bozukluklar hastalığın kendisi ile ilgili olup dekompanasyon göstergesi olabileceği gibi, kronik gidişte hastalığa verilen tepki olarak da ortaya çıkabilir [4].

Organik psikiyatrik sendromlara neden olan birçok hastalığın kendi tedavisi olduğundan, ikincil psikiyatrik sendromların çoğu kısmen veya tamamen geri dönüşümlü olabilir. Diyet modifikasyonu, enzim replasmanı veya diğer hastalığa özgü biyokimyasal tedavilerin uygulanması, tedavi edilebilen doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklarda olumlu etki göstermektedir. Psikiyatrik hastalık tipleri ve bunlarla ilişkili fiziksel, bilişsel veya nörolojik eşlik eden durumlar ile ilgili farkındalık, klinisyenlerin altta yatan sistemik veya metabolik bir hastalığı tanımasına olanak tanır [68].

Entoksikasyon tipi metabolik bir hastalık olan organik asidemilerde hastalar, genellikle farklı faktörlerle tetiklenen akut metabolik krizler dışında, bulguların olmadığı semptomsuz bir zaman dilimi de geçirirler. Diyetteki değişimler, enfeksiyonlar, stres bu krizleri tetikleyebildiği gibi, öngörücü koşullar olmadan da kriz ortaya çıkabilir [5]. Hastalar ve aileleri, yaşamı tehdit edici bir olayın ne zaman tekrarlayabileceğine dair belirsizliğin devam ettiği kriz dönemleri ve normal dönemler arasında sık geçişler nedeniyle stres altındadır [4]. Bu grup hastalarda duygusal sıkıntı, içselleştirme sorunları (örneğin, anksiyete, depresyon), sosyal, davranışsal, gelişimsel ve ilişki düzeyinde sorunlar yaygındır [63].

Ornitin transkarbamilaz eksikliği, homosistinüri, Wilson hastalığı, kreatin eksikliği, porfiriler gibi kalıtsal metabolik hastalıklarda psikiyatrik belirtiler iyi bilinmektedir ve genel popülasyona kıyasla OSB prevalansı çeşitli doğuştan metabolizma bozuklukları olan hastalarda daha yüksektir [34]. Bazı araştırmalar, PA'lı çocuklarda OSB sıklığının arttığını bildirmiştir [33-35]. Benzer şekilde, sıçanlarda yapılan çalışmalardan, beyindeki yüksek PPA konsantrasyonlarının, yeniliğe geç alışma veya tekrarlayan motor aktivite ve hiperaktivite gibi anormal davranışlara yol açtığına yönelik kanıtlar vardır [35]. Ek olarak, OA ile büyümek hastaları çeşitli biyopsikososyal yönlerden etkiler. Bu hastalarda sıklıkla belirgin yorgunluk, hastalıkla ilgili kaygı ve özgüven eksikliği görülebilir. Günlük yaşamlarını sıkı bir diyet ile sürdürmek zorundadırlar. Bu durum genellikle aile işleyişini, ebeveyn-çocuk etkileşimlerini, hasta çocuk-sağlıklı kardeş ilişkisini ve bir akran grubuyla sosyal bütünleşmeyi etkileyebilir. Bazı hastalarda tüple beslenme zorunluluğu, bu konularda çocuklara yük oluşturabilmektedir. Çocukların çoğunda, beden algısının gelişimini bozabilecek duygusal anormallikler ve ince motor güçlükler olduğu gösterilmiştir [34].

2.15. MetabQoL 1.0 Anketi

Bireyin SİYK'nin bilinmesi hastaları biyopsikososyal yönden incelemek, tedavi sürecini değerlendirmek, sağlık politikalarına yön verebilmek ve tıbbi araştırmaları yapabilmek için önemlidir. Bu nedenle YK alanında son yıllarda çok sayıda ölçek geliştirilmiştir [69]. SİYK'yi genel olarak değerlendiren ölçeklerin bazılarının hastalığa özgü formları da bulunmaktadır. Her iki formun ortak kullanımının, özel ve genel ölçek dezavantajlarını en aza indirdiği bilinmektedir [58].

MetabQoL 1.0 yaşam kalitesi anketi, ETMH'nin hastalar üzerindeki özgül etkisini ele alan ve hastaları psikometrik olarak değerlendiren ilk yaşam kalitesi anketidir. Bu anketin hedefe yönelik yaklaşımı, diğer anketlerin aksine, MetabQoL 1.0 yaşam kalitesi anketini klinik ve araştırma ortamlarında değerli bir ölçü haline getirmiştir [7].

Azalmış yaşam kalitesi ve psikolojik uyumun farklı nedenleri olabilir. Birincisi, metabolik kriz korkusu veya diyetle ilişkili sosyal problemler gibi ETMH'de yaşanan sıkıntıların bir sonucu olabilir. Ayrıca ETMH'lerin nörolojik sekelleri doğrudan bilişsel veya psikolojik sorunlara yol açabilir ve böylece azalmış psikolojik uyuma neden olabilir. Hayat kalitesi ile psikolojik uyum arasındaki etkileşimi dikkate almak önemlidir, çünkü zihinsel bozukluğu olan hastalarda yaşam kalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir[70]. Kronik sağlık sorunları olan çocukların yaşam kalitesini, çocukların kendilerine göre ebeveynleri daha düşük derecelendirilmektedir. Ayrıca, ebeveynin, çocuğunun YK'sına ilişkin değerlendirmesi ile kendi YK arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Düşük YK olan ebeveynlerin, çocuklarının YK'sını da düşük derecelendirdiği görülmüştür. Bu durum, özellikle ETMH'li çocukların ebeveynleri için de geçerli olmaktadır [8].

Ebeveynler çocuklarının yiyeceklere erişimini kısıtlamaya çalışırken, aynı zamanda onların sosyal yaşantısını ve bağımsızlığını sınırlandırabilir, bu da özerkliğin, sosyal becerilerin ve bağımsız hastalık yönetiminin gelişiminin gecikmesine neden olabilir [63].

Yenidoğan döneminde ensefalopati ile tanı alan hastalarda, yenidoğan döneminde bulgu vermeyen hastalara göre hayat boyu anksiyete veya depresyon riski daha yüksek olarak bulunmuştur[71]. Uyarlanabilir işlevsellik puanları, yenidoğan döneminde tanı alan hastalarda daha düşük saptanmıştır. Bu durum, metabolik

krizlerin SSS gelişmekte olan yenidoğanlarda olumsuz bir etkisi olmasıyla açıklanabilir. ETMH'lerde hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmış olduğundan, YK'da iyileşme yeni tedavilerin ek bir ana hedefi olmalıdır [8].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Planı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Temmuz 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2 Çalışma Grubu

Çalışmaya; Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında ‘Metilmalonik asidemi, Propiyonik asidemi ve İzovaleirik asidemi’ tanısı ile halen izlenmekte ve 8-18 yaşları arasında olan hastalar ve bakım veren ebeveynleri dahil edilmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Ölçütleri

-MMA, PA veya İVA tanısının klinik ve labarotuvuar bulguları ile kanıtlanmış ve/veya moleküler genetik incelemeler ile desteklenmiş olması

- Hastaların 8-18 yaş arasında olması
- Onam formu imzalanmış olan hastalar ve ebeveynleri

3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Ölçütleri

- 8 yaşından küçük ve 18 yaşından büyük hastalar
- Yapılacak anket çalışmasına uyum sağlama zorluğu olan çocuk, ergen ve ebeveynler
- Onam formu imzalamamış olan hastalar ve ebeveynleri

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Bölüm dosyaları ve hastane bilgi işletim sistemi incelendiğinde MMA, İVA , PA tanısı olan 244 hasta kaydı olduğu görüldü; bunların 28’inin eksitus olduğu, 78

hastanın izleminin olmadığı, 104 hastanın ise yaşı nedeniyle (<8 yaş ya da >18 yaş) çalışmaya uygun olmadığı belirlendi. Çalışmaya yaş grubu tanımına uyan 34 hasta dahil edildi. Bu 34 hastadan ikisinin ebeveyni çalışmaya katılmayı reddetti, diğer bir hastanın ebeveyni ise hastanın bilişsel problemleri nedeni ile soruları kendine uygun bulmadığından çalışmaya katılmak istemediğini bildirdi, iki hastaya ise sistem üzerinde kayıtlı olan iletişim bilgileri ile ulaşılamadı.

Çalışma toplamda 29 hasta ve 29 ebeveyn ile yürütüldü. Yirmi dokuz hastanın dokuzu gelişim geriliği/ zihinsel yetersizlik nedeni ile anketleri yanıtlayamadı. Bu hastaların yalnızca ebeveynlerine anket uygulandı.

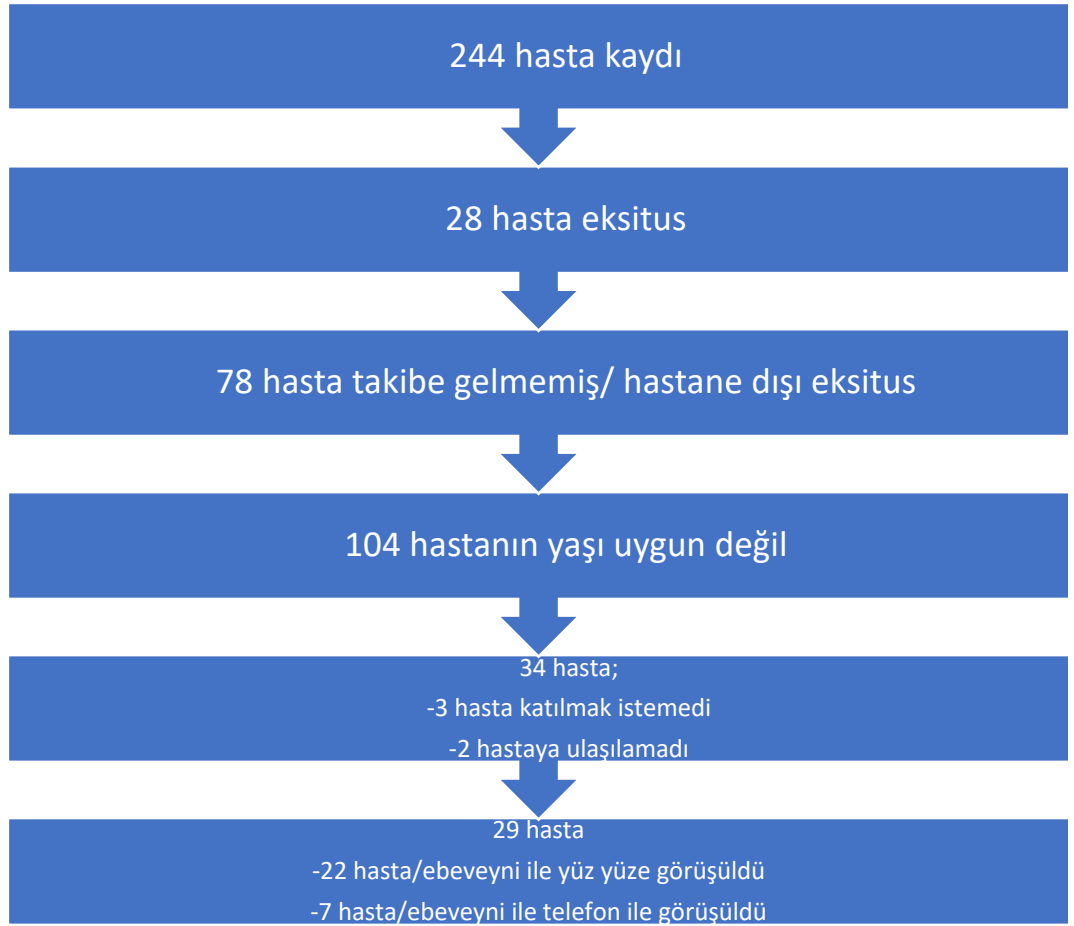
Yirmi dokuz hastanın 22'sinden Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında rutin kontrolleri sırasında, dahil etme ve dışlama kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildikten sonra, çalışma hakkında bilgi verilerek, çalışmaya katılmaları için onam istendi, aydınlatılmış onam formunun okunması sağlandı; hasta ve/veya ebeveynlerinden yazılı onam alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan anketleri doldurmaları istendi ve hastalar rutin sonuç değerlendirmesi için geldiklerinde anketler hastalardan geri alındı. Ayrıca yüz yüze görüşülen 22 hastanın 20'si ve ebeveynleri ile eşlik eden olası psikiyatrik tanıların taranması ve belirlenmesi amacıyla çocuk ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından 'Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (K-SADS-PL)' (Ek-5) doğrultusunda yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapıldı. İki hasta ve ebeveynine tekrar ulaşılamadığından bu iki hasta ile psikiyatrik görüşme yapılamadı.

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan hastaların genel ve klinik bilgilerini içeren sosyodemografik bilgi formu (Ek-1) ve klinik bilgi formu (Ek-2) dolduruldu. Sosyodemografik bilgi formu doldurulurken her hastaya bir kod verildi. Hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri yapılarak ek bulgular klinik bilgi formuna kaydedildi. Fizik ve nörolojik muayeneler sonrasında hasta ve ebeveynleri, hastanın yaşına uygun olan MetabQoL 1.0 Anket (Ek-3) formunu doldurdu. Gönüllü olan hasta ve yakınlarına test- tekrar test güvenilirliğinin değerlendirilmesi adına altı hafta sonra telefon ile ulaşılarak telefon ile MetabQoL 1.0 Anketi uygulandı.

MetabQoL 1.0 Anketi geçerliliğinin değerlendirilebilmesi için karşılaştırma amacıyla çocukluk çağında en sık kullanılan yaşam kalitesi anketi olan Çocuklar için

Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) kullanıldı. (Ek-4). Hasta ve ebeveynleri hastanın yaşına uygun olan Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeğini doldurdu.

Çalışma süresi boyunca hastaneye COVID-19 pandemisi, ulaşım sorunları gibi nedenlerle başvuramayan yedi hastaya ve/veya ebeveynine telefon ile 'MetabQoL.1.0 Anketi ve ÇİYKÖ' uygulandı. Yanıtlar yazılı olarak kaydedildi. Bu hastaların dosya bilgilerinde nörolojik ve bilişsel bulgular açısından yeterli kayıt bulunamadığından bu hastaların yalnızca demografik özellikleri ve anket verileri kullanıldı. Çalışma örneğinin yapısı **Şekil 3'te** özetlenmiştir.



Şekil 3. Çalışma Örneğinin Yapısı

3.3.1. Değerlendirme Araçları

3.3.1.1.Sosyodemografik Bilgi Formu:

Araştırmacılar tarafından geliştirilen bu form ile katılımcıların ve ailelerinin sosyodemografik özellikleri, katılımcıların ayrıntılı gelişimsel, tıbbi ve psikiyatrik öyküleri, öz geçmiş ve soy geçmişleri sorgulandı (Ek-1).

3.3.1.2. Klinik Bilgi Formu:

Katılımcıların bulgularının başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, izlem süresi, metabolik dekompanzasyon/atak sayısı, hastane yatış süreleri, nöbet, işitme problemi, görme problemi, gelişimsel, tıbbi ve psikiyatrik öyküleri, eşlik eden komorbid durumlar, radyolojik görüntüleme bulguları, kullanılan ilaçlar sorgulandı. Katılımcıların fizik ve nörolojik muayeneleri klinik bilgi formuna (Ek-2) eklendi.

3.3.1.3. MetabQoL 1.0 Anketi:

Entoksikasyon tipi metabolik hastalık (ETMH) tanısı olan hastalar ve ebeveynleri için geliştirilmiş anketler, 8 -18 yaş arası hastalar ve ebeveynleri için ayrı iki anket ve yedi yaş ve altı hastalar ve ebeveynleri için iki ayrı anket formu olmak üzere toplam dört formdan oluşmaktadır. Anket, diyet, günlük hayat, arkadaşlar ve aile ile ilişkiler ve metabolik bozukluklar ile ilgili deneyimler alt başlıklarını içermekte olup, geçerlilik-güvenilirlik çalışması 2017 yılında yayınlanmıştır [7]. Anketin cevapları çoktan seçmeli olarak tasarlanmış ve toplam beş kategoriden oluşmaktadır. Bu kategoriler '**hiçbir zaman**', '**nadiren**', '**bazen**', '**sıklıkla**' ve '**her zaman**' olarak belirlenmiştir. MetabQoL 1.0 Anketinin orijinal puanları; **hiçbir zaman = 0, nadiren= 1, bazen= 2, genellikle=3, her zaman=4 puan** olarak değerlendirilip, 0 ile 100 arasındaki değerlere yeniden ölçeklendirilmiştir. Buna göre; 0 = 100, 1 =75, 2 = 50, 3=25, 4 =0 olarak değerlendirilir ve en iyi puan 100, en kötü puan 0 ile gösterilir [7].

MetabQOL 1.0 Anketinin geçerlilik güvenilirlik çalışmasının yapılabilmesi için ölçeği geliştiren Zürih ekibi ile iletişime geçilmiş, Dr. Zeltner'den gerekli izin alınmıştır. İzin sonrası MetabQOL 1.0 Anketinin semantik olarak denk Türkçe çevirisinin yapılması dört aşamada sağlanmıştır: çeviri, geri çeviri, semantik denklik değerlendirmesi ve pilot çalışma. Ölçek konuda deneyimli olan Dr. Tuna Çak ve Dr. Göknur Haliloğlu tarafından birbirinden bağımsız olarak dilimize çevrilmiştir. Her iki çeviri üzerinde birlikte çalışılarak farklı çeviri yapılan noktalar gözden geçirilmiş, tek

bir Türkçe çeviri üzerinde uzlaşmış, Türkçe çeviri bağımsız bir uzman tarafından tekrar İngilizce'ye çevrilmiştir. Geri çeviri ölçeği geliştiren Dr. Zeltner'e yollanarak uygunluğu ve anlam karmaşası olmaması açısından değerlendirilmesi istenmiş, geri bildirimler doğrultusunda Türkçe çeviri üzerinde tekrar gerekli düzeltmeler yapılmış, ikinci kez geri çeviri ve geri bildirim alınarak son hali verilmiştir (Ek-3).

Çalışmamızda 8-18 yaş arası hastalar ve ebeveynleri için hazırlanan iki anket kullanılmıştır. Gönüllü olan beş hasta ve beş hasta yakınına test- tekrar test güvenilirliğinin değerlendirilmesi için altı hafta sonra telefon ile ulaşılarak telefon ile MetabQoL Anketi uygulanmıştır.

3.3.1.4. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ) (PedsQL):

İki-on sekiz yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için 1999 yılında Varni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir[61]. İki-dört yaş, beş-yedi yaş, sekiz- on iki yaş ve on üç-on sekiz yaş için ebeveyn bildirimine dayalı; beş-yedi yaş, sekiz- on iki yaş, on üç-on sekiz yaş çocuk ve ergen öz bildirimine dayalı formları mevcuttur. Dünya Sağlık örgütünün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. ÇİYKÖ'nin kısa olması, yaklaşık beş-on dakikalık bir sürede doldurulabiliyor olması, uygulanması ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindedir. ÇİYKÖ'nün Türkçe güvenilirliğini değerlendirmede iç tutarlılık çalışması yapılmış, Cronbach alfa katsayısı 0.93 bulunmuş, geçerlilik değerlendirmesi için yapı geçerliğine ve klinik geçerliğine bakılmıştır. Türkiye için sekiz-on iki yaş çocuk formu ve on üç- on sekiz yaş ergen formunun geçerlilik ve güvenilirliği Memik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [58, 72]. (Ek-4).

3.3.1.5. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (K-SADS-PL):

Çocuk ve ergenlerin DSM-5 tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur [73]. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla beş tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır. Tanı,

hem aileden hem de çocuklardan/ gençlerden alınan bilgilerle özet puanlamalarına dayanılarak konular. Ünal ve arkadaşları tarafından K-SADS-PL'nin Türkiye için standardizasyon çalışması yapılmıştır [74]. (Ek-5).

3.4. İstatistiksel Analiz

Analizler Hacettepe Üniversitesinin lisanslı ürünü olan IBM SPSS Statistics 26 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlere ilişkin Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Buna göre $p > 0,05$ olan değişkenlerin dağılımı normal dağılıma uygundur ve yorum yapılırken ortalama kullanılabilir. $p < 0,05$ olan değişkenlerin dağılımı normal dağılım göstermemektedir, bu nedenle yorum yapılırken ortalama yerine ortanca tercih edilebilir. MetabQoL 1.0 Anketinin iç tutarlılığını analiz etmek için Cronbach alfa güvenilirlik katsayısına bakıldı. Cronbach alfa değerinin 0.80'den yüksek olması yüksek güvenilirlik, 0,60-0,80 arasında olması kabul edilebilir güvenilirlik, 0,60-0,40 arasında olması düşük güvenilirlik, 0,40-0 arasında olması ise güvenilirlik olmadığını gösterir. MetabQoL Anketi ve ÇİYKÖ puanları karşılaştırılırken sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için parametrik olmayan yöntemlerden Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısına ilişkin p değeri anlamlı ($p < 0,05$) ise değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir. p değeri dışında korelasyon katsayısının büyüklüğü ve yönü de yorumlanmalıdır. MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn ve çocuk ölçekleri, puanların dağılımı normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin kategorileri ile MetabQoL Anketi puanları bakımından karşılaştırılması puanların dağılımı normal dağılım göstermediği ve kesikli sayısal türde olduğu için parametrik olmayan testler kullanılarak incelendi. Kategori sayısının iki olduğu durumlarda (cinsiyet gibi) Mann-Whitney U testi, ikiden fazla olduğu durumlarda (annenin öğrenim durumu gibi) Kruskal Wallis testi yapıldı. Tanı grupları arasındaki fark ikili karşılaştırma testi ile incelendi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: GO 21/760- Karar No: 2021/13-83) (Ek-6).

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında ‘Metilmalonik asidemi, Propiyonik asidemi ve İzovalerik asidemi’ tanıları ile, halen izlenmekte ve 8-18 yaşları arasında olan 29 hasta ve bakım veren 29 ebeveyni ile ilgili veriler değerlendirilmiştir.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 29 hastanın ortalama yaşı 12,62 (\pm 3,4) ortanca yaşı 13 idi. Hastaların 12’si erkek (%41,38), 17’si kızdı (%58,62). Muayene anında annelerin ortalama yaşı 40,5 (\pm 5,3), ortanca yaşı 41, babaların ortalama yaşı 44,4 (\pm 4,8), ortanca yaşı 45 idi. Hastaların ortalama kardeş sayısı 1,5 (\pm 0,79), ortanca 1 olarak belirlendi.

Hastaların anne ve babaları içinde, akraba evliliği olanlar (n= 28) örneklemin %96,6’sını temsil etmekteydi. Bir hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Aralarında akrabalık olan ebeveynlerin %7,1’i birinci derece (n=2), %53,6’sı ikinci derece (n=15), %35,7’si üçüncü derece (n=10), %3,6’sı dördüncü derece (n=1) akrabaydı. Kardeş ölüm öyküsü hastaların %58,6’sında (n=17) mevcuttu. Hastaların %34,5 (n=10) inin kardeşinde de metabolik hastalık olduğu görüldü. Bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Toplam ölçek uygulanan 29 hasta içinde iki hasta kardeşi. Bu kardeşin biri ve ebeveyni ile yüz yüze görüşüldü, diğer kardeş ve aynı ebeveyn ile diğer kardeş için telefon ile ölçek uygulandı.

Hastaların %37,9’u (n=11) Ankara’da yaşamakta olup geri kalanı farklı illerde ikamet etmekteydi. Hastaların %93,1’inin (n=27) aile yapısı çekirdek, %6,9’unun (n=2) aile yapısı geniş saptandı; %17,2’sinin (n=5) anne ve babası ayrı yaşamaktaydı. Hastaların birinde ebeveyn kaybı vardı. Annelerin %3,4’ü (n=1) okuma yazma bilmiyor, %31’i (n=9) ilkokul mezunu, %17,2’si (n=5) ortaokul mezunu, %31’i (n=9) lise mezunu, %17,2’si (n=2) üniversite mezunuydu. Babaların %32,1’i (n=9) ilkokul mezunu, %7,1’i (n=2) ortaokul mezunu, %50’si lise mezunu (n=14), %10,7’si (n=3) üniversite mezunuydu. Babalardan birinin eğitim düzeyi bilinmemekteydi.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri-1

| Özellik | Sayı (%) |
|--|--------------------------------|
| Hasta sayısı | 29 |
| Cinsiyet (Kız/Erkek) | 17/12 |
| Yaş (Yıl) Ortalama \pm SD Ortanca (aralık) | 12,62 (\pm 3,4) 13(8-18) |
| Anne yaşı (Yıl) Ortalama \pm SD Ortanca | 40,5 yıl (\pm 5,3) 41 |
| Baba yaşı (Yıl) Ortalama \pm SD Ortanca | 44,4 yıl (\pm 4,8) 45 |
| Kardeş sayısı Ortalama \pm SD Ortanca (aralık) | 1,5 (\pm 0,79), 1 (1-3) |
| Anne ve Baba arasında akrabalık Var Yok | 28 (%96,6) 1 (%3,4) |
| Kardeş ölüm öyküsü Var Yok | 17 (%58,6) 12 (%41,4) |
| Kardeşte metabolik hastalık Var Yok | 10 (%34,5) 19 (%65,5) |

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri-2

| Özellik | Sayı (%) |
|----------------------|-----------------|
| Ailenin yaşadığı yer | |
| Ankara | 11 (%37,9) |
| Diğer | 18 (%62) |
| Aile yapısı | |
| Çekirdek | 27 (%93,1) |
| Geniş | 2 (%6,9) |
| Anne-baba ayrılığı | |
| Evet | 5 (%17,2) |
| Hayır | 24 (%82,8) |
| Anne eğitim düzeyi | |
| Okuma yazma bilmiyor | 1 (%3,4) |
| İlkokul mezunu | 9 (%31) |
| Ortaokul mezunu | 5 (%17,2) |
| Lise mezunu | 9 (%31) |
| Üniversite mezunu | 5 (%17,2) |
| Baba eğitim düzeyi | |
| Okuma yazma bilmiyor | 0 (%0) |
| İlkokul mezunu | 9 (%32,1) |
| Ortaokul mezunu | 2 (%7,1) |
| Lise mezunu | 14 (%50) |
| Üniversite mezunu | 3 (%10,7) |
| Çocuğa bakım veren | |
| Anne | 28 (%96,6) |
| Baba | 0 (%0) |
| Bakıcı | 1 (%3,4) |
| Aile büyükleri | 0 (%0) |

| | |
|---|---|
| Ebeveynlerle geçirilen zaman (günde) Anne Baba | ortalama 8,03 (\pm 4,36), ortanca 8 saat ortalama 2,58 (\pm 1,8), ortanca 2 saat |
| Çocuğun örgün eğitime devam ediyor mu? Evet Hayır | 19 (%65,5) 10 (%34,5) |
| Çocuğun özel eğitim desteği alıyor mu? Evet Hayır | 14 (%48,3) 12 (%51,7) |
| Ailenin gelir düzeyi <5000 TL >5000 TL | 14 (%48,3) 15 (%51,7) |
| Annede/ Babada kronik hastalık Anne Baba | 3 (%10,3) 8 (%27,6) |

Hastaların %96,6'sının (n=28) bakımı anne tarafından sağlanıyordu. Çocuğun bakımı için anneler ortalama 8 (\pm 4,36), ortanca 8 saat; babalar ortalama 2,58 (\pm 1,8), ortanca 2 saat harcıyordu. Annelerin %10,3'ü (n=3) hala çalışıyor, babaların %82,1'i (n=23) hala çalışıyordu.

Hastaların %65,5'i (n=19) örgün eğitime devam ediyordu, %48,3'ü (n=14) özel eğitim desteği almaktaydı. Gelir düzeyi aylık 5000 TL altında olanlar örneklemin %48,3'ü (n=14), 5000 TL üzeri olanlar %51,7'si (n=15) idi.

Ailelerde kronik hastalık incelendiğinde, 3 hastanın annesinde (%10,3), 8 hastanın (%27,6) da babasında kronik hastalık olduğu görüldü (Tablo 2).

4.2 Klinik Özellikler ve Nörolojik Bulgular

Toplam ölçek uygulanan 29 hastanın 11'i MMA, 9'u PA, 9'u İVA tanılarıyla izlenmekteydi. Yüz yüze görüşülen 22 hastanın 8'i MMA, 8'i PA ve 6'sı İVA tanılarıyla izlenmekteydi.

Hastaların bulgularının başlangıç yaşı ortalama 127 gün (± 222), ortanca 8,5 gün; tanı alma yaşı ortalama 242 gün (± 439), ortanca yaş 27 gün olarak bulundu. (Tablo 3). Bir hasta 27 günlükken bulgusu olmadan, Türkiye Ulusal Yenidoğan Tarama Programında sonuçlarının şüpheli aralıklarda olması nedeni ile araştırılırken tanı almıştı.

Tablo 3. Bulguların Başlangıç Yaşı ve Tanı Alma Yaşı

| | Ortalama | Standart Deviasyon | Minimum | Maksimum | Ortanca | Shapiro-Wilk Normallik testi* |
|-------------------------------|----------|--------------------|---------|----------|------------|-------------------------------|
| Bulguların başlama yaşı (gün) | 127 | 222 | 1 | 720 | 8,5 | 0,000 |
| Tanı alma yaşı (gün) | 242 | 439 | 1 | 1800 | 27 | 0,000 |

*Sayısal değişkenlere ilişkin Shapiro-Wilk normallik testi sonuçları da verilmiştir. Buna göre $p > 0.05$ olan değişkenlerin dağılıma normal dağılıma uygundur ve yorum yapılırken ortalama kullanılabilir. $p < 0.05$ olan değişkenlerin dağılıma normal dağılım göstermemektedir, bu nedenle yorum yapılırken ortalama yerine ortanca tercih edilebilir.

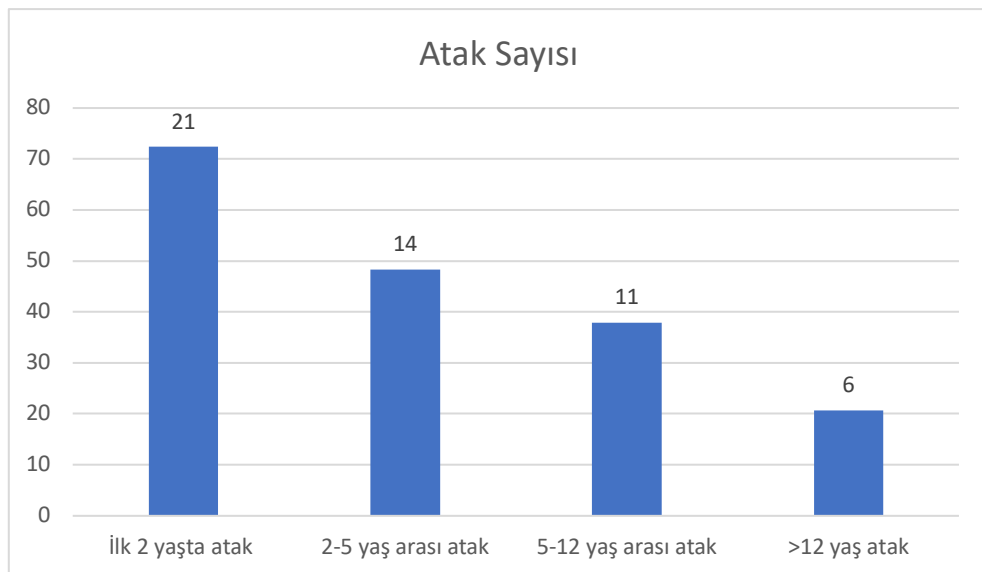
Tanı alma yaşı 28 gün ve altı olan hastalar erken tanı alan, 28 günün üzerinde olan hastalar geç tanı alan hastalar olarak sınıflandırıldı. Buna göre hastaların %51,7'sinin (n=15) erken tanı, %48,3' ünün geç tanı (n=14) aldığı görüldü. Başlangıç bulguları arasında sırayla en sık kusma %55,2 (n=16), beslenememe %41,4 (n=12), uykuya meyil %27,6 (n=8), solunum sıkıntısı %20,7 (n=6), halsizlik %13,8 (n=4), nöbet %10,3 (n=3), huzursuzluk %6,9 (n=2) ve idrarda koku %3,4 (n=1) bulundu (Tablo 4). Hastaların 17'sinde birden fazla başlangıç bulgusu birlikteydi. Beş hastada kusma ve beslenememe , üç hastada kusma ve uykuya meyil, iki hastada kusma ve solunum sıkıntısı, iki hastada da solunum sıkıntısı ve nöbet birlikte vardı. Başlangıç bulguları arasında huzursuzluk bulunan iki hastaya kusma , beslenememe ve halsizlik bulguları da eşlik etmekteydi. İdrarda koku bulgusu olan bir hastanın eşlik eden kusması da vardı. Nöbet geçiren hastaların eşlik eden solunum sıkıntısı, uykuya meyil , beslenememe ve kusma bulguları da vardı.

Tablo 4. Bulgular ve sıklıkları

| Bulgular | Sıklık (%) |
|-------------------|------------|
| Kusma | 16 (%55,2) |
| Beslenememe | 12 (%41,4) |
| Uykuya meyil | 8 (%27,6) |
| Solunum sıkıntısı | 6 (%20,7) |
| Halsizlik | 4 (%13,8) |
| Nöbet | 3 (%10,3) |
| Huzursuzluk | 2 (%6,9) |
| İdrarda koku | 1 (%3,4) |

Bulguların başlangıcı ile tanı alma yaşı arasında geçen süre hesaplandığında ortalama değer 118,5 gün (± 317), medyan gün 5 olarak izlendi.

Atak sayısına göre değerlendirildiğinde, hastaların %44,8'inin (n=13) 10 defadan fazla, %27,6'sının (n=8) 1-10 arası atak geçirdiği ve %27,6'sının (n= 8) atak geçirmediği görüldü. Ayrıca 21 hastanın (%72,4) ilk iki yaşta metabolik atak geçirdiği, 14 hastanın (%48,3) iki-beş yaş arası atak geçirdiği, 11 hastanın (%37,9) beş-on iki yaş arası atak geçirdiği, 6 hastanın (%20,7) on iki yaştan sonra atak geçirdiği belirlendi. (Tablo 5).

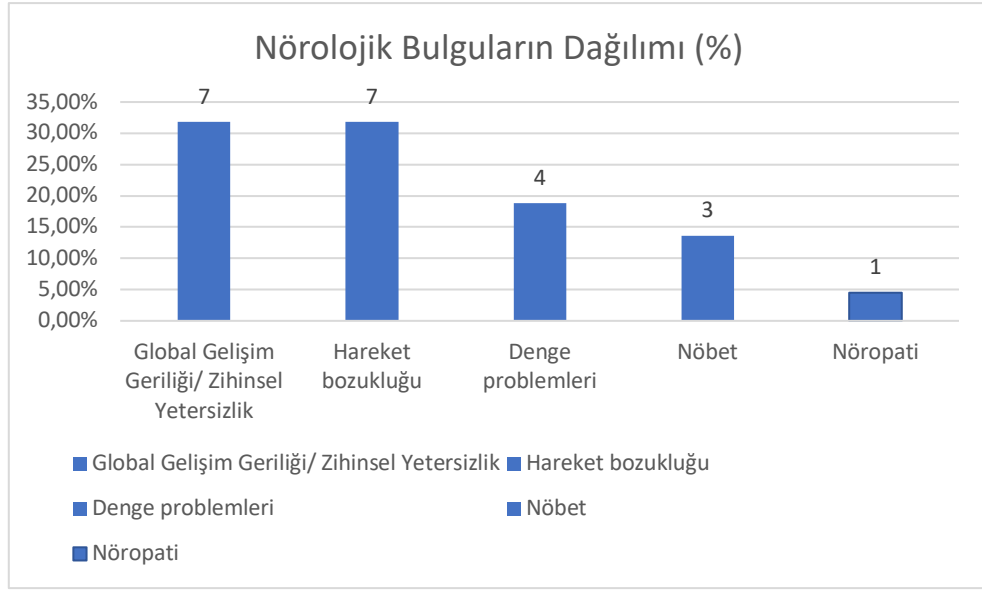
Tablo 5. Atakların Yaşlara Göre Dağılımı

Değerlendirmelerin yüz yüze yapılabildiği 22 hastanın 14'ünde (%63,6) nörolojik muayene bulgusu saptandı. Hastaların 7'sinde (%31,81) global gelişim geriliği/zihinsel yetersizlik, 7'sinde (%31,81) hareket bozukluğu, 4'ünde (%18,18) denge problemleri, 3'ünde (%13,63) nöbet, birinde (%4,5) polinöropati olduğu belirlendi. Hastaların 3'ünde global gelişim geriliği/zihinsel yetersizlik ve denge problemleri, iki hastada global gelişim geriliği/zihinsel yetersizlik ve hareket bozukluğu, iki hastada global gelişim geriliği/zihinsel yetersizlik ve nöbet birlikte izlendi. Bir hastada denge sorunlarına eşlik eden hareket bozukluğu vardı. Nörolojik bulgular ve sıklıkları Tablo 6 ve Tablo 7'de sunulmuştur. Hastalara ait bilgiler Tablo 8'de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 10'unda (%34,5') herhangi bir dönemde eşlik eden nöbet varlığı olduğu görüldü. On bir hastanın ise farklı zaman dilimleri ve yaş gruplarında yapılan elektrofizyolojik incelemeleri mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 6. Nörolojik bulgular ve sıklıkları-1

| Nörolojik bulgular | Sayı (%) |
|---|-----------------|
| Global gelişim geriliği/ Zihinsel yetersizlik | 7 (%31,81) |
| Hareket bozukluğu | 7 (%31,81) |
| Denge problemleri | 4 (%18,81) |
| Nöbet | 3 (%13,63) |
| Polinöropati | 1 (%4,5) |

Tablo 7. Nörolojik Bulgular ve Sıklıkları-2

Metabolik inme 29 hastanın üçünde (%10,3) saptandı. Hastaların 10'unda nörogörüntüleme incelemesi mevcuttu (Tablo 8). Metabolik inme ile uyumlu görüntülemesi olan hastalar 8, 15 ve 18 numaralı hastalar olup, 8 numaralı hasta PA, 15 ve 18 numaralı hastalar MMA tanısı ile izlenmekte idi. Bazal ganglionda lezyon saptanan üç hastanın ikisinde hareket bozukluğu mevcuttu. Yirmi üç numaralı hasta eşlik eden optik nöropati ile izlenmekte idi.

Komorbid durumların eşlik ettiği 16 hasta vardı. Hastaların üçü (%10,3) Qtc uzaması nedeni ile izlenmekteydi, bir hastada (%3,4) sol ventrikül hipertrofisi vardı. Çalışmamızda kardiyak bulguların hepsi PA ile takip edilen hastalarda saptandı. Hastaların 6'sında (%20,6) kreatinin yüksekliği, KBH veya nefrokalsinozis gibi çeşitli nefrolojik sorunlar vardı. Nefrolojik morbiditesi olan hastaların hepsi MMA tanısı ile izlenmekteydi. Bir hasta (%3,4) optik diskte solukluk nedeni ile, bir hasta da (%3,4) optik nöropati nedeni ile izlenmekte idi. Üç hastanın (%10,3) eşlik eden epilepsisi vardı. Hastalar içerisinde 4 hastanın (%13,7) gastrostomisi vardı, 1 hastanın (%3,4) ise gastrostomisi kapatılmıştı.

Tablo 8. Hastaların Özellikleri

| Hasta | Doğum tarihi ve Değerlendirme yaşı | Yaşadığı yer | Cinsiyet | Tam | Tanı alma yaşı | Başlangıç bulguları | Metabolik Atak Sayısı | Akrabalık | Aile Öyküsü | Eflık eden sistemik bulgular | Eflık eden nörolojik bulgular | Pskiyatrik bulgular | Elektrofizyolojik bulguları | Radyolojik görüntüleme |
|-------------|------------------------------------|--------------|----------|----------|----------------|---|-----------------------|-----------|-------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|--|
| E.L. (1) | 10.03.08 13 yıl 3 ay | Ankara | K | MMA-Mut0 | 25 gün | Kusma | >10 | Var | - | Kıvrımın yüksekliği | Hareket bozukluğu | | | |
| E.E.B. (2) | 26.04.04 17 yıl | Ankara | K | PA | 3 gün | Solumun sıkıntısı, nebet | >10 | Var | - | - | Global gelişim geriliği/ZY | ZY | EEG: Normal | |
| E.U. (3) | 11.12.11 9 yıl 3 ay | Ankara | K | PA | 3 gün | Solumun sıkıntısı | >10 | Var | Var | - | Denge sorunu, hareket bozukluğu | DEHB, Depresyon/anksiyete bozukluğu | EEG: Normal, EMG: Normal | |
| S.A.A. (4) | 07.07.07 13 yıl 7 ay | Ankara | E | PA | 4 ay | Huzursuzluk, beslenememe, halsizlik | >10 | Var | - | - | Global gelişim geriliği/ZY, denge sorunu ve epilepsi | Tık bozukluğu, ZY | EEG: Epileptik deşarjlar ERG: Solda uzamış yamtlar BAER: Latanslar elde edilemedi VEP: Solda uzamış yamtlar | Beyin MRG: Stabli pontin hipoplazi, difüz minimal serebral hacim kaybı |
| S.K. (5) | 02.06.05 16 yıl 4 ay | Sakarya | K | IVA | 2 yaş | Kusma, uykuya meyil, solumun sıkıntısı, nebet | Yok | Var | - | - | - | Depresyon/anksiyete bozukluğu | | |
| H.A. (6) | 05.06.04 17 yıl 5 ay | Ankara | K | MMA-Mut0 | 4,5 ay | Kusma | >10 | Var | Var | - | Polinöropati | | EMG: Alt ekstremitelerde hakim kronik motor aksomal polinöropati veya ön boyun motor nöron tutulumu EEG: Yaş ve dizensiz zemin aktivitesi, difüz delta bursileri, hafif ensefalopati | Beyin MRG: Serebral ve serebellar hacim kaybı Servikal, torakal, lomber MRG: Normal |
| M.F.Y. (7) | 15.06.05 16 yıl 2 ay | Gaziantep | E | MMA-Mut0 | 4,5 ay | Huzursuzluk, kusma | Yok | Var | - | - | Hareket bozukluğu | Depresyon/anksiyete bozukluğu | EEG: Normal | Beyin MRG: Her iki frontal ve temporalde falks anterior kesiminde sulkuslarda ve ekstrakraniyel mesafede genişleme. Korpus kallozum gövde ve genuumda hafif hipoplazik görünüm Beyin MRG: Bilateral bazı gangliyalarda özellikle her iki putamen düzeyinde difüz simetrik hacim kaybı |
| Y.C.B. (8) | 02.02.07 14 yıl 9 ay | Mersin | E | PA | 7 gün | Kusma, uykuya meyil | 1-10 | Var | - | Uzun Qtc, Sol ventrikül hipertrofisi | Hareket bozukluğu ve Global gelişim geriliği/ZY | DEHB, ZY | | |
| E.B. (9) | 19.12.12 9 yıl | Zonguldak | K | IVA | 7 gün | Uykuya meyil | Yok | Var | Var | - | - | DEHB | | |
| I.A. (10) | 20.07.07 14 yıl 5 ay | Ankara | K | IVA | 5 yaş | Kusma, uykuya meyil | 1-10 | Var | Var | - | Hareket bozukluğu | DEHB, Depresyon/anksiyete bozukluğu | | |
| H.G. (11) | 21.09.13 8 yıl 4 ay | Uşak | K | PA | 7 gün | Solumun sıkıntısı | >10 | Var | - | Uzun Qtc | - | Depresyon/anksiyete bozukluğu | EEG: Normal | Beyin MRG: Normal bulgular |
| Z.E.T. (12) | 16.09.14 8 yıl | Ankara | K | MMA-Mut- | 9 ay | Uykuya meyil | >10 | Yok | - | Nefrokalisis, nozis | - | DEHB, Depresyon/anksiyete bozukluğu | | |
| M.C. (13) | 27.02.14 8 yıl 2 ay | Konya | E | PA | 3 ay | Kusma, beslenememe | >10 | Var | - | Uzun Qtc | Hareket bozukluğu | Depresyon/anksiyete bozukluğu, OSF | | |
| D.B. (14) | 07.06.07 14 yıl 11 ay | Afyon | E | MMA | 8 ay | Kusma | >10 | Var | - | KBH | - | Depresyon/anksiyete bozukluğu | | |
| E.Ü. (15) | 17.11.09 12 yıl 5 ay | Çorum | K | MMA-KobA | 2,5 yaş | Kusma, beslenememe | 1-10 | Var | - | - | Global gelişim geriliği/ZY, hareket bozukluğu | ZY | EEG: Hızlı aktivite ve hareket artefaktı, epileptik bulgu yok | Beyin MRG: Talamik ve kortikal alanlardan yapılan MRS'lerde nekroz belirteci laktat mevcut. Globus pallidus ve putamen medial kesimlerinde nekroza giden alanlarda tüm metabolitler azalmış |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------------|------------|---|--------------|---------|---|------|-----|-----|----------------------|--|--|---|---|
| F.G. (16) | 05.03.14 8 yıl 2 ay | Gaziantep | K | PA | 15 gün | Solumun sıkıntısı | 1-10 | Var | - | - | Global gelişim geriliği/ ZY ve denge sorunu | DHBB, ZY | EEG: Sağ hemisferde zemin aktivitesinde yavaşlama | Beyni MRG: Normal |
| A.Y.G. (17) | 24.11.08 13 yıl 6 ay | Ankara | E | IVA | 10 gün | Beslenme, uyku meyl | 1-10 | Var | Var | - | - | - | - | - |
| N.K. (18) | 29.03.14 8 yıl | Ankara | K | MMA- Mut0 | 4 gün | Kusma, besleneme | 1-10 | Var | Var | Kıvraklık yüksekliği | Global gelişim geriliği/ ZY | DHBB, ZY | EEG: Seyrek uyku aktivitesi, zemin ritmi yavaş | Beyni MRG: Kompense tetraventriküler hidrocefali,Blake poşu kisti, bilateral serbeçler şekel parankimal lezyonlar, beyni saptı displazi, pons hipoplazi, difüz ince korpus kalozum, sol putamende kronik tutulumu temsil eden siliik T2 hiperintens sınıval değişikliği |
| M.M.Ş. (19) | 08.10.08 13 yıl 8 ay | Van | E | MMA | 2 yaş | Kusma, halsizlik | 1-10 | Var | Var | Kıvraklık yüksekliği | - | DHBB ve Depresyon/ anksiyete bozukluğu | - | - |
| D.D. (20) | 05.02.09 13 yıl 5 ay | Diyanbakır | K | IVA | 45 gün | Beslenme, solumun sıkıntısı | >10 | Var | - | - | Epilepsi | Depresyon/ anksiyete bozukluğu | EEG: Fokal ve fokal bakıyıp jeneralizasyon gösteren epileptik aktivite, video EEG: 3-4 Hz jeneralize diken daga aktivitesi | Beyni MRG: Normal |
| E.M.S. (21) | 07.10.14 8 yıl | Konya | E | PA | 14 gün | Beslenme | >10 | Var | - | - | Global gelişim geriliği/ ZY, denge sorunu, optik diskte solukluk, epilepsi | DHBB, ZY, OSB | EEG: Normal | - |
| B.K. (22) | 11.07.02 18 yıl | Konya | K | IVA | 7 gün | Kusma, idarda toku | 1-10 | Var | - | - | - | - | - | - |
| N.K.* (23) | 18.09.02 18 yıl | Ankara | K | MMA- Mut0 | 1 gün | Beslenme | Yok | Var | Var | Kıvraklık yüksekliği | Optik çöküğü | - | Beyni MRG: Hafif serbral hacim kaybı, sol sınıgulat gınusta subkortikal yerleşimli non-spesifik mlümetrik T2 hiperintens lezyon | - |
| E.Y.* (24) | 09.07.10 12 yıl | Zonguldak | E | IVA | 14 gün | Beslenme, halsizlik, uykuya meyl, nöbet | Yok | Var | - | - | - | - | - | - |
| Ö.S.* (25) | 22.10.06 15 yıl 9 ay | Antalya | K | MMA- Mut0 | 2 ay | Kusma, besleneme | >10 | Var | Var | - | - | - | - | - |
| M.A.A.* (26) | 24.07.12 10 yıl | Mamisa | E | IVA | 20 gün | Kusma, uykuya meyl | Yok | Var | Var | - | - | - | - | - |
| A.S.D.* (27) | 24.07.10 12 yıl | Ankara | K | PA | 9 ay | Kusma, solumun sıkıntısı | >10 | Var | - | - | - | - | - | - |
| A.T.* (28) | 30.11.12 9 yıl 8 ay | Konya | E | MMA | 27 gün | - | Yok | Var | - | - | - | - | - | - |
| Y.E.* (29) | 06.05.05 17 yıl 3 ay | Sinop | E | IVA | 3,5 yaş | Kusma, beslenme, halsizlik | Yok | Var | - | - | - | - | - | - |

*Telefon ile görüştülen hastalar

ZY: Zihinsel yetersizlik, DHBB: Dikkat eksikliği; ~~hiperaktivite~~; bozukluğu, OSB: Otizm spektrum bozukluğu
EEG: elektroensefalografi; EMG: elektromiyografi; VEP: vizuel uyarlama potansiyelleri; BAER: beyni saptı uyarlama potansiyelleri
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; MRS: manyetik rezonans spektroskopisi

4.3. Psikiyatrik Özellikler

Yüz yüze görüşülen 22 hastanın 20'sine psikiyatrik değerlendirme yapılabildi. Yirmi hastanın 17'sinin (%85) psikiyatrik bozukluğu olduğu saptandı. Bu 17 hasta sınıflandırıldığında %64,7'sinde (n= 11) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri, %58,82'sinde (n= 10) depresyon/anksiyete bozukluğu, %31,8'inde (n= 7) zihinsel yetersizlik, %11,7'sinde (n=2) otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı ve %5,88'inde (n=1) tik bozukluğu olduğu görüldü. Çalışmamızda depresyon, anksiyete bozukluğu, özgül fobi, performans kaygısı tanıları 'depresyon/anksiyete bozukluğu' başlığı altında sınıflandırılmıştır. Değerlendirilen dört hastada DEHB belirtileri ve depresyon/anksiyete bozukluğu , iki hastada zihinsel yetersizlik ve DEHB belirtileri, bir hastada zihinsel yetersizlik ve tik bozukluğu , bir hastada OSB, DEHB belirtileri ve depresyon/anksiyete bozukluğu, bir hastada ise OSB, DEHB belirtileri ve zihinsel yetersizlik bir arada bulunmaktır. Psikiyatrik bulguların dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Psikiyatrik Özellikler



4.4. Ölçeklerin Değerlendirilmesi

Toplam 29 hasta ve ebeveynine uygulanan ölçekler arasında MetabQoL 1.0 Anketi, beş seçenekli Likert tipi ölçekler kullanılarak yanıtlandı. Seçenekler: hiçbir

zaman, nadiren, bazen, sıklıkla, her zaman olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar için geçerli olmayan sorular için (örn. tüple beslenme) ek bir yanıt seçeneğiyle (örn. bu konuda sorun yok) cevaplandı. Ankette son 12 ay içinde hastalık şiddetini değerlendiren iki soru: (1) hastalık şiddeti "çok az", "az", "orta derecede", "şiddetli" veya "çok şiddetli" ve (2) hastaneye yatışları "hiç", "bir kez", "iki kez", "üç ila beş kez" veya "altı veya daha fazla" olacak şekilde cevaplandı. Madde puanları, fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi temel boyutlarını ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi toplam puanını temsil eden ölçek puanları için toplandı [7].

MetabQoL 1.0 anketinin orijinal puanları (hiçbir zaman/uygulanamaz = 0, nadiren =1, bazen =2, sıklıkla =3, her zaman =4) 0 ile 100 (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0) şeklindedir. Olumlu formüle edilmiş maddelerin değerleri, ÇİYKÖ ile karşılaştırılabilirliği sağlamak için tersine çevrildi. Buna göre, en iyi SİYK 100, en kötü 0 ile gösterildi. Fiziksel, bilişsel ve sosyal SİYK ölçekleri, karşılık gelen madde değerlerinin ortalaması ile hesaplandı. Fiziksel, zihinsel ve sosyal ölçeklerin tüm madde değerlerinin ortalaması alınarak toplam puan hesaplandı. Hastalık ciddiyeti puanı, ciddiyet ölçeklerinin ortalaması alınarak hesaplandı.

ÇİYKÖ, yirmi üç madde beşli Likert tipi ölçek olarak yanıtlanmaktadır. Fiziksel, sosyal, duygusal ve okulla ilgili sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için ölçek puanlarına sahiptir. Fiziksel puan ortalamaları fiziksel fonksiyon puanını; sosyal, duygusal ve okulla ilgili ölçek ortalamaları psikososyal puanı temsil eder. Tüm ölçeklerin toplam puanları, SİYK toplam puanını temsil etmektedir [61].

Çalışmamızda hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, jenerik ölçek olan ÇİYKÖ'nün çocuk ve ebeveyn değerlendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar MetabQoL 1.0 ile karşılaştırıldı.

4.4.1 Güvenilirlik

Test güvenilirliğinin temel tanımı, bir ölçeğin rastgele hatalardan arınmış olma derecesidir [75]. Test güvenilirliğini incelemeye yönelik klasik yaklaşımlar iç tutarlılık güvenilirliği ve tekrarlanabilirliktir. İç tutarlılık güvenilirliği tipik olarak Cronbach alfa katsayısı ile belirlenir. İç tutarlılık güvenilirlik katsayıları için genel olarak kabul edilen minimum standartlar, grup karşılaştırmaları için 0,70 ve bireysel

karşılaştırmalar için 0,90-0,95'tir. Çalışmamızda, iç tutarlılık açısından güvenilirlik, tüm ölçeklerde ve toplam puanlar genelinde 0,64-0,9 aralığındaydı; bu, genel olarak ebeveyn ölçeklerinde öz bildirimlerden daha yüksekti. Değerler Tablo 10 ve Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 10. MetabQoL 1.0 Anketinin Ebeveyn Ölçekleri İç Tutarlılık Katsayıları

| MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn ölçekleri | Cronbach Alfa |
|---------------------------------------|---------------|
| Fiziksel | 0,77 |
| Bilişsel | 0,86 |
| Sosyal | 0,89 |
| Toplam puan | 0,90 |
| Hastalık Ciddiyeti | 0,87 |

Tablo 11. MetabQoL 1.0 Anketinin Çocuk Ölçekleri İç Tutarlılık Katsayıları

| MetabQoL 1.0 Anketi Çocuk ölçekleri | Cronbach Alfa |
|-------------------------------------|---------------|
| Fiziksel | 0,64 |
| Bilişsel | 0,85 |
| Sosyal | 0,87 |
| Toplam puan | 0,88 |
| Hastalık ciddiyeti | 0,87 |

4.4.2. Geçerlilik

Bir ölçeğin geçerliliği, ölçmeyi amaçladığı maddeleri ölçme derecesi olarak tanımlanır [75]. MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn fiziksel puanı ile ÇİYKÖ ebeveyn fiziksel puanı arasındaki ilişki ($p=0,001$), MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn bilişsel puanı ile ÇİYKÖ ebeveyn psikososyal puanı arasındaki ilişki ($p=0,043$), MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn sosyal puanı ile ÇİYKÖ ebeveyn psikososyal puanı arasındaki ilişki ($p=0,013$) ve MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn toplam puanı ile ÇİYKÖ ebeveyn toplam puanı arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,000$). Aynı zamanda MetabQoL 1.0 Anketi ebeveyn fiziksel, bilişsel, sosyal ve genel toplam puanları ile ÇİYKÖ ebeveyn ölçeğinin fiziksel, psikososyal ve genel toplamaları arasındaki ilişkiler de anlamlı

olarak sonuçlanmıştır. MetabQoL 1.0 Anketinin geçerliliği gösterilmiştir. MetabQoL 1.0 Anketi ve ÇİYKÖ ölçekleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 12, 13 ve 14'te sunulmuştur.

Tablo 12. MetabQoL 1.0 Anketi ve ÇİYKÖ ebeveyn ölçekleri korelasyonları

| | | | ÇİYKÖ Ebeveyn | | |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------|-------------|--------------|
| | | | Fiziksel | Psikososyal | Genel toplam |
| MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn | Fiziksel | Korelasyon katsayısı | .573 | .605 | .666 |
| | | p | 0,001 | 0,001 | 0,000 |
| | | n | 29 | 29 | 29 |
| | Bilişsel | Korelasyon katsayısı | .468 | .379 | .452 |
| | | p | 0,010 | 0,043 | 0,014 |
| | | n | 29 | 29 | 29 |
| | Sosyal | Korelasyon katsayısı | .459 | .455 | .495 |
| | | p | 0,012 | 0,013 | 0,006 |
| | | n | 29 | 29 | 29 |
| | Genel Toplam | Korelasyon katsayısı | .595 | .570 | .654 |
| | | p | 0,001 | 0,001 | 0,000 |
| | | n | 29 | 29 | 29 |
| | Ciddiyet | Korelasyon katsayısı | .041 | .306 | .189 |
| | | p | 0,835 | 0,107 | 0,327 |
| | | n | 29 | 29 | 29 |

Tablo 13. MetabQoL 1.0 Anketi ve ÇİYKÖ çocuk ölçekleri korelasyonları

| | | | ÇİYKÖ Çocuk | | |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------|--------------|
| | | | Fiziksel | Psikososyal | Genel toplam |
| MetabQoL 1.0 Anketi Çocuk | Fiziksel | Korelasyon katsayısı | .465 | .364 | .438 |
| | | p | 0,039 | 0,114 | 0,050 |
| | | n | 20 | 20 | 20 |
| | Bilişsel | Korelasyon katsayısı | .722 | .236 | .331 |
| | | p | 0,000 | 0,317 | 0,154 |
| | | n | 20 | 20 | 20 |
| | Sosyal | Korelasyon katsayısı | .417 | .180 | .166 |
| | | p | 0,067 | 0,447 | 0,485 |
| | | n | 20 | 20 | 20 |
| | Genel Toplam | Korelasyon katsayısı | .552 | .256 | .296 |
| | | p | 0,012 | 0,227 | 0,204 |
| | | n | 20 | 20 | 20 |
| | Ciddiyet | Korelasyon katsayısı | .194 | .241 | .284 |
| | | p | 0,412 | 0,306 | 0,226 |
| | | n | 20 | 20 | 20 |

Tablo 14. MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn ve Çocuk Ölçekleri Arasındaki Korelasyonlar

| | | | MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn | | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------|--|-----------------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Fiziksel | Bilişsel | Sosyal | Genel Toplam | Ciddiyet |
| MetabQoL 1.0 Anketi Çocuk | Fiziksel | Korelasyon katsayısı | 0.520 | 0.515 | 0.665 | 0.677 | 0.511 |
| | | p | 0,019 | 0,020 | 0,001 | 0,001 | 0,021 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Bilişsel | Korelasyon katsayısı | 0.495 | 0.343 | 0.365 | 0.505 | 0.248 |
| | | p | 0,026 | 0,138 | 0,114 | 0,023 | 0,292 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Sosyal | Korelasyon katsayısı | 0.459 | 0.305 | 0.233 | 0.413 | 0.224 |
| | | p | 0,042 | 0,190 | 0,324 | 0,070 | 0,342 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Genel Toplam | Korelasyon katsayısı | 0.562 | 0.419 | 0.490 | 0.603 | 0.388 |
| | | p | 0,010 | 0,066 | 0,028 | 0,005 | 0,091 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Ciddiyet | Korelasyon katsayısı | 0.030 | 0.042 | 0.284 | 0.124 | 0.102 |
| | | p | 0,899 | 0,861 | 0,225 | 0,603 | 0,699 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |

4.4.3. Hastaların ve Ebeveynlerin Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri

MetabQoL 1.0 Anketi alt başlıkları arasındaki ilişkiler ebeveyn ölçekleri için Tablo 15’te, çocuk ölçekleri için Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 15. MetabQoL 1.0 Anketi Ebeveyn ölçekleri için alt başlıkları arasındaki ilişkiler

| | | MetabQoL 1.0Anketi Ebeveyn | Fiziksel | Bilişsel | Sosyal | Toplam Puan | Ciddiyet |
|---------------|------------------------|----------------------------------|----------|----------|----------|----------------|----------|
| Spear- man | Fiziksel | Korelasyon katsayısı | 1,000 | 0.662** | 0.435* | 0.867** | 0.447* |
| | | P | | 0,000*** | 0,018*** | 0,000*** | 0,015*** |
| | | N | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |
| | Bilişsel | Korelasyon katsayısı | 0.662** | 1,000 | 0.433** | 0.773** | 0.444* |
| | | P | 0,000*** | | 0,019*** | 0,000*** | 0,016*** |
| | | N | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |
| | Sosyal | Korelasyon katsayısı | 0.435* | 0.433* | 1,000 | 0.761** | 0.537** |
| | | P | 0,018*** | 0,019*** | | 0,000*** | 0,003*** |
| | | N | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |
| | Toplam Puan | Korelasyon katsayısı | 0.867** | 0.773** | 0.761** | 1,000 | 0.579** |
| | | P | 0,000*** | 0,000*** | 0,000*** | | 0,001*** |
| | | N | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |
| | Ciddiyet | Korelasyon katsayısı | 0.447* | 0.444* | 0.537* | 0.579** | 1,000 |
| | | P | 0,015*** | 0,016*** | 0,003*** | 0,001*** | |
| | | n | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

***p<0.05

Tablo 16. MetabQoL 1.0 Anketi çocuk ölçekleri için alt başlıkları arasındaki ilişkiler

| | | MetabQoL 1.0 Anketi çocuk | Fiziksel | Bilişsel | Sosyal | Toplam Puan | Ciddiyet |
|--|--|---------------------------------|----------|----------|--------|----------------|----------|
|--|--|---------------------------------|----------|----------|--------|----------------|----------|

| | | | | | | | |
|---------------|--------------------|----------------------|----------|----------|----------|----------|-------|
| Spear- man | Fiziksel | Korelasyon katsayısı | 1,000 | 0.493* | 0.617** | 0.918** | 0.436 |
| | | p | | 0,027*** | 0,004*** | 0,000*** | 0,055 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Bilişsel | Korelasyon katsayısı | 0.493* | 1,000 | 0.626** | 0.707** | 0.235 |
| | | p | 0,027*** | | 0,003*** | 0,000*** | 0,319 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Sosyal | Korelasyon katsayısı | .617** | 0.626** | 1,000 | 0.834** | 0.300 |
| | | p | 0,004*** | 0,003*** | | 0,000*** | 0,199 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Toplam Puan | Korelasyon katsayısı | 0.918** | 0.707** | 0.834** | 1,000 | 0.402 |
| | | p | 0,000*** | 0,000*** | 0,000*** | | 0,079 |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Ciddiyet | Korelasyon katsayısı | 0.463 | 0.235 | 0.300 | 0.402 | 1,000 |
| | | p | 0,055 | 0,319 | 0,199 | 0,079 | |
| | | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*** $P < 0.05$

MetabQoL 1.0 ölçeklerinin fiziksel, bilişsel ve toplam puan ortancaları çocuk ölçeklerinde ebeveyn tarafından bildirilen puanlardan daha düşüktü. Ebeveynlerin MetabQoL 1.0 ölçeklerinin bilişsel ($p=0,023$) ortancaları çocukların puanlarına göre anlamlı derecede daha yüksekti. Çocukların MetabQoL 1.0 ölçeği ciddiye puanı ($p=0,011$) ortancaları ebeveynlerin değerlendirme puanına göre daha yüksekti.

Annenin çocuğun bakımı için ayırdığı zaman ile MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği bilişsel puanı ($p=0,01$) arasındaki ilişki anlamlı idi. Bu değişkenler arasında orta düzeyde negatif yönlü bir ilişki bulundu. Annenin çocuğun bakımı için ayırdığı zaman arttıkça ölçek puanları azalmakta idi.

Çocuğun yaşı ile MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği ciddiye puanı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,032$). Bu değişkenler arasında orta düzeyde pozitif yönlü ilişki olduğu belirlendi. Çocuğun yaşı arttıkça ölçek puanları artmakta idi.

Tanı alma yaşı ile MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği sosyal puanı arasındaki ilişki anlamlı idi ($p=0,027$). Bu değişkenler arasında orta düzeyde negatif yönlü ilişki bulunmakta, tanı alma yaşı artıkça ölçek puanları azalmakta idi.

4.4.4. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Tanı grupları arasında MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puanı bakımından anlamlı fark vardı ($p=0,017$). Buna göre İVA tanısı ile izlenen 9 hastanın MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puan ortancası anlamlı olarak diğer iki tanı grubundan daha yüksek idi.

Örgün eğitime devam eden hastalar ile örgün eğitime devam etmeyen hastalar arasında MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ($p=0,027$) ve ebeveyn ölçeği toplam puanı bakımından anlamlı fark vardı ($p=0,024$). Buna göre örgün eğitime devam edenlerin MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puan ortancası (80,7), devam etmeyenlerin ortancasına göre (66,3) ve örgün eğitime devam edenlerin ebeveyn ölçeği toplam puan ortancası (80,7) devam etmeyenlerin ortancasına göre (65,3) anlamlı derecede daha yüksek idi. Bu durumda örgün eğitime devam eden hastaların fiziksel alanda ve toplamda SİYK ortanca puanlarının daha fazla olduğu söylenebilir.

Özel eğitim alan hastalar arasında MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği bilişsel puanı ($p=0,007$) ve sosyal puanı ($p=0,038$) bakımından anlamlı fark vardı. Buna göre özel eğitim alan hastaların MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği bilişsel puanı ortancası (91,6) ve sosyal puan ortancası (94,6) özel eğitim almayan hastaların ortancalarına göre (75 ve 82,1) anlamlı derecede daha yüksek idi.

Kardeş ölüm öyküsü olan hastalar arasında MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ($p=0,004$) ve toplam puanı ($p=0,017$) bakımından anlamlı fark vardı. Buna göre kardeş ölüm öyküsü olan hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ortancası (69,2) ve toplam puan ortancası (70,1), olmayanların ortanca değerlerine göre (sırayla 86,5 ve 83,1) anlamlı derecede daha düşüktü. Bu durum, kardeş ölüm öyküsü olan hastaların daha düşük bir SİYK ifade ettiğini göstermektedir.

Gelir düzeyi aylık 5000 TL'nin üzerinde olanlar, 5000 TL'nin altında olanlar ile karşılaştırıldığında; MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ($p=0,025$), bilişsel puan ($p=0,027$), toplam puan ($p=0,032$) ve ciddiyet puanı ($p=0,014$) açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Buna göre gelir düzeyi 5000 TL'nin üzerinde olanların

ortanca puanları (sırayla 82,6/93,7/85,5/93,7) 5000 TL'nin altında olanların ortanca puanına göre (sırayla 78,9/86,3/79,2/87,5) anlamlı derecede daha yüksekti.

Anne ve babası ayrı olanlar, ayrı olmayanlar ile karşılaştırıldığında; MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği fiziksel ($p=0,040$), sosyal ($p=0,038$) ve toplam puanları ($p=0,029$) bakımından anlamlı fark vardı. Buna göre, ebeveynleri ayrı olan hastaların ortanca puanları (sırayla 59,6/67,8/61,5) ayrı olmayan hastaların ortanca puanına göre daha düşüktü (sırayla 75/85,7/79,8).

Atak sayısı 10 ve üzerinde olan hastalar ile atak geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında; MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puanı ($p=0,003$) ve ebeveyn toplam puanı ($p=0,004$) açısından anlamlı fark bulundu. Buna göre 10 ve üzerinde metabolik atak geçiren hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puan ortancası (64,2) ve ebeveyn toplam puan ortancası (73,7), metabolik atak geçirmeyen hastaların ortancalarına göre daha düşüktü (sırayla 82,1/86).

İlk iki yaşta metabolik atak geçiren hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanları ($p=0,032$), bilişsel puanları ($p=0,24$), sosyal puanları ($p=0,010$) ve toplam puanları ($p=0,003$) ile geçirmeyen hastaların puanları arasında anlamlı fark bulundu. Buna göre, ilk iki yaşta metabolik atak geçiren hastalarının MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel, bilişsel, sosyal ve toplam puan ortancaları (sırayla 69,2/87,5/64,2/74,03), geçirmeyenlere göre (sırasıyla 88,4/97,9/82,14/86,05) anlamlı şekilde daha düşüktü. İki-beş yaş arasında metabolik atak geçiren hastalarla, 2-5 yaş arası atak geçirmeyen hastalar arasında MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puan ($p=0,033$), bilişsel puan ($p=0,042$), sosyal puan ($p=0,034$) ve toplam puanı ($p=0,013$) arasında anlamlı fark bulundu. İki-beş yaş arası metabolik atak geçiren hastaların MetabQoL 1.0 ölçeği fiziksel, bilişsel, sosyal ve toplam puan ortancaları (sırayla 67,3/87,5/66,06/67,3); 2-5 yaş arasında atak geçirmeyenlerin ortancalarına göre (sırayla 80,7/91,6/82,1/82,6) anlamlı derecede daha düşüktü. Beş-on iki yaş arası atak geçirenler ile geçirmeyenler karşılaştırıldığında; MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ($p=0,007$), bilişsel puan ($p=0,038$) ve toplam puan ($p=0,009$) açısından anlamlı fark bulundu. Buna göre 5-12 yaş arasında atak geçiren hastaların ortanca puanları (sırayla 65,3/87,5/66,3), 5-12 yaş arasında atak geçirmeyen hastaların ortanca puanlarına göre daha düşüktü (sırayla 80,7/91,6/82,2). On iki yaştan sonra metabolik atak geçiren hastalar, geçirmeyen hastalarla karşılaştırıldığında; MetabQoL 1.0

ebeveyn ölçeği fiziksel ($p=0,019$) ve toplam puanlar ($p=0,036$) arasında anlamlı fark bulundu. Bu sonuca göre 12 yaştan sonra atak geçiren hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel puan ortancası (58,6) ve toplam puan ortancası (67,3), 12 yaştan sonra atak geçirmeyenlere göre daha düşüktü (sırayla 80,7/80,7).

İlk 2 yaşta atak görülme ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,000$). Buna göre atak sayısı 10 ve üzerinde olanlarda, ilk iki yaşta atak görülenlerin oranı (%61,9) atağı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. İki-beş yaş atak görülme ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,000$). Buna göre atak sayısı 10 ve üzerinde olanlarda, 2-5 yaş arası atak görülenlerin oranı (%92,3) atağı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. 5-12 yaş arasında atak görülme ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,004$). Buna göre atak sayısı 10 ve üzerinde olanlarda 5-12 yaş arasında atak görülenlerin oranı (%69,2), atağı olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. 12 yaştan sonra atak görülme ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,086$). Eşlik eden nöbeti olan hastaların MetabQoL 1.0 ölçek puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Gelişim basamakları yaşına göre geri olan hastaların, gelişim basamakları yaşı ile uyumlu olan hastalarla karşılaştırıldığında MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puanı ($p=0,041$) ve toplam puanı ($p=0,025$) arasında anlamlı fark bulundu. Buna göre gelişim geriliği olan hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği sosyal puan ve toplam puan ortancası (sırayla 64,2/68,2), gelişim geriliği olmayan hastalara göre (sırayla 75/82,6) daha düşük bulundu.

Hareket bozukluğu olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında, SİYK açısından ölçekler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Psikiyatrik bozukluğu olan hastaların, psikiyatrik bozukluğu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında MetabQoL 1.0 ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Erken tanı alan hastalar ile geç tanı alan hastalar karşılaştırıldığında, MetabQoL ebeveyn ölçeği fiziksel puanı ($p=0,008$), bilişsel puan ($p=0,042$) ve toplam puan ($p=0,022$) arasında ve MetabQoL 1.0 çocuk ölçeği sosyal ve toplam puanları arasında anlamlı fark bulundu (sırayla $p=0,007$, $p=0,043$). Geç tanı alan hastaların MetabQoL 1.0 ebeveyn ölçeği fiziksel, bilişsel ve toplam puan ortancaları (sırayla 66,3/81,2/68,2) erken tanı alan hastaların ebeveyn ortancalarına göre daha düşük saptandı (sırayla 80,7/91,6/80,7). Geç tanı alan hastaların çocuk sosyal ve toplam puan ortancaları,

erken tanı alan hastalara göre daha düşük saptandı (sırayla 73,2/61,5 ve 92,8/78,8). Erken ve geç tanı almanın nörolojik bulgularla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Bulguların, başlangıç yaşı ve tanı alma arasında geçen süre ile hastaların nörolojik bulguları ve SİYK arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Atak sayısı ve nörolojik bulgu ilişkisi incelendiğinde metabolik atak geçirmeyen 2 hastanın nörolojik bulgusu olduğu görüldü. Ancak, atak sayısı ile nörolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda kronik hastalıklarda yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması son yıllarda giderek artan şekilde önem kazanmaktadır. Primer nörolojik hastalıklar ve/veya hastalığın uzun dönem izleminde nörolojik problemlerin kliniğe eşlik ettiği gruplarda komplikasyonların değerlendirilmesi, semptomatik tedavi ve rehabilitasyon hasta yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıkların tanı ve metabolik olarak yönetiminde ilerlemelere rağmen, bu grup hastalıklarda nörolojik morbidite ve/veya psikiyatrik problemler, doğal seyir çalışmaları ve uluslararası kayıt sistemleri ile gündemdedir. Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıkların doğası gereği sınıflamaların giderek daha karmaşık olması, her alt grubun kendi içerisinde yeniden değerlendirilmesini de gerektirmektedir. Nitekim, entoksikasyon tipi metabolik hastalıkların akut ve akut olmayan bulgular ile kendisini gösteren alt gruplarında bile izlem parametreleri ve yaşam kalitesi ölçeklerinde farklılıklar tanımlanmaktadır.

Çalışmamızda entoksikasyon tipinde metabolik hastalıklardan organik asidemi alt grubunda MMA, PA ve İVA hastaları ve ailelerinde MetabQoL 1.0 anketinin geçerlilik ve güvenilirliğini araştırmayı ve bu ölçeğin tanı alma yaşı, bulguların başlama yaşı ve tanı arasında geçen süre, metabolik atak sayısı, eşlik eden nörolojik ve psikiyatrik hastalık yükü ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Tartışmamıza önce ölçeklerin özellikleri ve geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmeleri ile başladıktan sonra, hasta grubumuzda sosyodemografik özellikler, başlangıç bulguları ve tanı alma yaşı, metabolik atak sıklığı, nörolojik bulgular ve psikiyatrik hastalık yükünün ölçekler üzerine etkisini ele almayı planladık.

5.1 Ölçeklerin değerlendirilmesi

Çalışmamızda, iç tutarlılık açısından güvenilirlik, tüm ölçeklerde ve toplam puanlar genelinde 0.64-0.9 aralığındaydı; bu, genel olarak ebeveyn ölçeklerinde öz bildirimlerden daha yüksekti. Özetle çalışmamızda iç tutarlılık açısından güvenilirlik, tüm ölçekler ve toplam puanlar için kabul edilebilir-yüksek tutarlılık arasındaydı. MetabQoL 1.0 ölçeğinin geliştirildiği orijinal çalışmada ise iç tutarlılık açısından

güvenilirlik, tüm ölçekler ve toplam puanlar genelinde 0.70–0.93 aralığında bulunmuştu [7].

Eş zamanlı geçerliliği incelemek için ÇİYKÖ ölçekleri ile korelasyon araştırıldı. MetabQoL 1.0 ebeveyn fiziksel, bilişsel, sosyal ve genel toplam puanları ile ÇİYKÖ ebeveyn ölçeğinin fiziksel, psikososyal ve genel toplamları arasındaki ilişkiler anlamlı olarak sonuçlandı. MetabQoL 1.0 ölçekleri ile ÇİYKÖ ölçekleri arasındaki korelasyonlar, iki aracın karşılık gelen ölçekleri arasındaki korelasyonların yanı sıra karşılık gelmeyen ölçekler arasındaki korelasyonları da gösterdi. En yüksek korelasyonlar Zeltner ve ark.'ın çalışması ile benzer şekilde MetabQoL 1.0 anketinin fiziksel SİYK ile ÇİYKÖ toplam puan arasında bulundu [7]. Genel olarak, bu bulgular MetabQoL 1.0'ın maddelerinin arkasında yalnızca tek bir boyutun olabileceği hipotezini de desteklemekteydi [7]. SİYK'nin klasik üç boyut kavramı tartışılmakta olan bir konudur. Solans ve ark. tek bir toplam SİYK puanının kullanımını önermiştir [76]. Özellikle ETMH'de hastalığın hastaların yaşamları üzerindeki etkisi birçok boyutu etkiler. Diyet gibi fiziksel yönler, sosyal ve zihinsel yönler üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Bilişsel fonksiyonlar da fiziksel boyutla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bilişsel ve duygusal işleyişin bağımsız bir zihinsel boyut oluşturması çocuklara yönelik SİYK anketlerinin çoğunda mevcut değildir [77].

Çalışmamızda, MetabQoL 1.0 ölçeklerinin fiziksel, bilişsel ve toplam puan ortancaları ebeveyn ölçeklerinde çocuklar tarafından bildirilen puanlardan daha yüksekti. Çocukların MetabQoL 1.0 ciddiyet puan ortancaları ebeveynlerin puanına göre daha yüksekti. Literatürde kronik hastalığı olan gruplarda ÇİYKÖ uygulanarak yapılan çalışmalarda ebeveynlerin çocuklara göre daha düşük SİYK bildirdiği bilinmektedir [62, 78][79]. Örneğin, fiziksel engelin ön planda olduğu nöromusküler hastalık grubunda çocuklar ve etkilenen bireylerin ebeveyn ve bakım veren kişilere oranla yaşam kalitesi ölçeklerinde bu paradoks çok çarpıcıdır. Çalışmamız bu bilgiler ile bazı ölçek alt grupları dışında çelişmektedir. Bunun sebebi yapılan çalışmalarda jenerik ölçek olan ÇİYKÖ'nün kullanılıyor olması, hasta grubumuzda çocuklar için olan ölçeği yalnızca nörobilişsel olarak ölçek yanıtlamaya yetkin olan çocukların cevaplamış olması olabilir. Bu durum hastaların yaşamları ile ilgili daha gerçekçi yanıtlar vermiş olabileceğine bağlanabilir. Ebeveynlerin yoğun bakım verme yükü, grubun büyük kısmında anketin hastane ortamında tamamlanması olası etmenler

arasında olabilir. Ebeveynlerin öncelikleri, ETMH’de metabolik atak geçirmeme, hastaneye yatma gereksinimi olmaması ve her koşulda hayatta kalma olabilir. Bu nedenle kronik nörolojik ve psikiyatrik hastalık yükü göz ardı ediliyor olabilir.

5.2. Sosyodemografik özellikler ve ölçekler üzerindeki etkisi

Kültürel alt yapı, ebeveynlerin eğitim durumu, aile dinamikleri ve özellikleri kronik hastalıklarla başa çıkabilme yetisini belirleyen faktörler arasındadır. Hasta grubumuzun doğuştan kalıtsal bir metabolik hastalık grubunda olmasına paralel olarak bir hasta dışında tüm hastaların anne ve babaları arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. 2018 yılında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık araştırması sonuçlarına göre Türkiye’de akraba evliliği oranı % 23,5 olarak bildirilmiştir [80]. Kardeş ölüm öyküsünün ve metabolik hastalığa sahip kardeşi olan hastaların oranının yüksek olması ülkemizde halen yüksek olan akraba evliliği oranı ile açıklanabilir. Kardeş ölüm öyküsü olan hastaların daha düşük bir SİYK ifade ettiği de görülmüştür.

Çalışmamızda, beklendiği üzere, annenin çocuğun bakımı için ayırdığı zaman arttıkça ölçek puanlarının azaldığı görüldü. Bilişsel durumu belirgin olarak etkilenmiş, psikiyatrik yükü fazla olan hastaların bakıma daha fazla ihtiyaç duyması, hastalık ciddiyeti ve tıbbi kompleksitenin ölçekler üzerine etkisini açıklayabilir.

Çocuğun yaşı büyüdükçe ölçek puanlarının artması, bize hastalığın doğası gereği diyete uyum, ilaç kullanımı ve katabolik durumlardan korunma bilincinin çocukta da oluştuğunu, yaşla birlikte azalan atak sıklığının da SİYK’de artışa neden olduğunu düşündürmüştür.

Örgün eğitime devam eden hastaların fiziksel alanda ve toplamda SİYK ortanca puanlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Özel eğitim alan hastalarda çocuğun bildirdiği bilişsel ve sosyal yaşam kalitesi puanları, özel eğitim almayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum, örgün eğitime devam eden hastaların fiziksel anlamda hayat kalitelerini daha iyi bildirdikleri, fiziksel ve psikososyal olarak daha iyi durumda olmalarından dolayı örgün eğitime devam etmelerinden kaynaklanabileceğine işaret edebilir. Özel eğitim programında olan hastalarda ise, bu gereksinimin erken belirlenmiş olmasının, uzun dönem izlem sonuçları ve ölçeklere olumlu yansıdığı izlenimi edinilmiştir.

Gelir düzeyi 5000 TL'nin üzerinde olan ailelerde ortanca puanlar, 5000 TL'nin altında olanların ortanca puanına göre anlamlı derecede daha yüksek olup, sosyoekonomik düzey ve bakım verme yükündeki olası ters ilişkiyi yansıtabilir.

5.3.Başlangıç bulguları, tanı alma yaşı ve ölçekler üzerindeki etkisi

Organik asidemiler genellikle doğumda asemptomatiktir, ancak metabolik dekompanzasyon semptomları nedeniyle yaşamın ilk birkaç saati ile günü arasında bulgu verebilir [81]. Çeşitli çalışmalarda başlangıç bulguları arasında kusma, hipotoni, beslenmede güçlük, nöbet, solunum sıkıntısı ve bilinç değişikliği bildirilmiştir [2, 10]. Çalışmamızda başlangıç bulguları arasında sırayla en sık kusma (%55,2), beslenememe (%41,4), uykuya meyil (%27,6), solunum sıkıntısı (%20,7), halsizlik (%13,8), nöbet (%10,3), huzursuzluk (%6,9) ve idrarda koku (%3,4) bulunmaktaydı. Kölker ve ark. yaptığı çalışmada geç başlangıçlı OA hastalarında en sık hareket bozuklukları, zihinsel yetmezlik ve epilepsi bulunmuştur.[10] PA, MMA, İVA grubunda uzun dönem nörolojik komplikasyonlar, bilişsel ve davranışsal, metabolik inmeye bağlı hareket bozuklukları ve nörolojik morbidite, nöbetler/epilepsi, görme ve işitme problemleri başlıklarında özetlenebilir[44]. Hastalarımızın başlangıç yaşı ortalamasının düşük olması nedeni ile başlangıç bulguları arasında olmamakla birlikte, izlemde hareket bozuklukları ve zihinsel yetersizliğin klinik tabloya eşlik ettiği görüldü.

Tanı yaşı, yenidoğan tarama programlarının içerikleri, ülkeler ve sağlık sistemlerinde kapsama alanı ve uygulamalarda değişiklikler nedeniyle farklılıklar gösterebilir. Uluslararası ortak bir yenidoğan tarama programı henüz oluşturulamamıştır. Organik asidemiler için taramanın faydası ve maliyet etkinliği bazı çalışmalarda incelenmiştir [20, 54, 82-85]. Heringer ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğan tarama programı sayesinde tanı alan hastaların önemli bir bölümünün asemptomatik dönemde tanı aldığı gösterilmiştir, bu durumun da bazı organik asidemilerde nörolojik morbidite açısından olumlu katkısı olduğu vurgulanmıştır [86]. Hörster ve ark. yaptığı çalışmadaki veriler MMA, PA ve İVA gibi entoksikasyon tipi organik asidemilerde taramanın hızlı olması ve kesin tanı için araştırmaları tamamlanmadan tedaviye erken başlamasını desteklemektedir [87]. Organik

asidemilerde yenidoğan tarama programlarının uzun dönem sonuçlara etkisi farklı çalışmalarda çelişkili olmakla birlikte, geç başlangıçlı formlarda tanı alan hastalara katkısının daha fazla olacağı düşünülmektedir. Literatürde, ilerleyen yaşlarda psikomotor gelişim ve nörobilişsel sonuçlara bakıldığında, erken tanı alan hastaların protein kısıtlı diyet ve karnitin/glisin takviyesi dahil tedavilerin erken dönemde başlamasından fayda sağladığı görülmektedir [5]. Ülkemizde organik asidemiler için yenidoğan tarama programı bulunmadığından hastalarımızın tamamına yakını bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı almış olan hastalardır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı tarafından 2004 yılında yapılan tek merkezli bir çalışmada, ardışık kütle spektrometresi ile yenidoğan taraması yapılmış risk altındaki 487 bebekten 21'inde (yaklaşık yüzde 4,5) metabolik bir hastalık saptanmıştır. Türkiye'de akraba evliliklerinin sık görüldüğü bilindiği için, diğer 'yüksek riskli' tarama raporlarına kıyasla bu oran yüksek ancak beklenmedik olmayan bir sıklık olarak kabul edilmiştir [88]. Çalışmamızdaki hastaların %51,7'si erken, %48,3' ü geç tanı almıştır. Erken tanı alan hastalar ile geç tanı alan hastalar karşılaştırıldığında, nörolojik bulgular açısından anlamlı fark bulunmamış, ancak erken tanı alan hastaların daha yüksek SİYK bildirdiği görülmüştür. Bu da erken tanı almanın ve yenidoğan taramasının önemini bizim çalışmamızda da vurgulamaktadır.

5.4. Metabolik atak sıklığı ve ölçekler üzerindeki etkisi

Literatürde de organik asidemilerde metabolik atakların en sık erken bebeklik döneminde olduğu ve ilerleyen yaşla birlikte azaldığı belirtilmiştir [5]. Yaşın artmasıyla birlikte atak sayısında azalma olduğu çalışmamızda da görülmüştür. Bu durum yaşla birlikte azalan enfeksiyon geçirme sıklığı ve/veya hastalık bilincine bağlı diyetle uyumda artış ile ilişkili olabilir. Yenidoğan döneminde tanı alan hastaların büyük bir kısmında nörolojik muayenenin normal olduğu, ancak geç tanı alan hastaların daha az bir kısmının nörolojik muayenesinin normal olduğu, daha önce yapılan birkaç çalışmada tanımlanmıştır [13, 48, 82, 89]. Buna karşılık, Nizon ve ark. yaptığı çalışmada, akut dekompanzasyonların sayısı ve şiddetinin prognozu etkilemediği görülmüştür [89]. Çalışmamızda atak sayısı ile nörolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Atak sayısı 10 ve üzerinde olan hastalar ile atak geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında, atak sayısı fazla olan hastaların

ebeveynlerinin daha düşük SİYK bildirdiği görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar, atakların olduğu yaş grubundan bağımsız şekilde, ailelerin daha düşük SİYK bildirdiğini de göstermiştir. Metabolik atak sayısından ve yaşından bağımsız olarak metabolik atakların ebeveynler üzerindeki olumsuz etkileri daha önce de tanımlanmıştır [4, 6]. Bu durum metabolik atakların yarattığı psikososyal yükün fazlalığı ve buna bağlı hastaların çocukları ile ilgili daha düşük SİYK bildirmeleri ile açıklanabilir. Küçük yaş gruplarında ailelerin tarif ettiği fiziksel ve psikososyal yük, okul çağındaki çocuklar için diyet, beslenme benzeri fiziksel alanlarda zorluğun devam ediyor olmasından kaynaklı, aileler için sorun oluşturmaya devam etmektedir.

Pediyatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalımızda 2020 yılında yürütülen bir tez çalışmasında akut olmayan ETMH'lere örnek oluşturan fenilketonüri hastalığı ele alınmış, 156 hasta ve ebeveyni anne-baba stres ölçeği, bakım verme yükü ölçeği, güçler ve güçlükler anketi ile değerlendirilmiştir. Kullanılan ölçekler ve değerlendirilen parametreler farklı olmakla birlikte, tanı alma yaşının ileri olması, tanı anındaki fenilalanin düzeylerinin yüksek olmasının ebeveynlerin stres düzeylerini arttırdığı ve bakım veren yükü üzerine olumsuz etkide bulunduğu gösterilmiştir [90].

Çalışmamızda kullanılan MetabQoL 1.0 ölçeğinin OA'lara özgü olması ve bakım veren yükünü değerlendirmemiş olmamız, birebir karşılaştırma yapmamıza olanak sağlamamakla birlikte, hastalık doğal seyirlerinin farklı olması, her aşamada bu iki grubun ayrı ele alınmasını da gerektirmektedir.

MetabQoL 1.0 ölçeğini geliştiren grubun akut ve akut olmayan ETMH grubunda çok merkezli olarak tamamladığı çalışma çok yeni yayımlanmıştır[91]. Fenilketonüri, OA ve üre siklus enzim defektlerinin dahil edildiği toplam 35 hasta ve 50 ebeveyn çalışmaya dahil edilmiş, anketler telefon aracılığı ile doldurulmuştur. Çalışmaya dahil edilen OA hasta sayısı 6 olup, tüm grubun yaklaşık dörtte birini temsil etmektedir. Sonuç olarak, bakım veren yükünün artması ve hastalığın ciddiyeti ile ebeveynlerin daha düşük SİYK bildirdikleri görülmüştür. Akut olan ve olmayan ETMH alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma, hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeklerinin kantitatif olarak sunulduğu ilk çalışma olarak bildirilmiştir. Çalışmamız, tek merkezde izlenen daha büyük bir hasta grubunu kapsamaması ve farklı bir popülasyona uygulanması nedeniyle karşılaştırmalara olanak tanyacaktır.

5.5. Hastaların nörolojik bulguları ve ölçekler üzerinde etkisi

Çalışmamızda 14 hastada pozitif nörolojik muayene bulgusu belirlenmiştir. Bu hastaların muayene bulgularına göre nörolojik gruplar sınıflandırıldığında, nörolojik bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde global gelişim geriliği/zihinsel yetersizlik, üçte birinde hareket bozukluğu, beşte birinde denge problemleri, daha az oranda nöbet ve bir hastada nöropati olduğu görülmüştür. Yirmi iki hastanın %40,9'unda herhangi bir dönemde eşlik eden nöbet olduğu, ilerleyen dönemlerde antiepileptik ilaçlarla kontrol edilebilen epilepsi, hareket bozuklukları, ataksi, psikomotor gelişimsel gecikme ve/veya zihinsel yetersizlik, beslenme güçlüğü ve diğer sistemik belirtilerin meydana gelebildiği literatürde gösterilmiştir. İlerleyici nörolojik özellikler (hareket bozuklukları, zihinsel yetersizlik ve istemsiz hareketler) ile karakterize edilen klasik OA'ların sinsi geç başlangıçlı formları da tanımlanmaktadır [1, 10, 11, 89]. Organik asidemi tanısı ile izlenen 80 hastanın incelendiği çalışmada, PA'ların %63'ünde (ortanca yaş 13) MMA'ların %76'sında (ortanca yaş 10,9) ve İVA'ların %100'ünde (ortanca yaş 11,9) klinik nörolojik muayenenin normal olduğu bildirilmiştir [89]. Anormal nörolojik muayenesi olan 18 hastanın %33'ünde piramidial bulgular, %44'ünde ekstrapiramidal bulgular, %33'ünde serebellar bulgular saptanmıştır [89]. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda nörolojik bulgusu olan hasta sayısı daha fazla bulunmuş, ancak nörolojik bulguların dağılımı açısından ekstrapiramidal ve serebellar bulgularda yakın oranlar izlenmiştir. Grünert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İVA hastaları arasında hafif motor disfonksiyon ve bilişsel sorunlar dışında önemli bir uzun dönem komplikasyon görülmemiş, dört yetişkin İVA hastasını inceleyen farklı bir çalışmada da benzer gözlemler aktarılmıştır [5, 50]. Çalışmamızda İVA grubunun MetabQoL 1.0 ebeveyn sosyal puan ortancası anlamlı olarak diğer iki tanı grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu İVA'daki nörolojik ve motor disfonksiyonun şiddetinin az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda da dahil ettiğimiz 5 İVA hastasının yalnızca birinde hareket bozukluğu gözlenmiş, geri kalanında pozitif nörolojik bulgu saptanmamıştır. OA hastaları arasında MMA ve PA olan hastalarda İVA olan hastalara göre daha sık hareket bozukluğu bildirilmektedir [11]. Nöbetler ve EEG anormallikleri en sık PA için rapor edilmiştir [11]. Bizim hasta grubumuzda eşlik eden

epilepsisi olan hastaların ikisi PA, biri İVA tanısıyla olup, dağılımlar literatür bilgileri ile uyumludur. Klasik OA'lerde, MMA olan hastaların %25-65'inde, PA olan hastaların %59-100'ünde [17] ve İVA olan hastaların %15-55'inde gelişim geriliği bildirmiştir [5]. Çalışmamızda gelişim geriliği olan hastaların MetabQoL 1.0 anketi ebeveyn sosyal puan ve toplam puan ortancası gelişim geriliği olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum gelişim geriliğinin hastanın ailesine tüm alanlarda yük oluşturduğunu, SİYK'yi özellikle ebeveynlerin gözünden etkilediğini göstermektedir.

Hastalarımız arasında elektrofizyolojik incelemesi yapılmış olan hastaların ikisinin EEG' sinde epileptik deşarjlar, ikisinde ensefalopati ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Nöbetler, epileptik deşarjlar ve ensefalopati tablosunun OA'larda görüldüğü literatürden iyi bilinmektedir [17, 42, 47, 50, 92, 93].

Kronik motor aksonal polinöropati saptanan hasta MMA tanısı ile izlenmekte olup, literatürde MMA veya PA'da nöropatinin uzun vadeli bir komplikasyon olduğunu gösteren bir kanıt bulunamamış, ancak metronidazol tedavisi alan PA hastalarında periferik nöropati, renal ve karaciğer transplantasyonu sonrası MMA hastalarında nöropati bulgusu görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur [44, 94].

Metabolik inme, hipoksemi veya vasküler yetmezlik ile açıklanamayan, altta yatan metabolik hastalığın bir dekompanzasyonu ile ilişkili bir nörolojik bulgunun akut başlangıcıdır [95]. Organik asidemili hastaların kranial MRG'sinde, beyin omurilik sıvısı mesafesinde genişleme, bazal ganglionlarda ve serebral beyaz cevherde sinyal değişiklikleri izlenebilmektedir [29]. Özellikle bazal ganglion bölgesini kapsayan metabolik inmeler, hem MMA hem de PA hastalarında bildirilmiştir [32, 44, 51, 96, 97]. İVA'nın MRG bulguları özgül olmasa da, ketoasidoz ile başvuran hastaların globus palliduslardaki değişiklikler, hekimi organik asidemi olasılığına karşı uyarmalıdır [29]. İVA tanılı bir hastada subaraknoid ve serebellar hemoraji de bildirmiştir [98]. Hareket bozuklukları MMA ve PA'da yaygındır ve metabolik inmenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [1, 44]. Çalışmamızda merkezi sinir sistemi görüntülemesi olan hastaların görüntülemelerinin özellikleri sunulmuştur. Metabolik inme ile uyumlu görüntülemesi olan hastalar PA ve MMA tanısı ile izlenen hastalardır.

PA'da uzamış QTc aralığı en sık görülen kardiyak bulgudur [1]. Baumgartner ve ark. üç farklı PA genotipine sahip 10 pediatrik hastadan oluşan bir kohortun

izleminde, elektrofizyolojik incelemeler ile ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olan uzamış QTc aralığı (>440 ms) bulgusunu hastaların %70'inde göstermiştir [26]. Çalışmamızda kardiyak bulguların hepsi PA ile izlenen hastalarda saptanmıştır.

Çalışmamızda nefrolojik morbiditesi olan hastaların hepsi MMA tanısı ile izlenmekteydi. Dao ve ark. yaptığı bir çalışma MMA hastalarında yüksek KBH prevalansını doğrulamaktadır [99]. Mut0 MMA ile izlenen hastalarda KBH bulguları daha belirgin seyretmektedir [12].

Optik nöropati, MMA veya PA'lı hastalarda geç bir komplikasyon olarak bildirilmiştir [100]. Bir hastamız optik diskte solukluk, bir hastamız da optik nöropati nedeni izlenmekte idi. Bu hastalar MMA ve PA tanısı ile izlenen hastalardı. Literatürde yüksek doz E vitamini ve Koenzim Q10 ile optik nöropatinin tedavi edildiği bildirilmiştir [101].

Hastalar içerisinde 4 hastanın (%13,7) gastrostomisi vardı, 1 hastanın (%3,4) ise gastrostomisi kapatılmıştı. Beslenme güçlüğü olan hastalarda tüple beslenme ihtiyacı ortaya çıktığında kalıcı gastrostomi önerilmektedir. Literatürden gastrostomi ile beslenmemin hem hastaların atak sayısını azalttığı hem de ailelerin SİYK'sını artırdığı bilinmektedir [17, 102].

5.6. Psikiyatrik yükün değerlendirilmesi ve ölçekler üzerindeki etkisi

Yüz yüze görüşülen 22 hastanın 20'sinde psikiyatrik değerlendirme yapılmış olup, 17 hastanın (%85) psikiyatrik bozukluğu olduğu saptanmıştır. Bu literatür ve genel popülasyon ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek bir orandır [103]. Verilerimiz, kronik hastalığın çocuklarda ve kronik hastalığı olan genç erişkinlerde psikiyatrik bozukluk riskini önemli ölçüde artırdığına dair genel bulguyu desteklemektedir [104]. Bu 17 hasta sınıflandırıldığında %64,7'sinde (11 hasta) DEHB tanısı, %58,82'sinde (10 hasta) depresyon/anksiyete bozukluğu, %31,8'inde (7 hasta) zihinsel yetersizlik, %11,7'sinde (2 hasta) OSB tanısı ve %5,88'inde (1 hasta) tik bozukluğu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, özgül fobi ve performans kaygısı tanıları da depresyon/anksiyete bozukluğu altında sınıflandırılmıştır. Metabolik hastalığı olan 0-18 yaş arasında 53 çocuktan oluşan bir örneklemede hastaların %40'ının psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı, %40'ının zihinsel yetersizliğe sahip olduğu bildirilmiştir[103]. Yine aynı

çalışmada DEHB tanısı alan hastalar toplam hastaların %13'ünü, depresyon/anksiyete bozukluğu olan hastalar toplam hastaların %14'ünü temsil etmektedir. [103]. Çalışma grubumuzda her iki alanda da bu tanı oranlarının yüksek olması bu çalışmada daha heterojen bir hasta grubunun incelenmiş olması ile açıklanabilir. Jamiolkowski ve ark., 5 yaş üzerinde olan 100 OA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %31'inde zihinsel yetersizlik, hastaların yaklaşık %50'sinde dikkat ile ilgili sorunlar, yaklaşık %45'inde anksiyete bozukluğu bildirmiş olup, bu çalışmadaki yüksek oranlar bizim çalışmamızla da örtüşmektedir [62]. Literatürde PA'da OSB sıklığının arttığı bilinmektedir [33-35]. PA'lı 19 çocuk ve genç erişkin serisinde, hastaların büyük çoğunluğunun nörogelişimsel ve/veya psikopatolojik bozukluklarla başvurduğu, dördünün OSB (%21,1) ve beş hastada otizmle ilişkili semptomların olduğu bildirilmiş, hastaların %47,4'ünde otizmle ilgili özellikler gösterilmiştir [34]. Bu oran %1 civarında olan genel popülasyona kıyasla çok yüksek bir oran olarak tanımlanmıştır [34]. Çalışmamızda da OSB oranı genel popülasyona göre oldukça fazlaydı ve OSB ile izlenen 2 hasta da PA tanısı olan hastalardı.

Literatürde de OA olan hastaların SİYK'sine ilişkin sistematik veriler nadir ve tutarsızdır, bu da ya normlarda bir fark olmadığını ya da daha kötü bir uyum olduğunu göstermektedir [8]. Orta-ciddi düzeyde engeli olan bireylerin çoğunluğunun mükemmel veya iyi bir yaşam kalitesi bildirmesi 'engellilik paradoksu' olarak bilinir. Bu tür tutarsızlıklar fiziksel engelin ön planda olduğu hastalık gruplarında daha sık tanımlanmakla birlikte, hastalıkla yaşamaya uyum veya hatalı öz bildirim sonucu olabilir [105]. Çalışmamızdaki bazı tutarsız verilerin temelinde bu faktörler rol alabilir. Davranış ve duygusal sorunların SİYK üzerinde istatistiksel bir etkisi gösterilememiştir [62]. Çalışmamızda da benzer şekilde psikiyatrik bozukluğu olan hastaların ölçekleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

5.7. Kuvvetli yanlarımız

- a. Çalışmamız, tek bir merkezin uzun dönem izlem sonuçlarını, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalımızın deneyimini, bu deneyimi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı ile paylaşmasının

sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu ortak öğrenme alanı ve izlem protokolünün oluşturulması, OA grubunun akut semptomatik evrede tanınmasının ötesinde, uzun dönem nörolojik ve psikiyatrik yükünün ve morbiditenin tanımlanmasına da olanak sağlamıştır. Farklı kantitatif ölçekler ve bilişsel ve psikiyatrik hastalıklara yönelik yapılandırılmış değerlendirmelerin standart olarak yapılması, hastalara sunulan bakım, erken rehabilitasyon programları, tıbbi ve davranışsal tedavilere yansımıştır.

- b. Kullandığımız MetabQoL 1.0 ölçeği, organik asidemilere özgü geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeği olup, geliştiren grubun izni ve kontrolü ile dilimize çevrilmiş ve ilk kez farklı bir dil ve popülasyonda uygulanmıştır. Çalışmamızın bir diğer orijinal yanı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri ile karşılaştırma yapılması, geçerlilik ve güvenilirliğinin yüksek olması ve hastalığın tanı yaşı, nörolojik ve psikiyatrik bulgular, metabolik atak sayısı, sosyoekonomik düzey gibi farklı akslarda değerlendirme yapılmasıdır.
- c. MetabQoL 1.0 ölçeğinin geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.
- d. Nörolojik ve psikiyatrik hastalık yükünün sadece hastanede değerlendirme şansı bulduğumuz hastalarda verilmesi, muayene ve değerlendirmelerin aynı ekip tarafından yapılması, pozitif muayene bulgularının güvenilirliğini ve geçerliliğini arttırmaktadır.
- e. Çalışmamızın metabolik hastalık kontrolü ve nörolojik/psikiyatrik hastalık yükünü değerlendirmemize olanak tanınması, bütünleştirici bir yaklaşım açısından farklı hastalık gruplarına aktarabileceğimiz bir rol model olmuştur.
- f. Yaşam kalitesi ölçekleri ile yaptığımız bu çalışmada kullanılan parametre ve değerlendirmeler, kronik nörolojik hastalıkların ötesinde, çocukluk yaş grubunda kronik hastalıklar ile izlenen tüm çocuklar ve aileleri için, hastalık yönetimi ve olası klinik araştırmalarda kullanılmak üzere bu değerlendirmelerin standart hasta yönetiminin bir parçası olması gerekliliğini vurgulamakta olup, ufuk açıcudur.
- g. Bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin giderek hız kazandığı bir dönemde hastaların ve ailelerinin geri bildirimlerinin sonlanım noktası olarak kullanılması, özel eğitim ve rehabilitasyon ve hasta yönetimini bu bağlamda şekillendirilmesi önemlidir.

5.8. Kısıtlılıklarımız

- a. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, nörolojik ve psikiyatrik hastalık yükü ve bunların ölçekler üzerindeki etkilerini değerlendirmede kısıtlılıklara neden olabilir. Yirmi dokuz hastanın yedisinde ölçekler telefon aracılığı ile aynı kişi tarafından uygulanmış ancak nörolojik ve psikiyatrik değerlendirme yapılamamıştır. Dosya bilgilerinin sınırlı olması nedeniyle bu grup sadece ölçekler aşamasında değerlendirmelere dahil edilmiştir. Literatürde MetabQoL 1.0 anketi kullanılarak yapılan çalışma telefon aracılığı ile yapılmış olup, çok merkezli çalışma 50 ebeveyn ve 35 hasta üzerinde yürütülmüştür. Bu çalışmada hastaların 6'sı, ebeveynlerin 9'u OA grubundadır. Ülkemizde de çok merkezli bir çalışma kapsamında geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olan bu ölçek OA tanısı ile izlenen hastalar ve ebeveynlerine uygulanabilir.
- b. Test-tekrar test değerlendirmesi; bir ölçeğin, değerlendirilmekte olan alanlarda, değişmediği varsayılan katılımcılar arasında zaman içinde istikrarlı puanlar verme derecesidir. Tekrar test puanları %95'lik bir dilim içinde yer almalıdır. Test-tekrar test verileri hakkındaki bilgiler, ölçeğin değerlendirilmesi için önemlidir [75]. Test-tekrar test ICC (Intraclass Correlation Coefficient) katsayısını hesaplamak için yeterli tekrar test sayısına ulaşamadığından bu veriler çalışmamızda hesaplanamamıştır.
- c. Hastalar ve ailelerinin komorbid durumlardan çok primer metabolik hastalık, diyet tedavisi, akut metabolik atakların önlenmesi, atak sıklığı ve hastaneye yatış oranında azalmaya odaklandığı ETMH grubundaki OA'larda anlaşılabilir. Komorbid nörolojik ve/veya psikiyatrik hasta yükü açısından farkındalığın her düzeyde artırılması gerekmektedir. Aynı hastanın objektif kriterler ve değerlendirmelerle uzunlamasına izlenmesi mümkün olmadığından, hasta grubumuzda nörobilişsel bir patern tanımlamamız mümkün olmamıştır.
- d. Dikkatimizi çeken en önemli konulardan birisi anket çalışmaları, ölçeklerin değerlendirilmesi ve klinik muayene aşamalarının tümünde hastalarımıza çoğunlukla annelerinin eşlik ediyor olmasıdır. Çalışmamızda ölçekleri yanıtlayan ebeveynlerin 26'sı anne, yalnızca 3'ü babaydı. Pediatrik hastalarla

ilgili araştırmalarda annelerin babalara göre daha fazla rol alması literatürden iyi bilinmektedir [106]. Bu durum bizim çalışmamızda da ebeveyn raporlarının genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

- e. Bakım veren yükü ana sonlanım noktalarımızdan birisi olmamakla birlikte bunun da değerlendirmelere dahil edilmesi, aile dinamikleri, sosyal hizmet ve destek mekanizmalarının uygun yönlendirilmesi açısından önemli olacaktır.
- f. Çalışmamızda aile içinde sağlıklı kardeşleri değerlendirmediğimiz için kronik doğuştan gelen kalıtsal bir metabolik hastalığın ölçeklere yansımaya yorum yapılamamıştır.

6. SONUÇLAR VE YORUM

Organik asidemilerde başlangıç bulguları birçok farklı klinik tablo ile karışabilir ve hayatı tehdit eden metabolik ataklarla seyredebilir. Bu grup doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklarda tanı konulmasında gecikme ve atakların kontrol altına alınamaması, mortalite ve uzun dönem nörolojik morbidite ile sonlanabilir. Öncelikle bulguları tanımak, ayırıcı tanıda bu hastalık gruplarına yer vermek ve Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı alanında çalışan uzmanlar ile iletişime geçmek önemlidir. Hastalığın acil yönetimi deneyimli hastanelerde kolaylıkla sağlanabilmekle birlikte, deneyimi az olan merkezlerdeki hekimler de hastalığın acil durum yönetimi hakkında eğitilmelidir.

Metabolik kriz korkusu veya diyetle ilişkili sosyal problemler, bozulmuş yaşam kalitesi ve psikolojik uyumsuzluğa neden olabilir. Ayrıca, ETMH'lerin gelişen nörolojik sekelleri doğrudan bilişsel veya psikolojik sorunlara yol açabilir, psikolojik açıdan etkilenmeye neden olabilir. Hastalığın nörolojik bulgularını fark etmek, her muayenede gelişim basamaklarını sorgulamak, ayrıntılı nörolojik muayene yapmak, bulgulara özgü yaklaşımlar yanı sıra bilişsel ve psikiyatrik açıdan hasta yönetimi, özel eğitim ve rehabilitasyon programlarının bireysel olarak düzenlenmesi açısından yol göstericidir.

Çalışmamız, nörolojik ve psikiyatrik morbiditesi bu kadar fazla olan bir hastalık grubunda, metabolik hastalık yönetimi ve ayrıntılı değerlendirmeler yanı sıra Pediatrik Nöroloji, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı alanlarında çalışan uzmanların da hasta bakım ve yönetiminde rolüne işaret etmektedir. Ailelerin başlangıçta ön yargılı olması ve ayrıntılı bilgi verilmeden önce katılmaya isteksiz olmaları, halihazırda ağır bir hastalık yükü ile baş etmelerinden ve hastane ortamında daha fazla vakit geçirmek istememelerinden kaynaklanıyor olabilir. Hasta, hasta aileleri ve etkilenen bireylerin hastalık grubunun nörolojik ve psikiyatrik yönü açısından da eğitilmesi, bireysel tedavi ve rehabilitasyon programlarına uyum açısından da önemlidir.

ETMH olan hastaların tanı ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerin, artmış sağ kalımla sonuçlandığı görülmüştür. Bu nedenle, bu gruptaki hastaların 'sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi' giderek anlamlı bir izlem parametresi haline gelmektedir. 'MetabQoL 1.0 Yaşam Kalitesi Anketi', ETMH'lerin hastalığa özgü etkisini ele alan ve hastaları

psikometrik olarak değerlendiren ilk yaşam kalitesi anketidir. Bilgilerimiz dahilinde alışmamımız, MetabQoL 1.0 leğini tanımlayan grup dışında, farklı bir grupta yapılan ilk çalışma olup, klinik bulgular, nörolojik muayene bulguları, geçerlilik, güvenilirlik değerlendirmeleri ile karşılaştırma ve standardizasyona olanak tanınması nedeniyle zgndr. MetabQoL 1.0 leğinin dilimize çevrilmiş ve onaylanmış olması, hastaları sosyal, bilişsel ve fiziksel yönden değerlendirmenin ötesinde, ailelerin farklı aşamalarda yaşadıkları zorlukları anlamamıza ve iletişim kurmamıza da olanak tanımıştır.

Nadir bir hastalık grubu olması nedeniyle hasta sayımız az olduğundan, bulgularımız her alanda istatistiksel olarak yeterli sonuç sağlamasa da; hastaları her yönden ayrıntılı olarak incelemek, hastalığın doğal gidişi ile ilgili bilgileri edinmek, başvuru bulguları, metabolik hastalık ciddiyeti, nörolojik ve psikiyatrik hastalık yükü ile birlikte değerlendirme yapmamıza, bir kez daha yönetimi karmaşık olan ve deneyim gerektiren metabolik hastalık gruplarında multidisipliner yaklaşımların ne denli önemli olduğuna işaret etti.

Çalışmamızdaki en temel öğrenme noktaları şunlardır:

- Ülkemizde organik asidemiler için yenidoğan tarama programı olmaması ve başlangıç bulgularının birçok farklı klinik tablo ile karışabilmesi nedeniyle hastalığın tanı alma yaşı gecikebilmektedir. Özellikle ocuk hekimlerinin bu bulgulara sahip hastalarla karşılaştığında OA tanısını akılda tutması önemlidir.
- Ülkemizde, akraba evliliğinin sık olması, ailede benzer hastalık öyküsüne sık rastlanmasına rağmen genetik danışma konusunda ailelerin tercihleri farklılık gösterebilmektedir. Bu konuda uygun eğitim ve sağlık politikaları geliştirilmesi en öncelikli dileklerimizden birisidir.
- Hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden nörolojik bulguların varlığı OA olan hastalarda ayrıntılı nörolojik değerlendirme ve muayenenin önemini göstermektedir. Gelişim basamaklarının sorgulanması, nörolojik muayenenin rutin muayenenin bir parçası olması, atak sırasında ensefalopati, nöbet, metabolik inme açısından değerlendirmenin ötesinde, uzun dönemde rehabilitasyon programlarının planlanması, silik nörolojik bulguların izlenmesi

ve doğal seyir içerisinde ortaya çıkabilecek ek nörolojik bulguların proaktif olarak değerlendirilebilmesi için Pediatrik Nöroloji uzmanlarının da farkındalığının artırılması önemlidir. Gelişim basamakları yaşına göre geri olan hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerini düşük bildirmeleri nedeniyle hastaların gelişim basamakları her başvuruda tüm gelişim alanlarını kapsayacak şekilde değerlendirilmeli, şüphe edilen durumlarda erken yönlendirme yapılmalıdır.

- Hastalar işitme ve görme problemleri açısından her başvuruda değerlendirilmeli, gereklilik halinde işitme ve görmenin standart olarak değerlendirilmesi planlanmalıdır. Organik asidemilerde sık görülen kardiyak ve renal sorunlar için dikkatli olunmalı, hastalar bu açıdan da izlenmelidir.
- Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklarda kantitatif olarak kullanılan değerlendirme ölçekleri ve standart psikometrik ve/veya zihinsel değerlendirme araçları ötesinde, hastalığa özgü ölçekler kullanılarak nörobilişsel profil elde edilmesi temel hedeflerden birisidir. Bu aşamada, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi jenerik ölçekleri yanı sıra MetabQoL 1.0 anketi gibi hastalığa özgü ölçekler eşliğinde çocuğun ve ailenin geribildirimlerine yönelik destek verilmesi, hastalık yönetiminin temel hedeflerinden birisi olmalıdır. MetabQoL 1.0 anketinin geçerlilik ve güvenilirliğinin çalışmamızda gösterilmiş olması, organik asidemi tanısı ile izlenen hastaların ulusal düzeyde, çok merkezli temsil edildiği çalışmalara da öncülük edebilir.
- Eşlik eden zihinsel yetersizlik ve/veya psikiyatrik bozuklukların sıklığı nedeni ile erken dönemde yapılacak değerlendirmeler, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı alanında çalışan uzmanları da çalışma grubuna dahil ederek, özel eğitim ve rehabilitasyon programlarının bireyselleştirilmesinde önemlidir.
- Metabolik hastalıklarda uygun hasta yönetimi ile bulgular kontrol altına alınabilmekle birlikte, uzun dönem nörolojik ve psikiyatrik morbidite halen önemli bir problem olarak karşımızdadır. Tanıdan izlem sürecine kadar metabolik açıdan büyük emek harcanan bu hastalık grubunda hastaların fiziksel, bilişsel ve sosyal alanlarda değerlendirilmesi, sosyal hizmet uzmanları, psikologlar, diyetisyenler ile birlikte rehabilitasyon olanaklarının sağlanması ideal bakım koşullarını oluşturacaktır

7.KAYNAKLAR

1. Tuncel, A.T., et al., *Organic acidurias in adults: late complications and management*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(5): p. 765-776.
2. Wajner, M., *Neurological manifestations of organic acidurias*. Nat Rev Neurol, 2019. **15**(5): p. 253-271.
3. Sedel, F., et al., *Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(5): p. 631-41.
4. Weber, S.L., S. Segal, and W. Packman, *Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention*. Mol Genet Metab, 2012. **105**(4): p. 537-41.
5. Grunert, S.C., et al., *Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 9.
6. Zeltner, N.A., et al., *Living with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism: A Qualitative Analysis of Interviews with Paediatric Patients and Their Parents*. JIMD Rep, 2017. **31**: p. 1-9.
7. Zeltner, N.A., et al., *Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism*. JIMD Rep, 2017. **37**: p. 27-35.
8. Zeltner, N.A., et al., *Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 159.
9. Jean-Marie Saudubray, M.R.B., John Walter *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* 6th edition ed. 2016.
10. Kolker, S., et al., *The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation*. J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(6): p. 1041-57.
11. Kolker, S., et al., *The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype*. J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(6): p. 1059-74.

12. Horster, F., et al., *Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB)*. *Pediatr Res*, 2007. **62**(2): p. 225-30.
13. Horster, F., et al., *Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters*. *J Inherit Metab Dis*, 2009. **32**(5): p. 630.
14. Zwickler, T., et al., *Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres*. *J Inherit Metab Dis*, 2008. **31**(3): p. 361-7.
15. Deodato, F., et al., *Methylmalonic and propionic aciduria*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006. **142C**(2): p. 104-12.
16. Fowler, B., J.V. Leonard, and M.R. Baumgartner, *Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias*. *J Inherit Metab Dis*, 2008. **31**(3): p. 350-60.
17. Baumgartner, M.R., et al., *Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia*. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. **9**: p. 130.
18. Haijes, H.A., et al., *Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications*. *J Inherit Metab Dis*, 2019. **42**(5): p. 730-744.
19. Tanaka, K., et al., *Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966. **56**(1): p. 236-42.
20. Mutze, U., et al., *Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria*. *J Inherit Metab Dis*, 2021. **44**(4): p. 857-870.
21. Ozgul, R.K., et al., *Phenotypic and genotypic spectrum of Turkish patients with isovaleric acidemia*. *Eur J Med Genet*, 2014. **57**(10): p. 596-601.
22. Guildler, L.L. and J.B. Kronick, *Organic Acidemias*. *Pediatr Rev*, 2022. **43**(3): p. 123-134.
23. Kolker, S., et al., *Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation*. *J Inherit Metab Dis*, 2013. **36**(4): p. 635-44.

24. Kovacevic, A., et al., *Cardiac phenotype in propionic acidemia - Results of an observational monocentric study*. Mol Genet Metab, 2020. **130**(1): p. 41-48.
25. Romano, S., et al., *Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation*. J Pediatr, 2010. **156**(1): p. 128-34.
26. Baumgartner, D., et al., *Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia*. J Pediatr, 2007. **150**(2): p. 192-7, 197 e1.
27. Weinberg, G.L., et al., *Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy*. J Clin Anesth, 1997. **9**(8): p. 668-70.
28. Gilbert-Barness, E. and L.A. Barness, *Isovaleric acidemia with promyelocytic myeloproliferative syndrome*. Pediatr Dev Pathol, 1999. **2**(3): p. 286-91.
29. Sogut, A., et al., *Isovaleric acidaemia: cranial CT and MRI findings*. Pediatr Radiol, 2004. **34**(2): p. 160-2.
30. Arnold, W.C., et al., *Fanconi syndrome in a patient with a variant of isovaleric acidemia*. Int J Pediatr Nephrol, 1986. **7**(2): p. 95-8.
31. Haijes, H.A., et al., *Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies*. J Inherit Metab Dis, 2019. **42**(5): p. 745-761.
32. Harting, I., et al., *Looking beyond the basal ganglia: the spectrum of MRI changes in methylmalonic acidaemia*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(3): p. 368-78.
33. Witters, P., et al., *Autism in patients with propionic acidemia*. Mol Genet Metab, 2016. **119**(4): p. 317-321.
34. de la Batie, C.D., et al., *Autism spectrum disorders in propionic acidemia patients*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(4): p. 623-629.
35. Cotrina, M.L., S. Ferreira, and P. Schneider, *High prevalence of self-reported autism spectrum disorder in the Propionic Acidemia Registry*. JIMD Rep, 2020. **51**(1): p. 70-75.
36. Kolker, S., et al., *Pathogenesis of CNS involvement in disorders of amino and organic acid metabolism*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(2): p. 194-204.

37. Kolker, S., et al., *The aetiology of neurological complications of organic acidaemias--a role for the blood-brain barrier*. J Inherit Metab Dis, 2006. **29**(6): p. 701-4; discussion 705-6.
38. Morath, M.A., et al., *Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria--a pathophysiological approach*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(1): p. 35-43.
39. Stepien, K.M., et al., *Evidence of Oxidative Stress and Secondary Mitochondrial Dysfunction in Metabolic and Non-Metabolic Disorders*. J Clin Med, 2017. **6**(7).
40. Wajner, M., C.R. Vargas, and A.U. Amaral, *Disruption of mitochondrial functions and oxidative stress contribute to neurologic dysfunction in organic acidurias*. Arch Biochem Biophys, 2020. **696**: p. 108646.
41. Villani, G.R., et al., *"Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis*. Clin Exp Med, 2017. **17**(3): p. 305-323.
42. Ogier de Baulny, H. and J.M. Saudubray, *Branched-chain organic acidurias*. Semin Neonatol, 2002. **7**(1): p. 65-74.
43. Hoffmann, G.F. and S. Kolker, *Defects in amino acid catabolism and the urea cycle*. Handb Clin Neurol, 2013. **113**: p. 1755-73.
44. Forny, P., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision*. J Inherit Metab Dis, 2021. **44**(3): p. 566-592.
45. Sass, J.O., et al., *Propionic acidemia revisited: a workshop report*. Clin Pediatr (Phila), 2004. **43**(9): p. 837-43.
46. North, K.N., et al., *Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management*. J Pediatr, 1995. **126**(6): p. 916-22.
47. Surtees, R.A., E.E. Matthews, and J.V. Leonard, *Neurologic outcome of propionic acidemia*. Pediatr Neurol, 1992. **8**(5): p. 333-7.
48. de Baulny, H.O., et al., *Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(3): p. 415-23.
49. van der Meer, S.B., et al., *Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidaemia*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(3): p. 205-10.

50. Martin-Hernandez, E., et al., *Long-term needs of adult patients with organic acidaemias: outcome and prognostic factors*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 523-33.
51. Chemelli, A.P., et al., *Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia*. J Magn Reson Imaging, 2000. **11**(6): p. 596-600.
52. Lee, N.C., et al., *Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia*. Pediatr Neurol, 2008. **39**(5): p. 325-9.
53. Cosson, M.A., et al., *Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients*. Mol Genet Metab, 2009. **97**(3): p. 172-8.
54. Grunert, S.C., et al., *Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening*. J Inherit Metab Dis, 2012. **35**(1): p. 41-9.
55. Tokatli, A., T. Coskun, and I. Ozalp, *Isovaleric acidemia. Clinical presentation of 6 cases*. Turk J Pediatr, 1998. **40**(1): p. 111-9.
56. Duran, M., et al., *Two sisters with isovaleric acidaemia, multiple attacks of ketoacidosis and normal development*. Eur J Pediatr, 1979. **131**(3): p. 205-11.
57. Saxena, S., J. Orley, and W. Group, *Quality of life assessment: The world health organization perspective*. Eur Psychiatry, 1997. **12 Suppl 3**: p. 263s-6s.
58. Cakin Memik, N., et al., *[The validity and reliability of the Turkish Pediatric Quality of Life Inventory for children 13-18 years old]*. Turk Psikiyatri Derg, 2007. **18**(4): p. 353-63.
59. Organization, W.H. *Quality of Life*. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref>.
60. Bullinger, M., *Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research*. Restor Neurol Neurosci, 2002. **20**(3-4): p. 93-101.
61. Varni, J.W., M. Seid, and C.A. Rode, *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. Med Care, 1999. **37**(2): p. 126-39.
62. Jamiolkowski, D., et al., *Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders*. J Inherit Metab Dis, 2016. **39**(2): p. 231-41.

63. Enns, G.M. and W. Packman, *The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood*. *Adolesc Med*, 2002. **13**(2): p. 315-29, vii.
64. Rolland, J.S. and F. Walsh, *Facilitating family resilience with childhood illness and disability*. *Curr Opin Pediatr*, 2006. **18**(5): p. 527-38.
65. Rolland, J.S., *Anticipatory loss: a family systems developmental framework*. *Fam Process*, 1990. **29**(3): p. 229-44.
66. Bosch, F., et al., *Health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism: Analysis of an international data set*. *J Inherit Metab Dis*, 2021. **44**(1): p. 215-225.
67. Varni, J.W., C.A. Limbers, and T.M. Burwinkle, *Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales*. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. **5**: p. 43.
68. Walterfang, M., et al., *The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism*. *J Inherit Metab Dis*, 2013. **36**(4): p. 687-702.
69. Eiser, C. and R. Morse, *Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood*. *Health Technol Assess*, 2001. **5**(4): p. 1-157.
70. Dey, M., M.A. Landolt, and M. Mohler-Kuo, *Health-related quality of life among children with mental disorders: a systematic review*. *Qual Life Res*, 2012. **21**(10): p. 1797-1814.
71. Muelly, E.R., et al., *Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(4): p. 1809-20.
72. Memik NC, A.B., Coskun A, Üneri O, Karakaya I, *Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği*. *Türk Psikiyatri Derg*, 2007. **18**(4): p. 353-63.
73. Kaufman, J., et al., *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997. **36**(7): p. 980-8.

74. Gökler B., Ü.F., Pehlivan Türk B., Kültür E.Ç., Akdemir D., Taner Y., *Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi - şimdi ve yaşam boyu şekli- Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği*. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2004. **11(3)**: p. 109-116.
75. Aaronson, N., et al., *Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria*. Qual Life Res, 2002. **11(3)**: p. 193-205.
76. Solans, M., et al., *Health-related quality of life measurement in children and adolescents: a systematic review of generic and disease-specific instruments*. Value Health, 2008. **11(4)**: p. 742-64.
77. Rajmil, L., et al., *Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content*. J Adolesc Health, 2004. **34(1)**: p. 37-45.
78. Eiser, C. and M. Jenney, *Measuring quality of life*. Arch Dis Child, 2007. **92(4)**: p. 348-50.
79. Upton, P., J. Lawford, and C. Eiser, *Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature*. Qual Life Res, 2008. **17(6)**: p. 895-913.
80. Enstitüsü, H.Ü.N.E., *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. 2019.
81. Wongkittichote, P., N. Ah Mew, and K.A. Chapman, *Propionyl-CoA carboxylase - A review*. Mol Genet Metab, 2017. **122(4)**: p. 145-152.
82. Dionisi-Vici, C., et al., *'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry*. J Inherit Metab Dis, 2006. **29(2-3)**: p. 383-9.
83. Wilcken, B., *Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit*. J Inherit Metab Dis, 2010. **33(Suppl 2)**: p. S205-10.
84. Wilcken, B., et al., *Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry*. N Engl J Med, 2003. **348(23)**: p. 2304-12.
85. Mutze, U., et al., *Long-term Outcomes of Individuals With Metabolic Diseases Identified Through Newborn Screening*. Pediatrics, 2020. **146(5)**.
86. Heringer, J., et al., *Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias*. J Inherit Metab Dis, 2016. **39(3)**: p. 341-353.

87. Horster, F., et al., *Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation: Focus on Organic Acidurias*. JIMD Rep, 2017. **32**: p. 105-115.
88. Tumer, L., et al., *Investigating for inborn errors of metabolism with tandem mass spectrometry in Ankara region, Turkey: a 2 years evaluation*. J Trop Pediatr, 2004. **50**(3): p. 189-90.
89. Nizon, M., et al., *Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 148.
90. Demirel, D., *Diyet uygulayan veya sapropterin hidroklorid alan fenilketonüri hastaları ve ailelerinin stres düzeyleri ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi in Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2020, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
91. Bosch, F., et al., *Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism*. Mol Genet Metab Rep, 2022. **31**: p. 100876.
92. Nicolaidis, P., J. Leonard, and R. Surtees, *Neurological outcome of methylmalonic acidaemia*. Arch Dis Child, 1998. **78**(6): p. 508-12.
93. Szymanska, E., et al., *Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(10).
94. Clothier, J.C., et al., *Renal transplantation in a boy with methylmalonic acidaemia*. J Inherit Metab Dis, 2011. **34**(3): p. 695-700.
95. Heidenreich, R., et al., *Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "metabolic stroke" involving the globus pallidus*. J Pediatr, 1988. **113**(6): p. 1022-7.
96. Grunert, S.C., et al., *Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 6.
97. Scholl-Burgi, S., et al., *Stroke-like episodes in propionic acidemia caused by central focal metabolic decompensation*. Neuropediatrics, 2009. **40**(2): p. 76-81.
98. Fischer, A.Q., et al., *Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report*. Neurology, 1981. **31**(6): p. 746-8.

99. Dao, M., et al., *Long-term renal outcome in methylmalonic acidemia in adolescents and adults*. Orphanet J Rare Dis, 2021. **16**(1): p. 220.
100. Williams, Z.R., et al., *Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(5): p. 929-33.
101. Pinar-Sueiro, S., et al., *Optic neuropathy in methylmalonic acidemia: the role of neuroprotection*. J Inherit Metab Dis, 2010. **33 Suppl 3**: p. S199-203.
102. Fabre, A., et al., *Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study*. Health Qual Life Outcomes, 2013. **11**: p. 158.
103. Simons, A., et al., *Cognitive functioning and psychiatric disorders in children with a metabolic disease*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2006. **15**(4): p. 207-13.
104. Bennett, S., et al., *Psychological interventions for mental health disorders in children with chronic physical illness: a systematic review*. Arch Dis Child, 2015. **100**(4): p. 308-16.
105. Albrecht, G.L. and P.J. Devlieger, *The disability paradox: high quality of life against all odds*. Soc Sci Med, 1999. **48**(8): p. 977-88.
106. Goldstein, H., et al., *Detached, distraught or discerning? Fathers of adolescents with chronic illness: a review of the literature*. Int J Adolesc Med Health, 2013. **25**(2): p. 109-17.

8.EKLER

EK-1 Sosyodemografik bilgi formu

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

| | |
|----------------|-------------------------|
| TARİH : | KATILIMCI KODU : |
|----------------|-------------------------|

HASTA:

| | |
|---|---|
| CİNSİYETİ: | DOĞUM TARİHİ: |
| YAŞADIĞI YER (İL/ İLÇE / KASABA): | AİLE YAPISI : ÇEKİRDEK / GENİŞ |
| ANNE-BABA AYRILIĞI: EVET / HAYIR | ANNE - BABA KAYBI : EVET / HAYIR |
| ÖRGÜN EĞİTİME DEVAM EDİYOR MU? E / H | KAÇINCI SINIFA DEVAM EDİYOR? |
| ÖZEL EĞİTİM DESTEĞİ ALIYOR MU? EVET / HAYIR | |

KARDEŞLER:

| | Yaş | Cinsiyet | Eğitim | Tıbbi hastalık | Psikiyatrik Hastalık | Fiziksel Engel | Zihinsel Engel |
|---------|-----|----------|--------|----------------|----------------------|----------------|----------------|
| 1.çocuk | | | | | | | |
| 2.çocuk | | | | | | | |
| 3.çocuk | | | | | | | |
| 4.çocuk | | | | | | | |

ANNE:

| | |
|--|---|
| YAŞI: ÇOCUĞUN DOĞUMU SIRASINDA | ÖĞRENİM DURUMU: OKUMA-YAZMA BİLMİYOR |
| YAŞI: | İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE |
| PSİKİYATRİK HASTALIK : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: (TANI / TEDAVİ) |
| KRONİK HASTALIK : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: (TANI / TEDAVİ) |
| SOSYAL GÜVENCE : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: SSK / EMEKLİ SANDIĞI / ÖZEL SAĞLIK SİGORTASI/ YEŞİL KART |
| ÇOCUĞUN BAKIMINI KİM SAĞLIYOR? ANNE BABA BAKICI AİLE BÜYÜKLERİ (anneanne, dede vb.) | ÇOCUĞUN BAKIMI İÇİN GÜNDE ORTALAMA KAÇ SAAT AYIRIYOR? |
| AİLE DIŞINDAN ÜCRETLİ/ÜCRETSİZ BAKICI YARDIMI ALIYOR MU? EVET / HAYIR | ÇALIŞMA DURUMU: HALEN ÇALIŞIYOR (MESLEĞİ:) HİÇ ÇALIŞMAMIŞ DAHA ÖNCE ÇALIŞMIŞ, ŞU AN ÇALIŞMIYOR (ESKİ MESLEĞİ :) |

BABA:

| | |
|---|---|
| YAŞI: ÇOCUĞUN DOĞUMU SIRASINDA YAŞI: | ÖĞRENİM DURUMU: OKUMA-YAZMA BİLMİYOR İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE |
| PSİKİYATRİK HASTALIK : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: (TANI / TEDAVİ) |
| KRONİK HASTALIK : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: (TANI / TEDAVİ) |
| SOSYAL GÜVENCENİZ : VAR / YOK | VAR İSE BELİRTİNİZ: SSK / EMEKLİ SANDIĞI / ÖZEL SAĞLIK SİGORTASI/ YEŞİL KART |
| ÇOCUĞUNUZA BAKIMINI KİM SAĞLIYOR? ANNE BABA BAKICI AİLE BÜYÜKLERİ (anneanne, dede vb.) | ÇOCUĞUNUZUN BAKIMI İÇİN GÜNDE ORTALAMA KAÇ SAAT AYIRIYORSUNUZ? |
| AİLE DIŞINDAN ÜCRETLİ/ÜCRETSİZ BAKICI YARDIMI ALIYOR MUSUNUZ? EVET / HAYIR | ÇALIŞMA DURUMU: HALEN ÇALIŞIYOR (MESLEĞİ:) HİÇ ÇALIŞMAMIŞ DAHA ÖNCE ÇALIŞMIŞ, ŞU AN ÇALIŞMIYOR (ESKİ MESLEĞİ :) |

| |
|--|
| AİLENİN GELİR DURUMU : (Aylık gelir düzeyi ve mülkiyet durumlarına göre tahmini sosyo-ekonomik statü) |
| 1- 2.000 TL ve altı 2- 2.000 - 5.000 TL 3- 5.000 - 10.000 TL 4- 10.000 - 20.000 TL 5- 20.001 TL ve üzeri |

SOYGECMİŞ:

| Ailede bilinen medikal/psikiyatrik hastalık | Tanı | Hangi akrabada (1./2./3. derece) |
|---|------|----------------------------------|
| | | |

EK-2 Klinik Bilgi Formu**KLİNİK BİLGİ FORMU**

1. Bulguların başlama yaşı:
2. Bulgular:
3. Tanı:
4. Tanı alma yaşı:
5. Atak sayısı:
6. Atak sıklığı:
7. Hastaneye yatış sıklığı:
8. Eşlik eden nöbet varlığı
9. İşitme problemi:
10. Görme problemi:
11. Gelişim basamakları:
12. Öz geçmiş:
13. Soy geçmiş:
14. Fizik muayene:
15. Nörolojik muayene:
16. Komorbid durumlar:
17. Gastrostomi varlığı:
18. Hareket bozukluğu:
19. İnme:
20. Radyolojik görüntüleme bulguları:
21. Elektrofizyolojik incelemeler (Elektroensefalografi-EEG, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (VEP, ERG, BAER)
22. Formal psikiyatrik değerlendirme:

| Çocuğunuzun duyguları | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 15. Çocuğunuz memnun mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Çocuğunuz metabolik bozukluğu ile ilgili endişeli mi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Çocuğunuz metabolik bozukluğu olduğu için üzgün mü? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Çocuğunuz metabolik bir hastalığa sahip olduğu için kızgın mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Çocuğunuz metabolik hastalığı ile ilgili olarak gelecekte kokuyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Çocuğunuzun arkadaşları ve ailesi | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
| 20. Çocuğunuz metabolik bozukluğu nedeniyle arkadaşları ile bir şeyler yapmakta sorun yaşıyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Diğer çocuklar metabolik bozukluğu nedeniyle çocuğunuzla arkadaş olmak için daha az istekli mi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Çocuğunuz ebeveynlerinin ya da diğer aile üyelerinin, metabolik bozukluğu olması nedeniyle özellikle kendisi için endişe ediyor olmalarından rahatsız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Çocuğunuzun metabolik bozukluğu ile ilgili deneyimleri | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
| 23. Çocuğunuz, insanların metabolik bozukluğu nedeniyle kendisine farklı davranmalarından rahatsız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Çocuğunuz, metabolik bozukluğunu pek çok kişinin anlamamasından rahatsız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Çocuğunuz metabolik bozukluğu nedeniyle dışlanır mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Çocuğunuz başka insanlar onun için üzülmesinde rahatsız oluyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Çocuğunuzun metabolik bozukluğunuzun son 12 aydaki durumu

| | çok az | az | orta derecede | şiddetli | çok şiddetli |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 27. Çocuğunuzun metabolik bozukluğu ile ilgili sorunları son 12 ayda ne kadar şiddetli idi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| + | | | | | |
| | hiç | bir kez | iki kez | 3-5 kez | 6 ya da daha fazla |
| 28. Çocuğunuz son 12 ay içinde acil bir durumda ne sıklıkla hastaneye kaldırıldı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tesekkür ederiz!

4. İlaçların tadından rahatsız oluyor musun?

...ve doktorlar ve hastane ile ilgili deneyimlerine dair sorular

| | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5. Düzenli sağlık kontrollerinin olması seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Kan alınmasından korkuyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Acil bir durum nedeniyle hastaneye gitmen gerekebileceği için endişe ediyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Kan testlerinin sonuçları ile ilgili endişe ediyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

...ve şimdi metabolik bozukluk ile günlük hayatının nasıl olduğuna dair sorular

| | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman | bu konuda sorun yok |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. Metabolik bozukluğun nedeniyle okul ya da meslek eğitimini sürdürmekte zorluk çekiyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Metabolik bozukluğun oyun oynarken ya da diğer aktiviteler sırasında seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Diğerleri gibi iyi hareket edememek seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Çabuk yorulmak seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Sık sık mide bulantısı hissetmek seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Beslenme tüpünün olması seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

... sonraki sorular duyuların hakkında

| | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 15. Mutlu hissediyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Metabolik bozukluğun ile ilgili endişeli misin? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Metabolik bozukluğun olduğu için üzgün müsün? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Metabolik bir bozukluğa sahip olduğun için kızgın mısın? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Metabolik bozukluğun nedeni ile gelecekte korkuyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



| ... ve arkadaşların ve ailen ile ilgili | | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 20. | Metabolik bozukluğun nedeniyle arkadaşların ile bir şeyler yapmakta sorun yaşıyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. | Metabolik bozukluğun nedeniyle diğerleri seninle arkadaş olmak için daha az mı istekli? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. | Ebeveynlerin ya da diğer aile bireylerinin, metabolik bozukluğun olduğu için özellikle seninle ilgili endişeli olmaları seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| ... ve metabolik bozukluğun ile ilgili deneyimlerin | | hiçbir zaman | nadiren | bazen | sıklıkla | her zaman |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 23. | Metabolik bozukluğun nedeniyle insanların farklı davranmaları seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. | Metabolik bozukluğunu birçok insanın anlamaması seni rahatsız ediyor mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. | Metabolik bozukluğun nedeniyle dışlanıyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. | Başka insanlar senin için üzülürse, rahatsız rahatsız oluyor musun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Son olarak, son 12 aydır metabolik bozukluğun ile ilgili bir şeyler öğrenmek istiyoruz. | | çok az | az | orta derecede | şiddetli | çok şiddetli |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 27. | Son 12 ayda metabolik bozukluğun ile ilgili sorunların ne kadar şiddetli oldu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | |
|-----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 28. | Son 12 ay içinde, acil bir durumla ne sıklıkla hastaneye kaldırıldın? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|-----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|

EK-4 Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (8-12 yaş)

Çocuğunuzun Adı Soyadı:

Tarih:

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**

Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**

Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**

Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**

Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4**

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

| Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Bir bloktan fazla yürümek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Koşmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Spor ya da egzersiz yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ağır bir şey kaldırmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Evdeki günlük işleri yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Acısının ya da ağrısının olması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Düşük enerji düzeyi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|---|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Öfkeli hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Uyku ile ilgili zorluklar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Yaşlıları ile geçimi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2. Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Yaşıtları ile oyun oynarken geri kalması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Okul ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|---------------------|----------------|--------------|-----------------|------------------------|
| 1. Sınıfta dikkatini toplayamaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bazı şeyleri unutması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Derslerinden geri kalması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ
Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Ad Soyad:

Tarih:

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
 Eğer senin için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
 Eğer senin için **bazen** sorun oluyorsa **2**
 Eğer senin için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
 Eğer senin için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4**
 Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.
 Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

| Sağlığım ve aktivitem ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Koşmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Bir yerim acır ya da ağrır | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Enerjim azdır | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Duygularıyla ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Öfkeli hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Uyumakta zorluk çekerim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Başkaları ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Yaşıtlarım benimle alay eder | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Okul ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|---|---------------------|----------------|--------------|-----------------|------------------------|
| 1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bazı şeyleri unuturum | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ
Ergen Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (13-18 yaş)

Çocuğunuzun adı Soyadı:

Tarih:

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Ütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**

Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**

Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**

Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**

Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4**

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

| Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Bir bloktan fazla yürümek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Koşmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Spor ya da egzersiz yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ağır bir şey kaldırmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Evdeki günlük işleri yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Acısının ya da ağrısının olması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Düşük enerji düzeyi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|---|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Öfkeli hissetmek | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Uyku ile ilgili zorluklar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|---|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Yaşlıları ile geçimi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|
| 5. Yaşıtlarına ayak uyduramaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|

| Okul ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Sınıfta dikkatini toplayamaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bazı şeyleri unutması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Derslerinden geri kalması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ
Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Ad Soyad:

Tarih:

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
 Eğer sizin için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
 Eğer sizin için **bazen** sorun oluyorsa **2**
 Eğer sizin için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
 Eğer sizin için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4**
 Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.
 Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

| Sağlığım ve aktiviterim ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Koşmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Bir yerim acır ya da ağrır | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Enerjim azdır | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Duygularıyla ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Öfkeli hissedirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Uyumakta zorluk çekerim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Başkaları ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|--|--------------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Yaşıtlarım benimle alay eder | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Okul ile ilgili sorunlar | Hiçbir zaman | Nadiren | Bazen | Sıklıkla | Hemen her zaman |
|---|---------------------|----------------|--------------|-----------------|------------------------|
| 1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bazı şeyleri unuturum | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

EK - 5 ÇDŞG-ŞY

ÇDŞG – ŞY DSM – 5

KASIM 2016

İçindekiler:

A. Tarama Görüşmesi

B. Eldler

- I. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar Eki
- II. Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar Eki
- III. Anksiyete Bozuklukları, Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Travma ile ilişkili Bozukluklar Eki
- IV. Nörogelişimsel, Yıkıcı ve Davranım Bozuklukları Eki
- V. Yeme Bozuklukları ve Madde ile ilişkili Bozukluklar Eki

Erken Başlangıçlı Duygulanım ve Anksiyete Bozuklukları için
İleri Düzey Müdahale ve Hizmet Araştırma Merkezi (ACISR)
Batı Psikiyatri Enstitüsü ve Kliniği

Çocuk ve Ergen Araştırma ve Eğitim (CARE)
Programı, Yale Üniversitesi

Türkçe Çeviri

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) DSM-5 Kasım 2016'nın Türkçe çeviri ve geri-çevirisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üye ve yardımcıları tarafından yapılmıştır (Bu versiyon için katkıda bulunanlar: Fatih Ünal, Ferhunde Öktem, Füsun Çuhadaroğlu Çetin, S.Ebru Çengel Kültür, Devrim Akdemir, Dilşad Foto Özdemir, Halime Tuna Çak, Kevser Tıraş, Cihan Aslan, Merve Bilge Bekler, Büşra Sultan Doğan, Funda Kütük, Emine Taşyürek, Remzi Karaokur, Başak Karabucak, Burak Karakök, Yusuf Karaer, Abdülbaki Artık).

Katılımcı Tarih / / 2 0 Görüşmeci

TEŞEKKÜR

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016, Dr. Joan Kaufman, Dr. Boris Birmaher, Dr. David Axelson, Dr. Francheska Perepletchikova, Dr. David Brent ve Dr. Neal Ryan tarafından yazılmıştır. ÇDŞG'nin bu baskısı, DSM-5 tanıları ile uyumlu olacak şekilde yenilenmiştir ve hem boyutsal hem de kategorik tanısal değerlendirmeler içermektedir.

Yazarlar, bu görüşme aracının eski baskısı üzerinden yürütülen kapsamlı yeniden yapılandırma hizmetlerinden ötürü Dr. Oscar Bukstein, Dr. John Campo, MSW Carrie Christopher Fascetti, Dr. Andrew Gilbert, Dr. Benjamin Goldstein, Dr. Tina Goldstein, Dr. Diane Goudreau, MA Megan Muir Grivas, Dr. Ben Handen, Dr. Ami Klin, Dr. David Kolko, Dr. Walter Kaye, Dr. Rolf Loeber, Dr. Catherine Lord, Dr. Martin Lubetsky, Dr. William Pelham, Dr. David Rosenberg, BA Rita Scholle, MS Eunice Torres ve Dr. John Walkup dahil olmak üzere bu görüşme aracının oluşturulmasında katkıda bulunan bütün danışmanlara teşekkürlerini sunar. Denise Carter-Jackson ve Jason Lyons, MA, eski versiyonları yeniden yapılandırılmaları nedeniyle özellikle teşekkür edilmesi gereken kişilerdir.

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016 yazarları, ayrıca, mevcut ÇDŞG-ŞY için temel oluşturan eski versiyonlar ve bunların yazarlarına da teşekkürlerini sunar; Dr. William Chambers ve Dr. Joaquim Puig-Antich tarafından geliştirilen ve sonrasında Dr. Joaquim Puig-Antich ve Dr. Neal Ryan tarafından revize edilen K-SADS-P (Şimdiki Dönem Şekli); Dr. Helen Orvaschel ve Dr. Joaquim Puig-Antich tarafından geliştirilen K-SADS-E, Dr. Joan Kaufman, Dr. Boris Birmaher, Dr. David Brent, Dr. Uma Rao ve Dr. Neal Ryan tarafından geliştirilen K-SADS-PL ve İleri Düzey Müdahale ve Hizmet Araştırma Merkezi (ACISR, MH66371- Dr. David Brent) desteğiyle Dr. David Axelson, Dr. Boris Birmaher, RN, MPH Jamie Belazny, Dr. Joan Kaufman ve MSN Mary Kay Gill tarafından geliştirilen K-SADS-PL-2009 Geçici Taslak. Bu görüşme aracı aynı zamanda, SADS-L (Spitzer ve Endicott), SCID (Spitzer, Williams, Gibbon ve First), DIS (Robins ve Helzer), ISC (Kovacs), DICA (Reich, Shayka ve Taibleson) ve DUSI (Tarter, Laird, Bukstein ve Kaminer) gibi yapılandırılmış ya da yan-yapılandırılmış birçok psikiyatrik görüşme aracı ile ilgili çalışmalara da teşekkür borçludur. Bu görüşme aracının başlangıcında yer alan görüşme rehberi, öncelikle Dr. Michael Rutter ve Dr. Philip Graham tarafından sağlanmış, yapılan düzenlemelerle son şeklini almıştır.

İÇİNDEKİLER

Tarama Görüşmesi

| | |
|--|----|
| Giriş..... | i |
| Ön Bilgi..... | iv |
| Depresif Bozukluklar..... | 1 |
| Mani..... | 6 |
| Yıkıcı Duygudurum Düzensizliği Bozukluğu..... | 9 |
| Psikoz..... | 10 |
| Panik Bozukluk..... | 12 |
| Agorafobi..... | 13 |
| Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu..... | 14 |
| Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Seçici Konuşmazlık..... | 16 |
| Özgül Fobiler..... | 17 |
| Yaygın Anksiyete Bozukluğu..... | 18 |
| Obsesif Kompulsif Bozukluk..... | 20 |
| Enürezis..... | 22 |
| Enkoprezis..... | 24 |
| Yeme Bozuklukları..... | 26 |
| Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu..... | 29 |
| Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu..... | 31 |
| Davranım Bozukluğu..... | 33 |
| Tik Bozuklukları..... | 36 |
| Otizm Spektrumu Bozuklukları..... | 37 |
| Sigara/Tütün Kullanımı..... | 40 |
| Alkol Kötüye Kullanımı..... | 41 |
| Madde Kötüye Kullanımı..... | 43 |
| Travma Sonrası Stres Bozukluğu..... | 46 |
| Ek Tamamlayıcı Kontrol Listesi..... | 52 |

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (6-18 Yaş)

Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016)

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016, DSM-5 tanı ölçütleri uyarınca çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla boyutsal ve kategorik değerlendirme yaklaşımlarını bir araya getirmektedir. ÇDŞG-ŞY kapsamında görüşme süreci başlatılmadan önce anne-baba ve çocuklardan DSM-5 ölçütlerini içeren 25 maddelik bir belirti değerlendirme ölçeği doldurmaları istenir. Bu boyutsal derecelendirme ölçeklerine verilen yanıtlar daha sonra değerlendirmenin görüşme kısmı sırasında dikkate alınır. ÇDŞG-ŞY şu temel tanıları içerir: Major Depresyon, Süreğen Depresyon, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluklar, Yıkıcı Duygudurum Düzensizliği Bozukluğu, Şizoaffektif Bozukluklar, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Tepkisel Psikoz, Panik Bozukluk, Agorafobi, Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, Basit Fobi, Sosyal Anksiyete Bozukluğu, Seçici Konuşmazlık, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktifite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervoza, Bulimiya, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Otizm Spektrumu Bozuklukları.

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016 yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Görüşme formundaki tarayıcı soruların kelimesi kelimesine uygulanması zorunlu değildir. Bu sorular daha çok her bir maddenin değerlendirilebilmesi için gerekli bilgilere ulaşmanın yollarını göstermek amacıyla verilmiştir. Görüşmeci, bu soruları çocuğun gelişim düzeyine göre uyarlamakta ve özgül bir belirtiyi sorgularken anne-baba ve çocuğun kullandığı dili kullanmakta kendini özgür hissetmelidir.

Anne-baba ve çocuğun DSM-5 değerlendirme ölçeklerine verdiği yanıtları inceledikten sonra ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul, çizelge ve diğer) alınan bilgilerin doğrultusunda değerlendirme yapılır. Çizelge ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Klinik nedenlerden ötürü uygulama sırasında değişiklik yapılabilir.

Farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olması halinde klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Ebeveynler ve çocuk arasındaki uyumsuzluk genellikle öznel sorunlarla ilgili maddelerde ortaya çıkar. Bu durum özellikle suçluluk, ümitsizlik, uyku düzenindeki bozukluklar, varsanlar ve intihar düşünceleri gibi anne-babanın bilemeyebileceği, ancak çocuğun kendisinin var olup-olmadığını kesin olarak söyleyebileceği maddeler için geçerlidir. Uyumsuzluklar gözlemlenebilir bir davranış (okuldan kaçma, yangın çıkarma ya da kompulsif ritüeller gibi) ile ilişkili ise, görüşmeci çelişkili bilgi hakkında anne-baba ve çocukla görüşmelidir. Eğer hala uyumsuzluk sürüyorsa anne-baba ve çocukla birlikte uyumsuzluk nedenlerini konuşmak yararlı olabilir. Sonuçta değerlendirme yapılırken, klinisyen kendi klinik yargısını kullanmak zorunda olacaktır.

Belirtileri değerlendirirken aşağıdaki rehber kullanılmalıdır:

- 1) *Şimdiki Tanılar:* Bozuklukların şimdi durumunu (ŞD) değerlendirirken, belirtiler o atak sırasındaki en şiddetli döneme göre derecelendirilmelidir. *Bu süre içinde bazı belirtilerin (ör: uykusuzluk) azaldığı ya da kaybolduğu dönemler varsa zamanı kaydedilmelidir.* Hastalar genellikle belirtiler en şiddetli dönemdeyken başvururlar. İzlem görüşmesi kapsamındaki değerlendirmelerde belirtiler kısmi remisyonda olabilir.
- 2) *İlaçla Tedavi Edilen Bozukluklar:* İlaçla tedavi edilen bozuklukları (ör: DEHB) değerlendirirken, ilaç tedavisine başlamadan önceki ya da ilaca ara verilen dönemlerdeki en ağır düzeydeki belirti derecelendirmeleri kullanılmalıdır. *İlaçla etkin kontrol sağlanan belirtiler işaretlenmelidir.*
- 3) *Geçmişteki Tanılar:* Bir atağın 'düzelmiş' ya da 'geçmiş' olduğunu söyleyebilmek için, çocuğun o bozukluğa ilişkin belirtileri en az iki aydır göstermiyor olması gereklidir. Geçmişteki bozukluklar bölümü içinde derecelendirilen ataklar, bozukluğun geçmişteki en ağır atağını (GEA) yansıtmalıdır.
- 4) *Zaman Çizgisi:* Tekrarlayan ya da ataklarla seyreden bozuklukları olan çocuklar için, bozukluğun yaşam boyu seyri çıkarılmak ve her bir atağa eşlik eden belirtilerin değerlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla bir zaman çizelgesi oluşturulması önerilir.

Görüşme sürecinde, ilk başta geçmişte kaldığı düşünülen bir hastalığın daha sonra aslında kısmi remisyonda olduğu anlaşılabilir. Şu andaki ve geçmiş dönemdeki ciddiyet değerlendirilirken yapılan düzeltmeler, görüşmenin tamamlanmasından sonra yapılabilir.

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016 uygulanırken şu bölümlerin tamamlanması gerekir: 1) Anne-baba ve çocuk DSM-5 belirti ölçekleri (DSM-5-BÖ); 2) Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi; 3) Tanı amaçlı tarama görüşmesi; 4) Ek tamamlayıcı kontrol listesi; 5) Uygun tanı ekleri ve 6) Özet yaşam boyu tanı kontrol listesi. ÇDŞG-ŞY başlangıçta her bir bilgi kaynağı ile ayrı ayrı tamamlanır. Eğer geçmişte ya da şu anda bir psikopatoloji bulunmamışsa, Tarama Görüşmesinin ardındaki değerlendirmelere gerek olmayacaktır. Özet Yaşam Boyu Tanı Kontrol Listesi, tüm veriler sentezlendikten ve tüm uyumsuzluklar çözümlendikten sonra tamamlanır. ÇDŞG-ŞY görüşmesinin her bir aşaması aşağıda kısaca açıklanmıştır.

DSM-5 Belirti Ölçekleri (DSM-5-BÖ). DSM-5 -BÖ, ÇDŞG görüşmesi başlatılmadan önce anne-baba ve çocuk tarafından ayrı ayrı tamamlanan özbildirim ölçekleri olarak tasarlanmıştır. Bu özbildirim ölçeklerindeki puanlar, ÇDŞG kapsamındaki görüşme aşamasına geçilmeden önce incelenmeli ve ayrılmış olan alana kaydedilmelidir.

- 1) **DSM-5 Belirti Ölçekleri,** geçtiğimiz son iki hafta içerisindeki belirtilerin şiddetlerini değerlendirmek için kullanılan 25 maddeden oluşmaktadır. Anne-baba ve çocuk için DSM-5-BÖ, ÇDŞG çizelgesinin sonuna iliştirilmiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), DSM-5-BÖ ile ilgili kesim noktaları aşıldığında bu kişilerin izlenmelerini ve ilgili bozukluklara ilişkin özgün ölçeklerin kullanılmasını önermektedir. Bu ek ölçeklere <http://www.psychiatry.org/practice/dsm5/online-assessment-measures#Level1> adresinden erişim sağlanabilir ancak bunların ÇDŞG tanı amaçlı değerlendirmenin bir parçası olarak tamamlanması zorunlu değildir.
- 2) **Yapılandırılmamış Başlangıç Görüşmesi.** Bu bölümü tamamlamak yaklaşık 10-15 dakika sürmektedir. Bu bölümde demografik bilgiler, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. Özellikle ikinci sırada sayılan konularla ilgili bilgi almayı unutmamak gerekir. Çünkü bu bilgiler duygudurum belirtilerini (huzursuzluk ve depresyon) seçmede ve işlevsellikteki bozulmayı değerlendirmede çok yardımcı olacaktır. Bu bölüm anne-baba ve çocukla ilk ilişkinin kurulmasını sağlamak için kullanılmalıdır, bu nedenle de uygulamada çok önem verilmelidir.
- 3) **Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi.** Bu kısımda ÇDŞG-ŞY'de yer alan başlıca tanılarn temel belirtileri taranmaktadır. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. *Değerlendirme yapan kişinin, her bir maddeyi değerlendirmesini sağlayacak kadar soru sorması yeterlidir; soruların hepsini ve kelimesi kelimesine sorması zorunlu değildir.* Sorular mümkün olduğunca yansız olmalıdır, yönlendirici sorulardan (ör: üzgün hissediyorsun değil mi? şeklinde) kaçınılmalıdır.

Tarama görüşmesinde derecelendirilen belirtiler hem *şimdiki* hem de *geçmişteki en ağır* ataklar (GEA) için eşzamanlı olarak sorgulanır. Çocukla görüşmeye o belirtiyi hiç yaşamayı yaşamadığını sorarak başlanabilir. Eğer yanıt hayır ise, belirti her iki dönem için olumsuz olarak kaydedilir ve diğer soruya geçilir. Eğer yanıt evet ise, belirtinin zamanı sorgulanır. Eğer belirti belli bir zaman aralığında (ör: şu anda) görülüyor ise, başka herhangi bir zamanda (ör: geçmişte) olup olmadığı araştırılır.

2013

ÇDŞG-ŞY TARAMA GÖRÜŞMESİ:

Giris

sayfa iii/xiv

Tarama görüşmesinde, tanıları listedeki sraya göre sorgulamak zorunlu değildir. Görüşmeci, araştırmaya yapılandırılmamış görüşme sırasında alınan bilgiler doğrultusunda var olan yakınlarla ilişkili bölümlerden başlayabilir. Ancak tarama görüşmesinin tüm bölümleri tamamlanmalıdır ve bunun en kolay yolu baştan sona görüşme aracının takip edilmesi olarak kabul edilir.

Dışlama Ölçütleri. Her bir tanı ile ilişkili temel belirtilerin sorgulanmasından sonra, her bir bozukluğun şimdiki ve geçmiş dönemleri için o bozukluğu dışlama ölçütleri oluşturulmuştur. Çocuğun bu ölçütlerini karşılayıp karşılamadığını ya da çocuğun özgül tanı ile ilişkili birincil belirtileri olup olmadığını belirtmek için bir boşluk bırakılmıştır. Eğer çocuk herhangi bir tanı için dışlama ölçütlerini karşılamazsa (o bozukluk dışlanmamışsa), tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra uygun ekler uygulanmalıdır.

Derecelendirme: Her ne kadar görüşmecilere, hangi belirtilerin sorgulandığına yönelik esneklik sağlanıyor olsa da puanlar katı bir şekilde verilmelidir. ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016 kapsamındaki maddelerin çoğunluğu, 0-3 değerleri arasında derecelendirilir. 0 puan, gerekli bilginin olmadığını, 1 puan belirtinin görülmediğini, 2 puan belirtinin eşik altı düzeylerini ve 3 puan eşik ölçütlerini ifade etmektedir. Bunların dışında kalan diğer maddeler ise 0-2 değerleri arasında derecelendirilir. Bu durumda 0 puan gerekli bilginin olmadığını, 1 puan belirtinin görülmediğini ve 2 puan belirtinin mevcut olduğunu ifade etmektedir. Belirtinin eşik ya da eşik altı ölçütlerini karşılayıp karşılamadığını belirlerken belirtinin şiddeti, sıklığı ve süresi dikkate alınmalıdır. Belli davranış ya da belirtilerin örneklendirilmesini istemek süreci kolaylaştırır. Bir belirti için eşik düzeyini temsil eden 3 puan verilmesi için çocuk eşik değerlendirme ölçütlerini karşılamalı ya da aşmalıdır. Belirti, şiddet açısından, eşik ile eşik altı ölçütleri arasında yer alması halinde belirti, eşik altı (2) olarak derecelendirilir.

Eşik Altı Belirtiler. Belirtilerin eşik altı seyri, bir bozukluğun teşhis edilmesi için yeterli olamayacağından ötürü bazı vakalarda daha kapsamlı araştırma yürütülmesi talep edilebilir. Belirli bir tanı ile ilişkili belirti kümelerinin eşik altı seyri, uzman doktorun ya da araştırma sorumlusunun dikkatine sunulmalıdır. Tarama görüşmesi kapsamında belirli bir tanı ile ilişkili maddelerin her birinde eşik altı seyir gözlemlenmesi halinde bu bölüme ilişkin ek, ilgili klinik semptomatoloji için daha kapsamlı değerlendirme yürütmek adına tamamlanabilir.

4)

Ek Tamamlayıcı Kontrol Listesi. Tarama görüşmesinin en son sayfasındadır. Görüşme sonlandırılana kadar bu bölüm kapalı tutulmalıdır. Uygun boşluklara tamamlanması gereken eklerin, şimdiki ve geçmişteki olası atakların zamanlarıyla birlikte not edilmesi gereklidir.

5)

Tanı Ekleri. ÇDŞG-ŞY içinde beş adet tanı eki yer almaktadır: Ek 1: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar; Ek 2: Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar; Ek 3: Anksiyete Bozuklukları, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Travma ile İlişkili Bozukluklar; Ek 4: Nörogelişimsel, Yıkıcı ve Davranım Bozuklukları; Ek 5: Yeme Bozuklukları ve Maddeye Bağlı Bozukluklar. ÇDŞG-ŞY yapısal olarak ayırıcı tanı sürecini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Tarama görüşmesi ilgili tanı hakkında genel bilgi sağlarken, ekler farklı bozukluklar ile ilişkili belirtilerin ayrıntılı olarak incelenmesini sağlamaktadır.

Bu eklerde yer alan her tanı, Ek Tamamlayıcı Kontrol Listesinde ve her ekin başındaki içindekiler bölümlerinde belirtilmiştir. Tarama görüşmesindeki dışlama ölçütleri, duruma göre hangi ekin tamamlanması gerektiğini belirtmektedir. Tarama görüşmesinde olduğu gibi, eklerde de bir belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını (GEA) değerlendirmek için gerekli olan ölçütleri bulunmaktadır.

Ek tanı listesi değişik tanıların ortaya çıkış sırasında uygun bir şekilde uygulanmalıdır. Örneğin, eğer bir çocukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) 5 yaşında, olası bir Major Depresyon (MD) atağı da 9 yaşında başlamışsa, DEHB için kullanılan ek, MD için kullanılan ekten önce tamamlanmalıdır. Eğer bu çocukta DEHB ile ilişkili bir dikkat sorunu varsa MD araştırması sırasında dikkat sorunlarını araştırırken, başlangıcının ya da daha kötüleşmesinin depresif belirtilerle ilişkili olup olmadığını mutlaka soruşturulması gerekir. Eğer depresif belirtilerin başlaması sonrasında dikkat sorunlarında bir değişiklik yoksa bu belirti, MD ek listesinde kaydedilmemelidir.

Eğer hastalıkların zamanlaması konusunda binişiklik varsa diğerinin seyrini etkileyebilecek hastalıkla ilgili ek önce tamamlanmalıdır. Örneğin madde kötüye kullanımı ve olası Mani ya da Psikoz belirtilerinin olması durumunda, önce madde kullanımı ile ilgili ek tamamlanmalı ve mani ve/veya psikoz belirtileri ile madde kullanımı arasındaki ilişki konusunda dikkatli olunmalıdır.

2013

ÇDŞG-ŞY TARAMA GÖRÜŞMESİ:

Giris

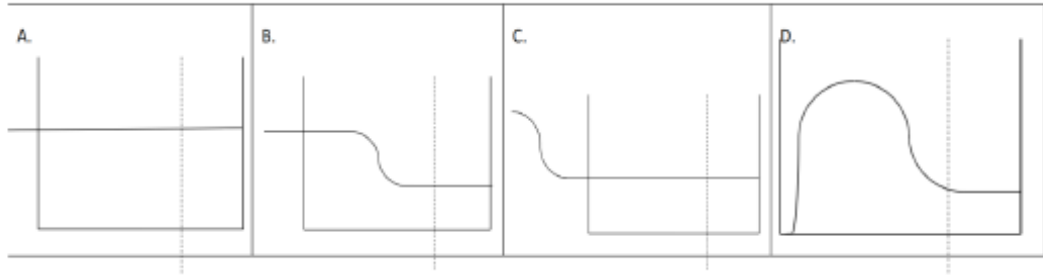
sayfa iv/xiv

6)

Özet Yaşam Boyu Tanı Kontrol Listesi, temel yaşam boyu ve şimdiki durum tanı bilgilerinin kaydedilmesi için tasarlanmış şablondur. Klinisyenler / Araştırmacılar ek olarak daha özgün bilgiler girmekte serbesttir (ör; atak başlangıç/bitiş tarihleri ya da atak süreleri). İzlem Özet Tanı Kontrol Listesi, hastalığın zamansal seyrini kaydetmek adına tasarlanmış bir şablondur. Bu şablon kontrol listeleri, ÇDŞG kapsamındaki her bir ekin sonunda yer almaktadır.

- *İzlem Çalışmalarında ÇDŞG'nin Uygulanması*: Katılımcıların boylamsal olarak gözlemlenmesinde ÇDŞG uygulanırken en son yürütülen görüşmeden itibaren belirtilerin ve tanılarn derecelendirilmesi önemlidir. Şimdiki Durum değerlendirmeleri için zaman çizelgesi, çalışmanın amacı doğrultusunda tanımlanmalıdır. Örneğin, Şimdiki Durum belirtileri, görüşme gerçekleştirilmeden 1 ay önceki ay döneme ilişkin olabilir (ya da 2 hafta ya da 2 ay öncesi, vs.). Buna bağlı olarak, belirtiler ve tanılar, şimdiki durum dönemi içerisinde belirtilerin en çok gözlemlendiği zamanı temel alarak değerlendirilir. Geçmiş belirtiler ve tanılar, son görüşmenin yapıldığı tarih ile Şimdiki Durum değerlendirme dönemi olarak belirlenen tarih arasındaki en şiddetli semptomatoloji verilerine dayanarak değerlendirilir. Bu kurallar daha çok depresyon ve mani/hipomani gibi ataklar şeklinde seyreden bozukluklar için geçerlidir. Boylamsal değerlendirmelerde ÇDŞG uygulanırken geçerli olacak zaman çizelgelerin *önceden* hazırlanması önerilir. Daha sonra izlem görüşmelerinden elde edilen sonuçlar, *Boylamsal Özet Tanı Kontrol Listesi*'ne kaydedilir. Araştırmacılar tarafından boylamsal özet tanı kontrol listesinde her bir çalışmanın amacı, yöntemi ve çıktı tanımlamalarına (ör; remisyon, iyileşme, nüksetme) uyarlanması için bazı değişikliklerin yapılması gerekli olabilir.

Aşağıda gösterildiği üzere, ÇDŞG hastalığın seyrini betimlemek için kullanılabilir. Aşağıda verilen her bir şemanın sol tarafında yer alan ilk iki çizgi arasındaki boşluk, son değerlendirme ile "şimdiki durum atağı" arasında geçen zaman dilimi kapsamında hastalığın seyrini ve sağ tarafındaki boşluk şimdiki durumdaki (ör; son iki ay) belirtilerin gidişini betimlemektedir.



Açıklayıcı Bilgiler. A) Şekil A, bir çocuğun son görüşme itibarıyla kronik hastalık seyrini betimlemekte; B) Şekil B, bir çocuğun son görüşmede bütün belirtileri gösterdiğini ve izlem görüşmesine kadar geçen sürede geçmişteki en ağır atak sırasında belirtileri göstermeye devam ettiğini, sonrasında izlem görüşmesinde belirlenen "şimdiki durum" zaman aralığında kısmi remisyonunda olduğunu betimlemekte; C) Şekil C, bir çocuğun "geçmiş" ya da "şimdiki durum" izlem görüşmelerinde kısmi remisyonunda olduğunu ve şu anda da bu kısmi remisyonun devam ettiğini betimlemekte; D) Şekil D, ilk görüşmede hiçbir belirti göstermeyen bir çocuğun izlem görüşmesi için belirlenen zaman aralığında bütün belirtileri gösterdiğini ancak "şimdiki durum" izlem zaman aralığı sırasında kısmi remisyonunda olduğunu betimlemekte.

Yapılandırılmamış Başlangıç Görüşmesinin Uygulanması için Öneriler

Yapılandırılmamış görüşme 15 dakika sürmelidir. Bu görüşmede amaç; aile ile ilk ilişkiyi kurmak, çocuğun şu andaki belirtileri, önceki psikiyatrik sorunları ve genel işlev düzeyi hakkında ayrıntılı bilgi almaktır. Çocuğun ve anne-babanın kendilerini rahat hissetmeleri için ilk birkaç dakika genel konular hakkında sohbet edilmesi önerilir.

Önce basit demografik bilgilerle başlanabilir. Bu birçok insan için üstünde konuşması kolay bir konudur ve görüşmecinin de ailenin o andaki durumunu ve yaşam koşullarını anlamasını sağlar. Diğer tıbbi hastalıklar ve gelişim öyküsü ile ilgili bilgiler anne-babadan alınmalıdır. Bu bilgiler ayrıntılı tanı yapmayı kolaylaştırır. Çocuğu bu konular hakkında sorular yönelterek yormanın gereği yoktur.

2013

ÇDŞG-ŞY TARAMA GÖRÜŞMESİ:

Bakımveren / Kardes Bilgileri

sayfa vi/xiv

ANNE-BABA KATILIMI

Görüşme için bilgi sağlayan kişi kim?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="radio"/> Biyolojik Anne-Baba | <input type="radio"/> Evlat edinen / koruyucu anne | <input type="radio"/> Büyükanne-baba |
| <input type="radio"/> Biyolojik anne | <input type="radio"/> Evlat edinen / koruyucu baba | <input type="radio"/> Diğer akrabalar |
| <input type="radio"/> Biyolojik baba | <input type="radio"/> Üvey anne | <input type="radio"/> Diğer |
| <input type="radio"/> Evlat edinen anne-baba | <input type="radio"/> Üvey baba | |

Diğer ise lütfen belirtin:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

BİRİNCİL BAKIMVEREN

Adı: (çocuk ile yaşıyor)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Soyadı:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Bu Çocuğun:

- | | | | |
|---|---|-------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> Biyolojik Annesi | <input type="radio"/> Biyolojik Babası | <input type="radio"/> Koruyucu Anne | <input type="radio"/> Koruyucu Baba |
| <input type="radio"/> Üvey Annesi | <input type="radio"/> Üvey Babası | <input type="radio"/> Teyze/Hala | <input type="radio"/> Dayı/Amca |
| <input type="radio"/> Evlat Edinen Anne | <input type="radio"/> Evlat Edinen Baba | <input type="radio"/> Büyükanne | <input type="radio"/> Hiçbiri |
| | | | <input type="radio"/> Diğer (belirtin): |
| | | | <input type="radio"/> Büyükbaba |

İKİNCİL BAKIMVEREN

Adı: (çocuk ile yaşıyor)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Soyadı:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Bu Çocuğun:

- | | | | |
|---|---|-------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> Biyolojik Annesi | <input type="radio"/> Biyolojik Babası | <input type="radio"/> Koruyucu Anne | <input type="radio"/> Koruyucu Baba |
| <input type="radio"/> Üvey Annesi | <input type="radio"/> Üvey Babası | <input type="radio"/> Teyze/Hala | <input type="radio"/> Dayı/Amca |
| <input type="radio"/> Evlat Edinen Anne | <input type="radio"/> Evlat Edinen Baba | <input type="radio"/> Büyükanne | <input type="radio"/> Hiçbiri |
| | | | <input type="radio"/> Diğer (belirtin): |
| | | | <input type="radio"/> Büyükbaba |

BİYOLOJİK ANNE

Adı:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Soyadı:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Çocuk biyolojik annesi ile mi yaşıyor ?

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| <input type="radio"/> Evet | <input type="radio"/> Hayır |
|----------------------------|-----------------------------|

Anne ile birlikte yaşamıyorsa iletişime geçme sıklığını/ilişkinin niteliğini belirtin:

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Annesi vefat etmiş | <input type="radio"/> İlişkinin niteliği: |
| <input type="radio"/> Annesi hayatta, düzenli olarak ziyaret ediyor | <input type="radio"/> Mükemmel |
| <input type="radio"/> Annesi hayatta, düzensiz olarak iletişime geçiyor | <input type="radio"/> Çok İyi |
| <input type="radio"/> Annesi hayatta, hiçbir şekilde iletişim kurmuyor | <input type="radio"/> İyi |
| | <input type="radio"/> Kötü |

2013

ÇDŞG-ŞY TARAMA GÖRÜŞMESİ:Bakımveren / Kardeş Bilgileri

sayfa vii/xiv

BİYOLOJİK BABA

Adı:

Soyadı:

Çocuk biyolojik babası ile mi yaşıyor ?

 Evet Hayır

Baba ile birlikte yaşamıyorsa iletişime geçme sıklığını/ilişkinin niteliğini belirtin:

 Babası vefat etmiş Babası hayatta, düzenli olarak ziyaret ediyor Babası hayatta, düzensiz olarak iletişime geçiyor Babası hayatta, hiçbir şekilde iletişim kurmuyor

İlişkinin niteliği:

 Mükemmel Çok İyi İyi Kötü**KARDEŞ BİLGİLERİ**

Adı:

Soyadı:

Yaşı:

 Üvey Kardeş Öz Kardeş

Çocuk ve Kardeşi arasındaki ilişkinin niteliği

 Mükemmel Çok İyi İyi Kötü

Adı:

Soyadı:

Yaşı:

 Üvey Kardeş Öz Kardeş

Çocuk ve Kardeşi arasındaki ilişkinin niteliği

 Mükemmel Çok İyi İyi Kötü

Adı:

Soyadı:

Yaşı:

 Üvey Kardeş Öz Kardeş

Çocuk ve Kardeşi arasındaki ilişkinin niteliği

 Mükemmel Çok İyi İyi Kötü

Aile içinde ya da birlikte yaşadığım insanlar arasında kime daha yakınsın ? _____
