



Derleme | Review

NADİR HASTALIKLARA ERİŞİM PORTALI ORPHANET VE ORPHACODE: YENİ NESİL HASTALIK KODLAMA

ORPHANET AND ORPHACODE: ADVANCING RARE DISEASE NOMENCLATURE

Emrah Yücesan^{1*}, Ömer Faruk Düzenli¹, Uğur Özbek²

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Nörogenetik Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Nadir ve Tanısız Hastalıklar Platformu, İzmir, Türkiye.



Öz

Giriş: Nadir Hastalıklar (NH), bu başlık altında toplanan bir kısım hastalığın, görülme sıklıkları dikkate alınarak isimlendirilmesi sonucu ortaya çıkan, görece yeni bir tanımlamadır. Tanım olarak NH, küresel ölçekte kabul görmüş olsa da, ülkelerin kendi gerçekliklerinden hareketle farklı kapsamlar altında incelenmektedir. AB tarafından fonlanan Orphanet portalına göre 6172 adet tanımlı NH'lerin tümü bir araya getirilerek kataloglanmış ve NH başlığı altında sınıflandırılmıştır. AB'nin kabul ettiği prevalans değeri dikkate alındığında ve nadir kanserlerin, enfeksiyon hastalıklarının ve zehirlenmelerin dışlandığı bir çalışmanın sonuçlarına göre dünya genelinde 263-446 milyon bireyin NH'den mustarip olduğu bildirilmiştir. Kapsam: Hangi hastalığın "nadir" olacağına karar verilmesi, prevalans değerlerine göre belirlenirken eş zamanlı olarak bu hastalıklara dair verilerin bütünleştirilmesinin gereği ortaya çıkmıştır. Farklı referanslardan köken alan NH terminolojilerinin sağlık bilgi sistemlerinde tektipleştirilmesi, başlangıç olarak hastalıkların kodlarının belirlenmesinde bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalık sınıflandırması için farklı şekillerde kodlar içeren sistemler bulunmaktadır. Orphanet veri tabanında 6200'ün üzerinde NH (bu hastalıkların alt tipleri dahil edilmeden) listelenmiştir. Bu gruptaki hastalıkların yaklaşık %72'si genetik temellidir ve %84,5'inin prevalansı <1/1.000.000'dur. Diğer hastalık kodlamaları, doğrudan NH'ye odaklanmadığından, doğal olarak çeşitli eksiklikler barındırmaktadır. Bu sorunu aşmak için Orphanet tarafından getirilen öneri ise tümünün ORPHACode'larının verilmesi ve diğer sistemlerle uyumlu hale getirilmesi olmuştur. Bu durum ilk bakışta, yeni bir kodlama sistemi gibi görünse de durum tam olarak böyle değildir. Sonuç: Ulaşılmak istenen nihai hedef, tüm kodlara dair eldeki verilerin, tek bir platforma (ORPHACode) uygun hale getirilmesi ve bu sayede tanı ve takip süreçlerinin kolaylaştırılmasıdır. Bu derleme kapsamında da Orphanet ve ORPHACode sistemine dair farkındalığın ülkemizde artırılması ve kullanımının yaygınlaşması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalıklar, Orphanet, ORPHACode

ABSTRACT

Introduction: Rare Diseases (RD) is a relatively new definition that emerged as a result of naming certain diseases under this category based on their prevalence. Although RD is globally recognized as a definition, different countries examine them within various scopes according to their own realities. According to the Orphanet portal, funded by the EU and detailed below, a total of 6,172 diagnosed diseases (71.9% of which have genetic causes and 69.9% of which have childhood onset) are classified under the RD category. Considering the prevalence value accepted by the EU and excluding rare cancers, infectious diseases, and poisonings, it has been reported that 263-446 million individuals worldwide suffer from RD. Scope: The classification of a disease as "rare" is determined by prevalence values, while simultaneously highlighting the need to integrate data on these diseases. Standardizing RD terminologies, originating from various references, within health information systems is initially necessary for defining disease codes. RD coding systems include several different systems which contain different types of codes. The Orphanet database lists over 6,200 diseases (excluding subtypes). Approximately 72% of these diseases have a genetic basis, and 84.5% have a prevalence of <1/1,000,000. Since other disease coding systems do not directly focus on RD, they naturally contain various deficiencies. To address this issue, Orphanet has proposed assigning all diseases ORPHACodes and ensuring compatibility with other systems. At first glance, this may seem like a new coding system, but this is not entirely the case. Conclusion: The ultimate goal is to adapt all available data to a unified platform (ORPHACode), thereby facilitating diagnosis and follow-up processes.

Keywords: Rare diseases, Orphanet, ORPHACode

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Emrah Yücesan; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Nörolojik Bilimler Enstitüsü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerleşkesi Kocamustafapaşa Caddesi No:53 Cerrahpaşa 34098 Fatih, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (535) 286 67 89, e-posta/e-mail: emrah.yucesan@iuc.edu.tr

Başvuru/Submitted: 05.03.2025

Kabul/Accepted: 12.09.2025

Online Yayın/Published Online: 22.10.2025



Giriş

Nadir Hastalıklar

Nadir Hastalıklar (NH), görülme sıklığına göre tanımlanan görece yeni bir kavramdır. Tanım küresel ölçekte kabul görse de ülkeler farklı prevalans eşiklerini kullanmaktadır. Bu farklılık, hangi hastalıkların NH kapsamına alınacağını belirler. Örneğin, Avrupa Birliği ülkelerinde prevalans sınırı 1999 yılında 1/2000 olarak belirlenmiştir. ABD’de ise bu eşik, toplum genelinde 200.000 veya daha az kişiyi etkileyen hastalıklar şeklinde tanımlanmıştır. Nüfusa oranlandığında bu oran yaklaşık 86/100.000 olarak belirlenmiştir.¹⁻³ Bahsedilen gruptaki hastalıkların genel adı “Nadir” kelimesi ile tanımlanmış olsa da etkilenmiş bireyler AB’de yaklaşık 30 milyon, ABD’de 25-50 milyon vakaya karşılık gelmektedir. Ayrıca Avustralya’da da toplam popülasyonun %8’i NH tanılıdır.⁴ Yukarıda belirtildiği gibi ülkeler arasında, hangi hastalığın NH kapsamında ele alınması konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır. Buna son bir örnek olarak; Çin’de hastalık prevalansı 1/500.000 ve daha az olan durumlar ile insidansı 1/10.000 olan vakalar NH kapsamında değerlendirilmektedir.⁵

NH’lerin tümünün bir araya getirilerek kataloglandığı, AB tarafından fonlanan ve aşağıda ayrıntılandırılacak olan Orphanet portalına göre 6172 adet tanıli hastalık (%71,9’u genetik nedenlidir ve %69,9’u çocukluk çağı başlangıçlıdır), NH başlığı altında sınıflandırılmıştır. AB’nin kabul ettiği prevalans değeri dikkate alındığında ve nadir kanserlerin, enfeksiyon hastalıklarının ve zehirlenmelerin dışlandığı bir çalışmanın sonuçlarına göre dünya genelinde 263-446 milyon bireyin NH’den mustarip olduğu bildirilmiştir.¹ Akılda tutulması gereken önemli bir diğer nokta ise NH’nin coğrafi farklılık gösterebilmesidir. Bu durum, klinik olarak çok sayıda komorbid kondisyonun bir arada bulunmasına neden olmaktadır. Böylece, tanı süreçleri zorlaşmakta ve uzun sürelerle yayılmaktadır. Ayrıca, terapötik seçenekler kısıtlanmaktadır. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde NH’nin oldukça ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır.

Dünyada Nadir Hastalıklar ve Orphanet’in Kuruluşu

NH’nin karşılaştığı en büyük sorun, konunun uzmanları da dahil olmak üzere, bilinirliğinin ve toplumsal farkındalığının istenen düzeyde olmamasıdır. Bu eksiğin giderilebilmesi, başlangıçta Batı olmak üzere, dünyanın pek çok ülkesinde NH çalışmalarının ve çalışanlarının bilgi düzeylerini artırmak için, önceleri bağımsız şekilde yapılmış olan farklı derneklerin zaman içinde bir araya getirilmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda ABD’de 1983 yılında, NH tedavisinde kullanılan Yetim İlaçları düzenleyen Orphan Drug Act (Yetim İlaç Yasası) kabul edilmiştir.⁶ NH’nin tedavisinde kullanılacak ilaçların statüsünü, geliştirme basamaklarını düzenleyen bu yasa, Yetim İlaçlara dair bağlayıcı bir hukuki zemin oluşturulması amacıyla yürürlüğe girmiştir. Değinen kanunun yayımlanmasında ABD’de merkezi bulunan NORD (*National Organization for Rare Diseases*, Nadir Hastalıklar İçin Ulusal Organizasyon) tarafından yürütülen kamuoyu baskısı büyük etken olmuştur. 1970’lerin sonlarına doğru, direkt NH odaklı faaliyetleri gerçekleştirmek için kurulan

bu örgüt, şemsiyesi altında çok sayıda topluluğu barındırmaktadır. Bu yapısıyla, NH ilişkili konularda çeşitli eğitimler ile gerekmesi halinde ilgililere hukuki destek vermekte ve bilimsel araştırmalara dair de çeşitli katkılar sunmaktadır.⁷

ABD’nin NH konusunda öncü olmasından 20 sene kadar sonra, 1997’de AB bünyesinde EURORDIS (*European Organisation for Rare Diseases*, Avrupa Nadir Hastalıklar Organizasyonu) kurulmuştur. EURORDIS’e destek sunan ülke sayısı 74’tür ve 1000’den fazla NH hasta organizasyonu bu ana çatının altında toplanmaktadır (<https://www.eurordis.org/about-eurordis>). Türkiye’den de sekiz NH derneği (DMD Aileleri Derneği, Duchenne Kas Hastalığı ile Mücadele Derneği, Kifder, Mukopolisakkaridoz ve Benzeri Lizozomal Depo Hastalıkları Derneği, Pulmoner Hipertansiyon ve Skleroderma Hasta Derneği, Sistinozis Hastaları Derneği, SMA Hastalığı ile Mücadele Derneği, Yüzümle Mutluyum Derneği) bu çatıya üyedir (<https://www.eurordis.org/who-we-are/our-members/>)

Bilindiği üzere hastalıkların dijital ortamda standart hale gelmiş kodları mevcuttur. Bu kodlar, OMIM ve ICD gibi sık kullanılan veri tabanlarında bulunmaktadır. Orphanet bu farklı kodların derlendiği bir bilgisayar ara yüzü olarak da tasarlandığından, kodların uyumlu hale getirilmesini ve tek bir kaynaktan tüm veriye erişimin sağlanmasını olanaklı hale getirmiştir. Orphanet veri tabanının işlevine ve potansiyel kullanıcılara sağladığı avantajlara dair literatürde derlenmiş bilgiler mevcuttur.^{8,9} Aşağıda Orphanet veri tabanının ülkemizdeki süreçleri açıklanıp, veri tabanının kullanımına dair örnekler sunulacaktır.

Literatür Taraması Yöntemi

Nadir hastalıklar, Orphanet, ORPHAcod ve bu kodların sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu ile ilgili yayınları belirlemek amacıyla kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Bu amaçla PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanları sistematik olarak taranmış, şu anahtar kelime kombinasyonları kullanılmıştır: “nadir hastalık(lar)”, “Orphanet”, “ORPHAcod”, “ICD-10”, “ICD-11”, “hastalık kodlama”, “sağlık bilgi sistemi(leri)”.

Arama, Orphanet’in ilk dönem çalışmalarını ve ICD-11 ile ORPHAcod’a ilişkin en güncel gelişmeleri kapsayacak şekilde 2000–2024 yılları arasını içermiştir. Sadece İngilizce yayımlanmış makaleler değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca ilgili makalelerin kaynakçaları incelenerek ek yayınlara ulaşılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

1. Nadir hastalıkların sınıflandırılması, kodlanması veya kaydedilmesine odaklanan makaleler.
2. Orphanet veya ORPHAcod uygulamasını ele alan çalışmalar.
3. ORPHAcod ile ICD-10 veya ICD-11 gibi uluslararası kodlama sistemleri arasındaki ilişkiyi tartışan yayınlar.

Dışlama kriterleri:

1. Hastalık sınıflandırması veya kodlama ile doğrudan ilişkisi bulunmayan makaleler.
2. Kodlama veya sınıflandırma boyutu içermeyen olgu sunumları.

Bu yapılandırılmış yaklaşım, ORPHAcod’un nadir hastalıkların sınıflandırılmasındaki rolü ve ICD sistemleri ile ilişkisine dair mevcut kanıtların kapsamlı biçimde ele alınmasını sağlamıştır.

Orphanet

ORPHAcod Gerekliliği ve Kullanımı

Hangi hastalığın “nadir” olacağına karar verilmesi, prevalans değerlerine göre belirlenirken eş zamanlı olarak bu hastalıklara dair verilerin bütünleştirilmesinin gereği ortaya çıkmıştır. Farklı referanslardan köken olan NH terminolojilerinin sağlık bilgi sistemlerinde tektipleştirilmesi, başlangıç olarak hastalıkların kodlarının belirlenmesinde bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. NH, ICD-10, ICD-11, SNOMED-CT, OMIM, MeSH, MeDRA, UMSL ve GARD olarak farklı şekillerde kodlar içeren sistemler bulunmaktadır.¹⁰ Bu kadar çeşitlilikte ve farklı kodun bulunması, özellikle tanı süreçlerinin sağlık veri sistemine aktarılmasında çeşitli zorluklara neden olmaktadır. Örneğin ICD-10 kodlamasında birçok NH, yetersiz şekilde bulunmaktaydı. Bu durumu aşmak için ICD’yi revize etmek maksadıyla DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından Orphanet kapsamındaki NH için bir Danışma Grubu kuruldu.¹¹ Sonrasında ICD-11, 2019 senesinde kabul edildi, Ocak 2022 tarihinde ise yürürlüğe girdi. ICD-11, yaklaşık 5500 NH isimlendirmesini ve bunların eşanlamlılarını içermektedir. Spesifik olmayan morbidite ve mortalite istatistikleri MMS kodu altında toplandı.¹² Aynı dönemde Orphanet veri tabanında ise 6200’ün üzerinde hastalık (bu hastalıkların alt tipleri dahil edilmeden) listelenmiştir. Bu gruptaki hastalıkların yaklaşık %72’si genetik temellidir ve %84,5’inin prevalansı <1/1.000.000’dur.¹ Diğer hastalık kodlamaları, doğrudan NH’ye odaklanmadığından, doğal olarak çeşitli eksiklikler barındırmaktadır. Bu sorunu aşmak için Orphanet tarafından getirilen öneri ise tümüne ORPHAcod’larının verilmesi ve diğer sistemlerle uyumlu hale getirilmesi olmuştur. Bu durum ilk bakışta, yeni bir kodlama sistemi gibi görünse de durum tam olarak böyle değildir. Amaçlanan nihai hedef, tüm kodlara dair eldeki verilerin, tek bir platforma (ORPHAcod) uygun hale getirilmesi ve bu sayede tanı ve takip süreçlerinin kolaylaştırılmasıdır. ORPHAcod’un diğer bileşenleri kendisine entegre etmesinin en önemli nedeni, Orphanet’in doğrudan AB Komisyonu tarafından desteklenmesidir. Bu durum, NH araştırmalarında karar vericilerin inisiyatif alıp, yaptırım güçlerini kullanmalarının önemini bilhassa gözler önüne sermektedir. ORPHAcod’ların önerilmesinin ve uygulamaya konulmasının ikinci bir gerekçesi, hastalıkların tanılarındaki eksiklik durumu ve her bir NH’nin eksiksiz olarak bildirilmesinin zorunluluğudur.

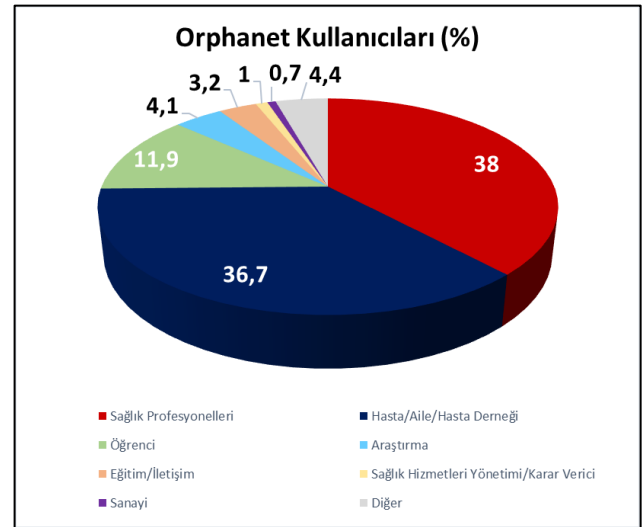
2023 yılında, Mazzucato ve ark.¹⁰ tarafından yayımlanan ve ORPHAcod’ların yararı üzerine yapılan bir çalışmada, NH’den mustarip hasta sayısının ve bu bireylerin doğru tanıların belirlenmesinin, mevcut kodlama sistemleri ile tespitinin zorluğundan bahsedilmiştir. Aynı çalışmada ORPHAcod’larının kullanımlarının, Çekya, Malta, Romanya, İspanya ve İtalya (Veneto bölgesi) olmak üzere beş farklı Avrupa ülkesinde denenmesinin sonuçları bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; 3133

ORPHAcod’un kullanıldığı ve incelenen bu kodları içeren hastalıkların %53,6’sının <1/1.000.000 prevalansta oldukları bildirilmiştir. Bunlar arasında da %31,3’ü embriyogenez kaynaklı Nadir Gelişimsel Bozukluklar’dan, %17,6’sının ise Nadir Nörolojik Hastalıklar’dan oluştuğu aynı makalede belirtilmiştir. İncelenen vakaların %83,4’üne karşılık gelen ICD-10 kodlarına göre, ORPHAcod’lar, daha kesin ve doğru tanıya ulaşılmasını sağlamıştır.¹⁰ Değinen farklılığın ortaya çıkardığı sorunların aşılmasını hedefleyen NH Uzman Grup Komisyonu “Nadir Hastalıkların Sağlık Bilgi Sistemlerinde Kodlanmasının Yolları Hakkında Öneriler” başlıklı bir kitapçık yayımlanmıştır.¹³

Yukarıda özetle bahsedilen konular hakkında, uluslararası bir uzlaşma adresi olmaya en yakın aday olan Orphanet’in bileşenleri, faaliyetleri, amacı ve kullanımı aşağıda ayrıntılandırılacaktır.

Orphanet Kapsamı

Orphanet, kâr amacı gütmeyen bir internet portalıdır. Bünyesinde, aralarında Türkiye’nin de olduğu 41 ülke kayıtlı olarak bulunmaktadır (Şekil 1). Ana amacı, yukarıda da kısaca değinildiği haliyle NH özelinde, internet ortamında bir fihrist oluşturmak ve tüm paydaşları bir araya getirmektir.¹⁴ Bunun yapılmasındaki ana itki ise hem NH çalışanlarının, aralarındaki işbirliklerinin geliştirilmesi hem de tanı, takip ve tedavi süreçlerinde konunun uzmanları ile hastaları/hasta yakınlarını buluşturmadır. Bu sayede tek bir kaynaktan bilgi akışı sağlanacak ve NH konusundaki heterojen işleyiş düzenlenecektir.



Şekil 1. Orphanet üyelerinin Haziran 2024 tarihi itibarıyla üyelik durumları¹⁶

Orphanet kendi veri tabanında bildirdiğine göre, üç ana amaç etrafında çalışmalarını sürdürmektedir. Bunlar: i) Orphanet nadir hastalık isimlendirmesine (ORPHAcod) bağlı kalarak, NH alanında ortak bir dil sağlanması araştırmacıların birbirlerini anlamalarına imkan vermesi ve bu hastalıkların sağlık, araştırma alanlarındaki görünürlüğünü artırması, ii) NH ve uzmanlıklar hakkında yüksek kalitede bilgi sağlayarak, tüm paydaşların bilgiye eşit olarak erişiminin sağlanması: Kullanıcıları ve bu alandaki aktörleri çevrimiçi bilgi kalabalığı içinde doğru

şekilde yönlendirmesi, iii) NH hakkında bilgi üretimine katkıda bulunmak ve NH'yi daha iyi anlamak için bulmacanın parçalarını bir araya getirmesidir. Bu amaçlar doğrultusunda ilgililere, NH hakkında, mevcut yayımlanmış uzman sınıflandırmalarını (OMIM, ICD10, MeSH, MedDRA, GARD ve UMLS) da dikkate alarak geniş bir envanter oluşturmak, eş zamanlı olarak HPO kullanılarak fenotipik özelliklerin belirtilmesini sağlanmaktadır. Bununla birlikte, İngilizce olarak hazırlanan portalın diğer dillere çevrilmesi ile bütüncül bir NH ansiklopedisi oluşturmak ve NH tedavisinde kullanılan Yetim İlaçların envanterini içeren bir bilgi kaynağı olmak diğer bir amaç olarak bildirilmiştir. Orphanet'in diğer amaçları ise şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Orphanet ağına dahil olan her ülkede nadir hastalıklar alanında uzman klinikler, tıbbi laboratuvarlar, devam eden araştırma projeleri, klinik deneyler, kayıtlar, ağlar, teknolojik platformlar ve hasta örgütleri hakkında bilgi sağlayan uzman kaynakları rehberi olmak
2. Kullanıcıların belirtiler ve semptomlar ile arama yapmasına olanak tanıyarak, teşhise yardımcı bir araç olmak
3. Acil tıbbi bakım ve anestezi için öneri ve kılavuzların bir ansiklopedisi olmak
4. NH ve Yetim İlaçlar alanında bilimsel ve politik güncel gelişmelere genel bir bakış sunan, İngilizce, Fransızca ve İtalyanca olarak hazırlanan iki haftada bir ilgililere sunulan bir bülteni (OrphaNews), düzenli olarak yayımlamak
5. İnternet sitesinden doğrudan indirilebilen, kapsayıcı temalar üzerine odaklanan Orphanet Rapor Serisi isimli tematik raporlar koleksiyonu oluşturmak
6. Yeniden kullanılabilir ve hesaplanabilir formatta NH ve Yetim İlaçlarla ilgili yüksek kalitede veri setleri sağlayan bir platform olan Orphadata'yı oluşturmak
7. Orphanet veri tabanından türetilmiş, NH için yapılandırılmış bir kelime dağarcığı olan Orphanet Nadir Hastalık Ontolojisi (ORDO), hastalıklar, genler ve diğer ilgili özellikler arasındaki ilişkileri belirlemek¹⁵

Orphanet yapılanma olarak, yürütücülüğünü Fransa'nın yaptığı, katılımcı her ülkeden bir "Ulusal Takım Koordinatörü"nü bulduğu araştırmacılarla faaliyetlerini yürütmektedir. Bu koordinatörlüklere ilave olarak dokuz ülkeden de doğrudan üye olmamakla birlikte "İletişim Noktaları" olarak tanımlanmış araştırmacılar mevcuttur. Türkiye, Orphanet'te tam üye olarak bulunmakta ve "Ulusal Takım Koordinatörü" olarak Prof. Dr. Uğur Özbeke, Prof. Dr. İlhan Satman ile Prof. Dr. Onur Burak Dursun tarafından temsil edilmektedir.¹⁶ Yapılanması, paydaşları, amaçları özetle bildirilen Orphanet portalının kullanımı ve kullanıcılara sağladığı kolaylıklarla, muhtemel kullanıcı grupları aşağıda ayrıntılandırılacaktır.

Orphanet Kullanımı

Orphanet portalında ilgilenilen bir hastalığı araştırmak ve o hastalıkla ilgili ayrıntılı bilgilere ulaşmak için ilk olarak

hastalığın adını, OMIM'deki ismini, gen adını ya da sembolünü, ICD-10, ICD-11 kodlarını veya da ORPHACode numarası yazılabilir (Şekil 2). Anlaşılması açısından Şekil 2'de bir örnek olarak "Atipik juvenil parkinsonizm" verilmiştir. Bu değerlerden biri girildiğinde hastalığa dair çok sayıda bilgiye ulaşılabilir. Örnek olarak; i) hastalığın tanımı, ii) prevalansı, iii) kalıtım modeli, iv) başlangıç yaşı, v) OMIM ve UMLS kodlarına kolaylıkla erişilebilmektedir. İlave olarak hastalığın "epidemiolojisi", "klinik tanımlaması", "etiyojisi" ve "genetik danışma" bilgilerine ulaşılabilir. Son olarak hastalığın, sınıflandırılması, etiyopatogeneze görevli gen veya genlerin bilgileri, klinik bulgular ve semptomlar, hastalıkla ilgili çalışmalar yürüten merkezler, tanı testlerinin yapıldığı laboratuvarlar, hasta organizasyonlarının ve varsa federasyonlarının isimleriyle beraber erişim bilgileri, araştırma projeleri, biyobankaların bilgileri gibi çok sayıda bilgi bir arada bulunmaktadır (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/391411?name=Atypical%20juvenile%20parkinsonism&mode=name>).

Örnek olarak verilen "atipik juvenil parkinsonizm" özelinde bu bilgiler şu şekilde verilmiştir:

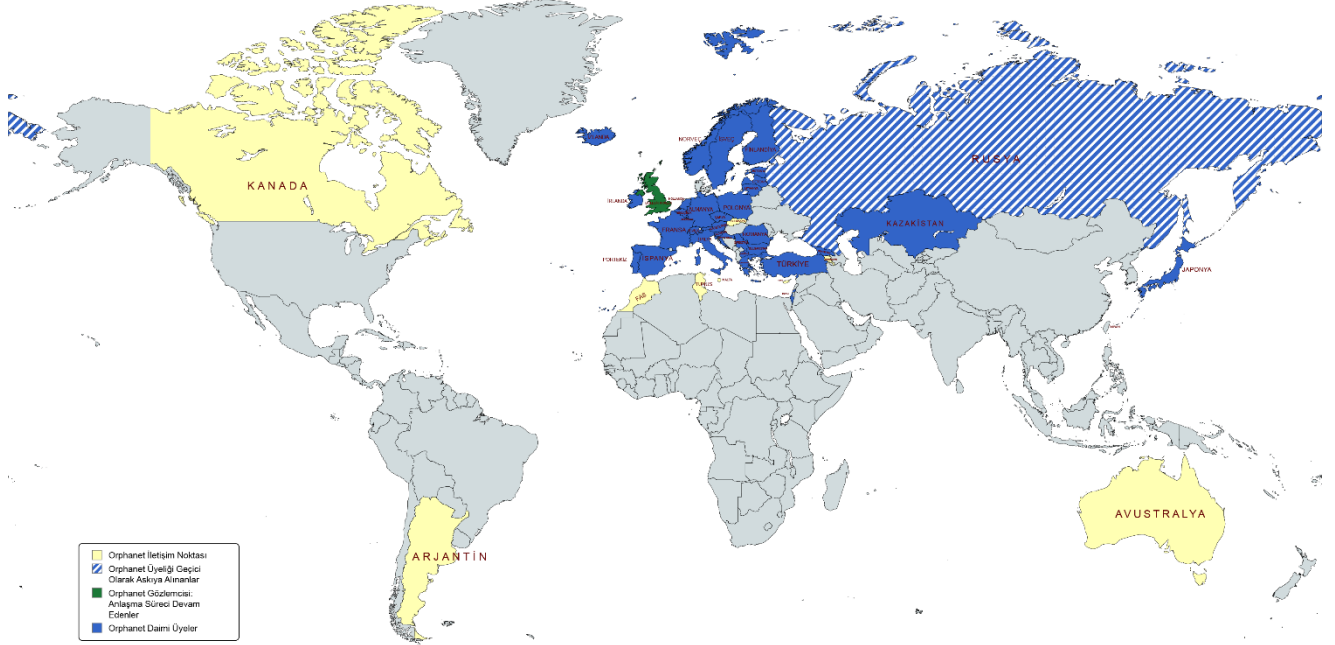
1. Epidemiyoloji: Bu hastalık altı farklı ailede tespit edilmiştir (İran, İtalya, Hollanda, Pakistan ve Türkiye'den).
2. Klinik tanımlama: Hastalık juvenil başlangıçlıdır. Piramidal işaretler, distoni, psikiyatrik (depresyon, anksiyete, ilaçla indüklenen psikoz, demans, dürtü kontrol bozukluğu) ve nörolojik semptomlar (ataksi ve epilepsi gibi) ile klasik parkinsonizm semptomları göstermektedir (bradikinezi, postüral dengesizlik, rijidite, istemsiz hareketler, dizatri vb.). Ayrıca zihinsel yetmezlik de görülen bulgulardandır.
3. Etiyoloji: Hastalıkla ilişkili mutasyonlar *ATP13A2* (1p36), *PLA2G6* (22q13.1), *FBXO7* (22q12.3), *DNAJC6* (1p31.3), *SPG11* (15q13-q15), *SPG15* (14q24.1) ve *SYNJ1* (21q22.2) genlerinde tespit edilmiştir.
4. Genetik danışma: Hastalık genellikle otozomal resesif kalıtım örüntüsü sergilemektedir. Bununla birlikte, çoğunluğu akraba evliliği neticesinde ortaya çıkan sporadik vakalarda bildirilmiştir.
5. Sınıflandırılması: Hastalık "nadir genetik hastalıklar" ve "nadir nörolojik hastalıklar" olarak iki farklı şekilde sınıflandırılmıştır (Şekil 2).
6. Genler: *DNAJC6*, *PODXL*, *SYNJ1*.
7. Klinik bulgular ve semptomlar: Bu başlık altında "çok sık", "sık" ve "nadiren" olarak belirtilmiş ve HPO kodları ile birlikte sunulmuştur (Tablo 1).
8. Uzman merkezler başlığı altında ise 224 merkez isimleri ve ilgili bilgileri bulunmaktadır. (<https://www.orpha.net/en/expert-centres/centres/391411?name=Atypical%20juvenile%20parkinsonism&consulting=medical&age=all&official=0>)
9. Tanı testlerinin yapıldığı laboratuvarlara dair bilgilerin olduğu bölümde ise, yapılan testlerin içerikleri, amaçları ve kalite yönetimine dair ayrıntılı sekmeler bulunmaktadır. Aynı bölümde bu testlerin yapıldığı ülkeler ve o ülkelerdeki laboratuvarların

sayıları da verilmiştir (Fransa dört adet, Almanya üç adet, Hollanda üç adet, Belçika bir adet ve İspanya altı adet).

10. Hasta organizasyonları: Toplam 108 adet hasta derneğinin bilgileri bulunmaktadır.

11. Araştırma projeleri: Bahsedilen hastalıkla ilgili ve yürütülmekte olan 47 projenin bilgileri mevcuttur.

12. Biyobankalar: Bu hastalıktan mustarip bireylerin örneklerini içeren 10 adet biyobankanın bilgilerini içermektedir.



Şekil 2. Atipik juvenil parkinsonizm hastalığının Orphanet nadir genetik (A) ve nörolojik (B) hastalıklar sınıflandırması

Yukarıda belirtilen maddeler, atipik juvenil parkinsonizm hastalığı hakkında, Orphanet veri tabanında bulunan bilgileri içermektedir. Tüm NH için toplam sayı düşünüldüğünde, bilgi havuzunun genişliği ve kapsamı daha net anlaşılacaktır.

Bunların yanında, Orphanet veri tabanında her bir NH için varsa “ilaç araştırmaları” başlığı altında Yetim ila

envanteri de ayrıca bulunmaktadır. Bu sayede hem hastalar, hasta yakınları hem de sağlık çalışanları kendilerini ilgilendiren hastalığa dair yürütülen güncel ilaç çalışmaları hakkında bilgi edinebilmektedir. Bu da hem farkındalığı artırmakta hem de ilaç endüstrisinin konu hakkında bilgi sahibi olmasını sağlayarak rekabetçi bir ortamın yaratılmasına katkı sunulmaktadır.

Tablo 1. Klinik Bulgular ve Semptomlar, HPO: Human Phenotype Ontology ²⁴

Çok Sık Görülen		Sık Görülen		Nadiren Görülen	
Bulgu/Semptom	HPO Kodu	Bulgu/Semptom	HPO Kodu	Bulgu/Semptom	HPO Kodu
Bradikinezi	HP:0002067	Piramidal işaretlerde anormallik	HP:0007256	Anartri	HP:0002425
Distoni	HP:0001332	Hareket anormalliği	HP:0100022	Miyoklonus	HP:0001336
Hipomimik yüz	HP:0000338	Sinir sistemi fizyolojisinde anormallik	HP:0012638	Sürükleyici yürüme	HP:0002362
Yürüyememe	HP:0002540	Akinezi	HP:0002304		
Postural instabilite	HP:0002172	Beyin atrofi	HP:0012444		
İstirahat tremoru	HP:0002322	Yorgunluk	HP:0012378		
Rijidite	HP:0002063	Ataksi ile yürüme	HP:0002066		
Yavaş, bulanık konuşma	HP:0007164	Hiporefleksi	HP:0001265		
		Zihinsel yetmezlik	HP:0001249		
		İstem dışı hareketler	HP:0004305		
		Bacak kaslarında sertlik	HP:0008969		
		Pes kavus	HP:0001761		
		Skolyoz	HP:0002650		
		Nöbet	HP:0001250		
		Kısa adımlı, sürükleyici yürüme	HP:0007311		
		Zayıf ses	HP:0001621		

Olası Kullanıcıları

Orphanet portalı, internet sitesi üzerinden ücretsiz olarak halka açık hizmet vererek geniş bir kullanıcı yelpazesine erişmektedir. 2023 yılında yayınlanan anket verilerine göre, portal en sık kullanıcıların %38’ini oluşturan sağlık profesyonelleri tarafından kullanılmaktadır. Bu kullanıcıları takiben, hasta/aile/hasta dernekleri %36,7’lik pay ile ikinci

sık kullananlar olarak anket sonucunda bildirilmiştir. Akabinde sırasıyla öğrenciler (%11,9), araştırma (%4,1), eğitim/iletişim (%3,2), sağlık hizmetleri yönetimi/karar verici (%1), sanayi (%0,7) ve diğer (%4,4) kullanıcılar Orphanet portalının kullanıcı havuzunu oluşturmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Orphanet kullanıcılarının dağılımı (n = 7361) 19

Tartışma

Bu çalışmada, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde Orphanet ve ORPHAcod’un sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu üzerine odaklanılmıştır. ORPHAcod’un, ICD-10 ve ICD-11 gibi uluslararası standartlarla uyumluluğunun artırılması, özellikle nadir hastalıkların tanımlanmasında karşılaşılan zorlukları önemli ölçüde azaltmaktadır. ICD-10, ICD-11 ve ORPHAcod sistemlerinin nadir hastalıklar açısından karşılaştırmalı kodlama örnekleri ve spesifik fenotipler örnek olarak Tablo 2 ve Tablo 3’te sunulmuştur. Bu tablo, farklı kodlama sistemleri arasındaki örtüşmeleri ve boşlukları görsel olarak ortaya koymaktadır. Özellikle ICD-10’da yer almayan ya da yetersiz tanımlanan birçok nadir hastalık, ICD-11 ile kısmen görünür hale gelmiş; ancak yalnızca ORPHAcod entegrasyonu sayesinde eksiksiz ve doğru biçimde tanımlanabilmektedir. Bu durum, ORPHAcod’un ulusal sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonunun tanınabilirliği ve veri standardizasyonu için kritik olduğunu göstermektedir.^{17,18} Literatürde, bu kodların sağlık hizmetlerinin planlanmasında ve veri analizinde kullanım kolaylığı sağladığı vurgulanmaktadır.¹⁰ Derlememizde de benzer şekilde, ORPHAcod’un, eksik tanımlanan hastalıkların daha doğru ve kapsamlı şekilde belgelenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. ORPHAcod’un ICD-10 ve ICD-11 ile entegrasyonunun pratik sonuçları da dikkate değerdir. ICD-11’in 2019’da kabul edilip 2022’de yürürlüğe girmesinin ardından, “çift kodlama” yaklaşımı (ICD-11

MMS + ORPHAcod) Avrupa’daki çeşitli pilot bölgelerde test edilmiştir. Çekya, Malta, Romanya, İspanya ve Veneto/İtalya’da 3.133 ORPHAcod kullanılarak yapılan çalışmada, ICD-10’a kıyasla çok daha kesin tanı konulabildiği gösterilmiştir. Kodlanan hastalıkların %53,6’sının prevalansı <1/1.000.000 olup, bunların %31,3’ü nadir gelişimsel bozukluklar, %17,6’sı nadir nörolojik hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır. Bu bulgular, ORPHAcod’un yalnızca kodlama kapsamını genişletmekle kalmadığını; aynı zamanda yanlış sınıflandırmayı azalttığını, hasta tanımlamayı iyileştirdiğini ve nadir hastalık kayıt/izlem kalitesini artırdığını ortaya koymaktadır. Avrupa’daki çok-ülkeli deneyim, ORPHAcod’un potansiyel faydalarını ortaya koymakla birlikte, mevcut kanıtların heterojen olduğu unutulmamalıdır. Ülkeler arasında sağlık bilgi sistemlerinin uygunluğu, dijital altyapı farklılıkları ve entegrasyon hızları değişiklik göstermektedir. Ayrıca, seçilen merkezlerin çoğu erken benimseyen kurumlar olduğundan seçim yanlılığı riski söz konusudur. Kodlayıcıların eğitim düzeyi ve tecrübe farklılıkları da ölçüm yanlılığına neden olabilir. Bu noktada Türkiye özelinde, kamu–özel sağlık kurumları ile üniversite ve eğitim–araştırma hastaneleri arasındaki altyapı çeşitliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, ORPHAcod’un ulusal ölçekte entegrasyonu planlanırken bu farklılıkların dikkate alınması ve kademeli, uyarlanabilir stratejiler geliştirilmesi kritik önemdedir. Veri kalitesi ve birlikte işlerlik, nadir hastalıkların kodlanması ve sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu açısından kritik bir önceliktir. Mevcut uygulamalarda ICD-11 MMS genel tanı

yapısını, ORPHAcod e nadir hastalıklara özgül kodlamayı, HPO ise fenotipik özellikleri sağlamaktadır. Bu kodlama katmanlarının HL7-FHIR standardı ile tanımlanmış Condition, Observation ve CodeSystem profilleri aracılığıyla veri değişiminde birlikte kullanılabilmesi, hem e-Nabız gibi ulusal sağlık bilgi sistemlerine hem de hastane bilgi sistemlerine (HIS) entegrasyon için temel bir çerçeve sunmaktadır. Böyle bir yaklaşım, yalnızca doğru hasta tanımlamasını değil, aynı zamanda kayıtların yeniden kullanılabilirliğini, uluslararası karşılaştırılabilirliğini ve

sağlık hizmeti planlamasında maliyet etkinliğini de artıracaktır. Bu iyileşme, sağlık hizmetlerinin planlanması ve maliyetlendirilmesinde daha güvenilir verilerin kullanılabilmesini sağlayarak, karar vericiler için doğrudan politika çıktısı üretmektedir. Dolayısıyla ORPHAcod e'un ulusal sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu, yalnızca teknik bir veri standardizasyonu değil, aynı zamanda hasta izlenebilirliği ve sağlık ekonomisi açısından da kritik bir kazanım sunmaktadır.

Tablo 2. ICD-10, ICD-11 ve ORPHAcod e kıyaslaması.

ICD-10	ICD-11	ORPHAcod e
Yaklaşık 11000 hastalık kodlanmaktadır.	Yaklaşık 55000 hastalık kodlanmaktadır.	Yaklaşık 6200 hastalık kodlanmaktadır.
Kodların %8'i nadir hastalıklardır.	%10 oranında nadir hastalık içermektedir.	Kodlanan hastalıkların %100'ü nadir hastalıktır.
En son 2019 yılında güncellenmiştir.	En son Ocak 2025'de güncellenmiştir.	En son Temmuz 2025'de güncellenmiştir.

Tablo 3. Spesifik fenotiplerin HPO, ICD-10, ICD-11 ve ORPHAcod e sistemlerindeki karşılıkları. HPO: *Human Phenotype Ontology*.

Fenotip Kapsamı (HPO)	ICD-10	ICD-11	ORPHAcod e
HP:0001300 - Parkinson Hastalığı	G20 - Parkinson hastalığı	8A00.Y - Diğer belirlenmiş parkinsonizm	ORPHA:391411 - Atipik juvenil parkinsonizm
HP:0001250 - Epilepsi	G40.5 - Özel Epileptik Sendromlar	8A61.40 - Refleks Epilepsileri	ORPHA:166412 - Sıcak Su Refleks Epilepsisi
HP:0012675 - Beyinde Demir Birikimi	G23.0 - Hallervorden-Spatz Hastalığı	5C64.10 – Demir Birikimi Hastalıkları	ORPHA:289560 - Mitokondri Membran Proteini ilişkili Nörodejenerasyon
HP:0001332 - Distoni	G24.1 - İdyopatik Ailesel Distoni	8A00.1Y - Diğer belirtilmiş atipik parkinsonizm	ORPHA:199351 – Erişkin Başlangıçlı Distoni-Parkinsonizm

Sağlık Ekonomisi Perspektifi

ORPHAcod e'un entegrasyonu, yalnızca klinik faydalar değil, aynı zamanda sağlık ekonomisi açısından da doğrudan etkiler yaratmaktadır. Doğru kodlama sayesinde nadir hastalıkların epidemiyolojik görünürlüğü artmakta, bu da kaynak tahsisi ve geri ödeme mekanizmalarının daha adil ve ihtiyaçlara uygun biçimde yapılandırılmasını sağlamaktadır. Doğru sınıflandırılan hasta grupları, yetim ilaç programlarına erişim açısından avantaj kazanmakta; ayrıca bu sayede yürütülen maliyet-etkinlik değerlendirmeleri de daha güvenilir verilere dayandırılabilir. Böylece, ORPHAcod e'un yaygınlaştırılması, sağlık sistemlerinde yalnızca tanısal doğruluk değil, aynı zamanda uzun vadeli maliyet kontrolü ve sürdürülebilirlik için de kritik bir araç haline gelmektedir.

Mantıksal Çerçeve ve Neden–Sonuç Zinciri

ORPHAcod e entegrasyonu yalnızca teknik bir kodlama standardı değil, aynı zamanda sağlık sistemi içinde ölçülebilir sonuçlara yol açan bir süreçtir. Bu ilişki şu şekilde özetlenebilir:

Girdi: ORPHAcod e'un ICD-11 ve HPO gibi mevcut sistemlerle uyumlu hale getirilmesi, sağlık profesyonellerine yönelik eğitim programları, BT entegrasyonu ve HL7-FHIR tabanlı veri alışverişi altyapısı.

Süreç: Çift kodlama yaklaşımı (ICD-11 MMS + ORPHAcod e) ve veri harmonizasyonu sayesinde daha doğru tanı kaydı ve nadir hastalıkların görünürlüğü.

Çıktılar: Daha kesin tanı, artan veri kalitesi, hastaların doğru sınıflandırılması ve kayıt/izlem güvenilirliğinin yükselmesi.

Sonuçlar: Doğru kodlanan hasta gruplarının klinik araştırmalara dahil edilmesi kolaylaşmakta, tedaviye erişim hızlanmakta, sağlık hizmetlerinin planlaması ve maliyetlendirilmesi için sağlam veriler sağlanmakta, politika yapıcılar için doğrudan karar desteği oluşmaktadır. Bu mantıksal akış (girdi → süreç → çıktı → sonuç), ORPHAcod e'un yalnızca terminolojik bir katkı olmadığını, aynı zamanda hasta bakımı, klinik araştırma ve sağlık politikaları düzeyinde doğrudan etkiler yarattığını ortaya koymaktadır.

Türkiye'nin Entegrasyonu ve Dil Çevirisi Süreci

Türkiye, Orphanet'e tam üye olarak dahil olmuştur ve ORPHAcod e'un ülkemizdeki sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Sitedeki bilgiler 2013 yılında sadece altı farklı dille sunulmaktayken günümüzde bu sayı artmıştır.⁸ Bununla birlikte, dil bariyerleri ve uyum süreçlerinin tamamlanması, entegrasyonun önündeki başlıca zorluklardır. Sistemde “Klinik Pratik Yönergeler” başlığı altında nadir hastalıklara dair oldukça ayrıntılı bilgiler

derlenmiştir ancak günümüzde bu bilgilerin %92'si İngilizce, Fransızca ve Almanca olarak bulunmaktadır.⁹ Bu bilgiler ışığında diğer lisanların da sisteme hızlıca eklenmesinin zorunluluğu açıkça görülmektedir. Aynı doğrultuda olmak üzere, ORPHAcod'un Türkçeye çevrilmesi, sağlık çalışanlarının ve hasta gruplarının erişimini kolaylaştırarak kullanım oranlarını artırabilir. Öte yandan, bu süreç, yalnızca çeviri ile sınırlı kalmamalı; aynı zamanda kullanıcı dostu bir ara yüz geliştirilmesi gibi teknik yenilikleri de içermelidir.

Kimler Yararlanacak

Orphanet ve ORPHAcod, yalnızca sağlık profesyonelleri için değil, hasta grupları, politika yapıcılar ve araştırmacılar için de değerli bir bilgi kaynağıdır. Portalın kullanımına yönelik 2023 yılı anket sonuçları, sağlık profesyonelleri (%38) ve hasta dernekleri (%36,7) gibi geniş bir kullanıcı yelpazesi olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁹ Bu durum, Orphanet'in çok yönlü faydasını ve geniş kapsamını açıkça göstermektedir. Ayrıca, nadir hastalıkların görünürlüğünün artması, kamuoyunda farkındalık oluşturarak, özellikle politika yapıcıların desteklerini güçlendirebilir.

Gelecekte Yapay Zekâ (YZ) ile Güncellemeler

Orphanet portalının gelecekte yapay zekâ destekli analizler ve güncellemeler ile daha işlevsel hale getirilebileceği öngörülmektedir. Yapay zekâ, nadir hastalıklar için büyük veri analizi, tanı koyma süreçlerinde hızlı öneriler sunma ve yeni tedavi yollarını belirleme gibi konularda devrim yaratabilir. Ayrıca, YZ tabanlı sistemler, ORPHAcod veritabanını daha etkin bir şekilde güncelleyerek kullanıcıların veri erişimini kolaylaştırabilir.^{20–22} Bunların yanı sıra YZ kullanan sistemler sayesinde nadir hastalıkların yeni nesil dizileme teknolojileriyle uyumlu hale getirilmesi konusunda da çeşitli bilimsel çalışmalar yürütülmektedir.²³ Bu sayede, bilgisayar bilimlerinin en güncel konusu (YZ) ile genetik biliminin en güncel konusu (yeni nesil dizileme) harmanlanmakta ve gelecekte nadir hastalıklar konusu hakkında çığır açıcı yeniliklerin doğmasına neden olunabilecektir. Yapay zekâ uygulamalarının yalnızca geleceğe dönük bir potansiyel olarak değil, doğrudan uygulanabilir senaryolar olarak da ele alınması gerekmektedir. Örneğin, YZ algoritmaları fenotip–genotip eşlemesi yaparak HPO tabanlı klinik verilerden otomatik ORPHAcod önerileri sunabilir. Bu tür bir yaklaşım, özellikle nadir hastalıkların heterojen klinik tablolarında tanı süresini kısaltabilir. Ayrıca, veri standardizasyonunun YZ performansı üzerindeki kritik etkisi göz ardı edilmemelidir: Altın standart kod setleri (ör. ICD-11 MMS + ORPHAcod) ile eğitilen modeller, daha güvenilir sonuçlar üretmektedir. Bununla birlikte, YZ'nin kullanımı yanlışlık riskleri barındırır; özellikle nadir fenotiplerin veri setlerinde düşük temsil edilmesi, modellerin bazı hasta gruplarında yetersiz performans göstermesine yol açabilir. Dolayısıyla, YZ'nin nadir hastalıklar alanında etkin kullanılabilmesi için hem veri bütünlüğü hem de algoritmik tarafsızlık konularına odaklanılması kritik önem taşımaktadır.

Sınırlamalar ve Öneriler

Bu çalışmanın sınırlamaları arasında, Türkiye'de ORPHAcod'un sağlık sistemine entegrasyonunun henüz tam anlamıyla gerçekleştirilmemiş olması ve dil çevirisi gibi operasyonel eksiklikler bulunmaktadır.¹⁹ Türkiye'nin sağlık bilgi sistemlerine ORPHAcod'un entegrasyonu, hem sağlık profesyonelleri hem de hasta grupları için önemli bir adım olacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, entegrasyon sürecine yönelik detaylı yol haritaları oluşturmaları ve ORPHAcod'un kullanımına dair eğitim programlarını artırmayı hedeflemelidir.

Gelecek Çalışmalar İçin Somut Öneriler

Türkiye'de ORPHAcod'un ulusal sağlık bilgi sistemlerine entegrasyonu için yalnızca teknik hazırlıklar değil, aynı zamanda çok-merkezli uygulama ve değerlendirme süreçleri de gereklidir. Bu bağlamda: Çok-merkezli pilot çalışmalar yürütülerek entegrasyonun pratik uygulanabilirliği ve ulusal ölçekte karşılaşılabilecek zorluklar test edilmelidir. Eğitim ve sertifikasyon programları hem kodlayıcılar hem de klinik ekipler için geliştirilerek doğru ve tutarlı kodlama kültürü oluşturulmalıdır. Teknik ekosistem desteği kapsamında terminoloji sunucuları, eşleme tablosu yönetimi ve versiyonlama mekanizmaları kurulmalıdır. Prospektif değerlendirme çalışmaları ile ORPHAcod entegrasyonu öncesi ve sonrası kalite göstergeleri ölçülerek, etkinlik ve maliyet-etkinlik kanıtları ortaya konmalıdır. Bu somut adımlar, hem kısa vadede uygulama hatalarını en aza indirecek hem de uzun vadede sürdürülebilir bir kodlama altyapısının oluşmasına katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak, Orphanet ve ORPHAcod, nadir hastalıkların yönetiminde standartlaşmayı sağlayarak hem tanı hem de tedavi süreçlerini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu sistemlerin Türkiye'de tam anlamıyla entegrasyonu, ulusal sağlık politikaları için önemli bir kazanım olacaktır.^{10,19}

Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışma herhangi bir kurum/kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Yazar Katkısı

EY: Konu seçimi, kavramsallaştırma, yazım, düzenleme; ÖFD: Konu seçimi, kavramsallaştırma, yazım; UÖ: Konu seçimi, kavramsallaştırma, yazım, düzenleme, son kontrol.

Kaynaklar

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-173. doi:10.1038/s41431-019-0508-0

2. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19(5):253-268. doi:10.1038/nrg.2017.116
3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health.* 2015;18(6):906-914. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008
4. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment. *Curr Med Chem.* 2018;25(3):404-432. doi:10.2174/0929867324666170718101946
5. Cui Y, Han J. Defining rare diseases in China. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(2):148-149. doi:10.5582/iridr.2017.01009
6. Herder M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002191. doi:10.1371/journal.pmed.1002191
7. Putkowski S. National Organization for Rare Disorders (NORD): providing advocacy for people with rare disorders. *NASN Sch Nurse.* 2010;25(1):38-41. doi:10.1177/1942602X09352796
8. Maiella S, Rath A, Angin C, Mousson F, Kremp O. [Orphanet and its consortium: where to find expert-validated information on rare diseases]. *Rev Neurol (Paris).* 2013;169 Suppl 1:S3-8. doi:10.1016/S0035-3787(13)70052-3
9. Pavan S, Rommel K, Mateo Marquina ME, Höhn S, Lanneau V, Rath A. Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: The Orphanet Database. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170365. doi:10.1371/journal.pone.0170365
10. Mazzucato M, Pozza LVD, Facchin P, et al. ORPHAcodes use for the coding of rare diseases: comparison of the accuracy and cross country comparability. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):267. doi:10.1186/s13023-023-02864-6
11. Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:35. doi:10.1186/s13023-015-0251-8
12. Rare diseases. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>
13. European Commission. *Recommendation on Ways to Improve Codification for Rare Diseases.*; 2016. Erişim Tarihi:13 Aralık, 2024. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/recommendation_coding_cegrd_en_0.pdf
14. Orphanet. *Eprocurement: Standard Operating Procedures (SOPs).*; 2023. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/special/eproc_SO_Ps.pdf
15. Orphanet: Quality charter About Orphanet. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. https://www.orpha.net/en/other-information/about_orphanet
16. Orphanet. *Orphanet Network: Members of the Management Board.*; 2024. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Orphanet_Network_MB_members.pdf
17. Angin C, Mazzucato M, Weber S, et al. Coding undiagnosed rare disease patients in health information systems: recommendations from the RD-CODE project. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):28. doi:10.1186/s13023-024-03030-2
18. Fung KW, Xu J, Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(5):738-746. doi:10.1093/jamia/ocaa030
19. Orphanet. *Orphanet Survey 2023.*; 2023. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Orphanet_survey2023.pdf
20. Brasil S, Pascoal C, Francisco R, Dos Reis Ferreira V, Videira PA, Valadão AG. Artificial Intelligence (AI) in Rare Diseases: Is the Future Brighter? *Genes (Basel).* 2019;10(12):978. doi:10.3390/genes10120978
21. Visibelli A, Roncaglia B, Spiga O, Santucci A. The Impact of Artificial Intelligence in the Odyssey of Rare Diseases. *Biomedicines.* 2023;11(3):887. doi:10.3390/biomedicines11030887
22. Irissarry C, Burger-Helmchen T. Using Artificial Intelligence to Advance the Research and Development of Orphan Drugs. *Businesses.* 2024;4(3):453-472. doi:10.3390/businesses4030028
23. Choon YW, Choon YF, Nasarudin NA, et al. Artificial intelligence and database for NGS-based diagnosis in rare disease. *Front Genet.* 2023;14:1258083. doi:10.3389/fgene.2023.1258083
24. Orphanet: Clinical signs and symptoms; ORPHA:391411 Atypical juvenile parkinsonism. Erişim Tarihi: 13 Aralık, 2024. <https://www.orpha.net/en/disease/sign/391411>