

Nadir Hastalıklarda Tedaviye Erişim: Mevcut Durum, Engeller ve Çözüm Önerileri*

Münire YILDIRIM¹, Hülya KESKİN²

ÖZ

Nadir hastalıkların çoğunda bilimsel ve tıbbi literatürdeki bilgi eksikliği nedeniyle mevcut tedavi seçenekleri yetersiz kalmaktadır. Bu derleme makalesi, nadir hastalıklarda tedaviye erişim konusundaki mevcut durumu, karşılaşılan engelleri ve çözüm önerilerini inceleyerek, sağlık politikası yapımcıları, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için kaynak sunmayı amaçlamaktadır. Mevcut durum incelendiğinde, nadir hastalıklarla ilgili tanı ve tedavi süreçlerinin uzun ve karmaşık olduğu görülmektedir. Bu süreçler, hastaların doğru tanıya ulaşması ve etkili tedavi alması açısından önemli zorluklar doğurabilir. Ayrıca, nadir hastalıklarda bilimsel ve tıbbi literatürdeki bilgi eksikliği, mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasına yol açarak tedaviye erişimi daha da zorlaştırmaktadır. Engeller arasında, yüksek maliyetli ilaçlar, klinik denemelerin azlığı ve sağlık sistemlerindeki yapısal zorluklar bulunmaktadır. Çözüm önerileri kapsamında ise, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin desteklenmesi, sağlık politikalarının güçlendirilmesi ve uluslararası iş birliğinin artırılması gibi stratejiler ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak, nadir hastalıklarda tedaviye erişimdeki mevcut durumun anlaşılması ve çözüm odaklı yaklaşımların benimsenmesi, sağlık politikası yapımcıları, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için önemli bir gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalık; tedaviye erişim; eşitsizlik.

Access to Treatment for Rare Diseases: Current Situation, Barriers and Solutions

ABSTRACT

For most rare diseases, current treatment options are inadequate due to the lack of information in the scientific and medical literature. This review article aims to provide a resource for health policymakers, healthcare professionals and relevant stakeholders by analysing the current situation, barriers, and solutions for access to rare disease treatment. This study is a review of the existing literature on the current situation in access to treatment for rare diseases, barriers, and solutions, and presents a comprehensive assessment of the current situation in access to treatment for rare diseases. These processes can pose significant challenges for patients to reach the correct diagnosis, and receive effective treatment. Furthermore, the lack of information in the scientific and medical literature on rare diseases leads to limited treatment options available, making access to treatment even more difficult. Barriers include high-cost medicines, lack of clinical trials, and structural challenges in health systems. As for solutions, strategies such as improving the diagnosis, and treatment of rare diseases, supporting research, and development activities, strengthening health policies, and increasing international cooperation come to the fore: In conclusion, understanding the current situation in access to treatment for rare diseases and adopting solution-oriented approaches is an important requirement for health policymakers, health professionals, and relevant stakeholders.

Keywords: Rare disease; access to treatment; inequality.

1 Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı, Mardin, Türkiye
2 Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mardin, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Münire YILDIRIM, e-mail: acarmunire01@outlook.com

Geliş Tarihi / Received: 29.06.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 19.08.2025

*23.05.2024 tarihinde 9.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yönetimi Kongresi'nde sözlü bildirisi olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Nadir hastalıklar, genel nüfus içinde düşük prevalansa sahip olan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Nadir hastalıklar 1/2000 ve daha az kişide görülür ve bu hastalıklar genellikle kronik, ciddi, yıpratıcı ve ilerleyici özelliklere sahiptir. Genetik geçişin %80 oranında olduğu bilinen yaklaşık 8000 nadir hastalık tanımlanmıştır. Ülkemizde beş milyon dünyada ise yaklaşık 350 milyon kişinin nadir hastalığı olduğu bilinmektedir (1). Dünya çapında nadir hastalıkları olan hastalara tanı konması, sıklıkla deneyimli uzman hekimlerin azlığı ve teşhis ile tedavi merkezlerinin kısıtlı sayıda olması gibi nedenlerle zorlaşmaktadır.

Bu durum, tedavi seçeneklerinin ve sağlık hizmetlerine erişimin sınırlılığı gibi etkenlerle birlikte yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (2). Nadir hastalıkların %95'inde etkili bir tedavi seçeneği bulunmaması nedeniyle nadir hastalığı olan çocukların yaklaşık %30'u beş yaşına ulaşamamaktadır. Nadir hastalıkların kendine özgü özelliklere sahip olması nedeniyle özel tedavi ve bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Bu gereksinimler, tıbbi sarf malzemeler, ilaçlar, özel beslenme desteği ve tıbbi cihazlar gibi farklı alanlarda yoğunlaşmaktadır (1). Nadir hastalıklara sahip hastalara yeterli bakım sağlanmasında üç temel eksiklik gözlenmektedir. Birincisi, bu hastalıklarda oldukça yaygın olan teşhis konulamama, geç teşhis veya yanlış teşhistir. İkincisi, mevcut tedavilere tatmin edici yanıt alınamaması ve birçok hastanın bu tedavilere etkili bir şekilde cevap vermemesidir. Üçüncüsü ise, uygun takip ve izleme araçlarının yetersizliğidir. Nadir hastalıkları olan hastaların %20 ile %40'ında bu eksikliklerin bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu üç eksiklik de olumsuz sonuçlar doğurmakta ve sağlık sistemlerini önemli ölçüde ekonomik açıdan zorlamaktadır (3). Nadir hastalıklara sahip birçok hasta, hastalıklarının etiyolojisinin belirlenmesi umuduyla uzun süren, kapsamlı test süreçlerine ve klinik ziyaretlere maruz kalarak tanısal zorluklarla karşılaşmaktadır (4). Nadir görülen hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle ilgili üç temel sorun bulunmaktadır. İlk olarak, 7000'den fazla nadir hastalığın çoğunun genetik kusurlar veya nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olması, bu hastalıkların tedavisini zorlaştıran bir faktördür. İkinci olarak, nadir hastalıklar için kullanılan "yetim ilaçlar" olarak adlandırılan tedaviler genellikle yüksek maliyetlidir çünkü bu ilaçları satın alma gücüne sahip sınırlı sayıda hasta bulunmaktadır. Üçüncü olarak, bu hastaların önemli bir kısmı, mevcut tedavilere kısmi yanıt verdiğinden veya tam yanıt veremediğinden etkili bir şekilde tedavi edilememektedir. Bu durum, nadir hastalıkların ekonomik zorluklarının artmasına ve yeni ilaçların geliştirilmesinin, yüksek biyomedikal, farmasötik ve teknolojik potansiyele rağmen, ekonomik zorluklar ve ilaçların yeterince etkili olmaması gibi nedenlerle engellenmesine yol açmaktadır (5). Nadir hastalıkların yönetiminde politika açısından artan bir odaklanma olduğu görülmektedir. Bu sorunlar, nadir hastalıkların tedavisi ve ekonomik yükü üzerinde önemli etkilere sahiptir ve sağlık sistemlerini ciddi şekilde zorlamaktadır (6). Güncel veriler, nadir hastalıkları olan bireylerin tedavi süreçlerinde hasta odaklı yaklaşımın sağlanması için önemli düzenlemelere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (7). Nadir hastalıkların tedavisi ve

ekonomik yükü üzerinde önemli etkilere sahip olan bu yaklaşım, sağlık sistemlerini ciddi şekilde zorlamaktadır ve hastaların tedavi süreçlerindeki deneyimlerini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda, hasta odaklı yaklaşımın nadir hastalıkların yönetimindeki önemi vurgulanmaktadır (8). Bu derleme, nadir hastalıklara sahip bireylerin tanı koyma ve tedaviye erişiminde mevcut zorluklarını, engellerini ve çözüm önerilerini belirlemek üzere yapılmıştır.

Nadir Hastalıklarda Tedaviye Erişim: Mevcut Durum
Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kökenli olması nedeniyle, dünya genelindeki stratejik eylem planları genellikle genetik orijinli nadir hastalıklara odaklanarak oluşturulmuştur. Ülkemizde 2020 yılında her bin canlı doğumda 10.6 perinatal ölüm oranı bildirilmesine rağmen, bu oranın bir kısmının genetik hastalıklardan ve konjenital malformasyonlardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (3). Nadir görülen hastalıklara tanı konması ortalama beş yılı aşan bir süreyi kapsamaktadır. Ayrıca tanıyı kesin olarak belirlemek için bilgili ve kapsamlı klinik bakım ekibinin işbirliği gereklidir (9,10). İlaç endüstrisi tarafından ekonomik nedenlerle geliştirilmeyen, ancak halk sağlığı gereksinimlerine yanıt veren ilaçlar, "yetim ilaçlar" olarak adlandırılmaktadır. Nadir görülen hastalıklardan etkilenen bireylerin, bilimsel ve terapötik ilerlemeler konusunda bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir (4,5). Yetim ilaçların araştırma ve geliştirme çalışmalarını teşvik etmek amacıyla, yetkililer tarafından sağlık ve biyoteknoloji sektörlerinde teşvik mekanizmaları uygulanmaktadır. Bu teşviklerin başlangıcı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1983'te Yetim İlaç Yasası'nın kabul edilmesiyle gerçekleşmiştir. Daha sonra, Japonya ve Avustralya'da 1993 ve 1997'de başlayan bu süreç, Avrupa Birliği'nin 1999'da ortak bir yetim ilaç politikası uygulamaya koymasıyla devam etmiştir (11). Fermaglich ve arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 1983'te yürürlüğe giren 'Yetim İlaç Yasası' sonrasında 40 yıl boyunca 1079 nadir hastalık için ilaç geliştirilmesini temsil eden 6340 yetim ilaç ruhsatının verildiği belirlenmiştir. Bu ruhsatlardan 882 tanesi en az bir FDA onayı ile 392 farklı nadir hastalıkta kullanılmak üzere sonuçlanmıştır (12). Bu bulgular, Yetim İlaç Yasası'nın nadir hastalıklar için tedavilerin geliştirilmesinde oynadığı önemli rolü vurgulamakta olup, nadir hastalıkların tedavi seçeneklerinin ilerletilmesinde düzenleyici çerçevelerin önemini ortaya koymaktadır (13). Nadir görülen hastalıkların %90'ından fazlası halen etkili bir tedavi seçeneğine sahip değildir. Doğru tanı konulan hastaların çoğunluğu, uygun ilaçlara erişimde sıkıntılar yaşamaktadır. Bu hastaların önemli bir bölümü, tedaviye yeterli yanıt alamamakta veya zaman içinde kısmi veya tam tedavi yanıtı kaybı yaşamaktadır. Bu durum, tekrarlayan yatışlar ve uzun vadeli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Nadir hastalıklara sahip bireyler, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 418 milyar doları aşan doğrudan tıbbi maliyetlere neden olmaktadır (14). Koçkaya ve arkadaşları (15) tarafından Türkiye'de nadir hastalığa sahip kişilerin ikamet ettiği hanelerin cepten sağlık harcamalarını belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, gelir durumu ile cepten yapılan sağlık harcamaları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Araştırmada en yüksek harcama grubunun özel beslenme, en düşük harcama grubunun ise acil servis

olduğu belirlenmiştir. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, nadir hastalıkların ortalama maliyetinin 22.743 £ (2.877 €) olduğu saptanmıştır (15). Bu bulgular, nadir hastalıklara sahip bireylerin sağlık harcamaları ile gelir durumları arasındaki ilişkinin önemini vurgulamakta olup, nadir hastalıkların ekonomik yükü ve tedavi maliyetleri konusundaki bilgi birikimimize katkı sağlamaktadır.

Engeller ve Zorluklar

Günümüzde, nadir hastalıklara tanı konma sürecini etkileyen iki temel zorluk bulunmaktadır. İlk olarak, sağlık profesyonellerinin bireysel olarak nadir görülen hastalıklara yeterince hakim olmamasıdır. Bu durum, mevcut semptom ve bulguların yanı sıra, tanısal araç olarak kullanılan genom dizilimi ve nadir hastalıkların tedavileri ve sonuçları konularında yeterli bilgiye sahip olmamalarından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, nadir hastalıklardan etkilenen çocukların ailelerinin tanı konulmadan önce ortalama olarak 4.8 yıl boyunca ortalama olarak 7.3 uzman hekime muayene olmalarına neden olmaktadır (16). İkinci zorluk ekonomik engellerdir. Coğrafi konum ve sosyoekonomik durum gibi bir dizi değişken, uzman bakımı ve tedaviye erişimi sağlama çabalarını etkilemektedir. Araştırmacılar, nadir hastalıklara sahip bireylerin ilaçlarına erişiminde küresel olarak derin eşitsizliklerin varlığını belirtmişlerdir. Bu eşitsizliklerin, sağlık sonuçları ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğu vurgulanmıştır (18). Bogart ve arkadaşları (19) tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların yaklaşık üçte birinin teşhis için dört yıldan fazla beklediği ve bazılarının testler, tedaviler, uzmanlar veya hizmetler için sigorta kaynaklı gecikmeler veya reddedilmeler yaşadığı belirtilmiştir. Katılımcıların yaklaşık yarısının tıbbi ve sosyal desteklerinin yeterli olduğunu düşündüğü, ancak üçte birinden azının yeterli dış tedavisi ve psikolojik desteğe sahip olduğu saptanmıştır. Hastalar genel olarak sağlık hizmeti sağlayıcılarından ne memnun ne de memnuniyetsiz olduklarını ifade etmişlerdir. Memnuniyetin başlıca belirleyicileri ise daha az damgalanma, düşük anksiyete, daha kısa tanı alma süreci, daha fazla fiziksel işlev ve daha az ağırlı girişim olarak tespit edilmiştir (19). Klinik uzmanların bilgi eksikliği, nadir hastalıkların spesifik belirtilerinin olmaması ve eşlik eden çeşitli hastalıkların mevcudiyeti, tanı sürecinin uzamasına neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcından teşhis konulana kadar geçen süre, beş ila 30 yıl arasında değişebilmektedir (20). Nadir hastalıkların teşhis zorluğu nedeniyle, birçok hasta yaygın hastalıklar olarak tedavi edilmekte veya tanı konulamamaktadır, bu da gerçek hasta sayısının istatistiksel tahminlerden daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, teşhis teknolojilerindeki ilerlemeler ve sağlık okuryazarlığının artmasıyla birlikte, nadir hastalıklarla ilişkilendirilen bireylerin sayısında artış gözlemlenmektedir (21).

Hastaların Deneyimleri ve Beklentileri

Bir araştırmada, örneklemde yer alan tüm katılımcılar, nadir hastalıklarla yaşamının zorluklarını, hastalık semptomları, aktivite kısıtlamaları, tedavi süreçleri, belirsizlik ve refakatçi desteği/katılımı gibi faktörler olarak vurgulamışlardır (22). Depping ve arkadaşlarının (23) yürüttüğü çalışmada, nadir hastalıklara sahip bireylerin psikolojik destek, sağlık profesyonelleri tarafından bilgilendirilme, fiziksel ve günlük yaşam

aktiviteleri, cinsellik ihtiyaçları ve hasta bakım desteği gibi çeşitli alanlarda yeterli destek almadıklarını düşündükleri sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, nadir hastalıklara sahip bireylerin %60'ının sosyal açıdan yeterince desteklenmediklerini hissettikleri belirlenmiştir (23). Pak Güre ve Pak'ın (24) nadir hastalığa sahip çocukların ailelerindeki bakım yükünü incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada nadir hastalığı olan çocuğa bakım veren ebeveynlerde bakım yükünün yüksek derecede olduğu tespit edilmiştir (24). Nadir hastalıklara sahip bireyler ve ailelerinin sürekli endişeleri, hastalıkların yüksek klinik karmaşıklığı ve bu alandaki bilgi eksiklikleri nedeniyle karşılaşılan sınırlamalarla ilişkilidir. Bu durum, genellikle geç tanı ve yanlış tanı ile sonuçlanabilir (25). Nadir hastalıklar için henüz ulusal bir plan bulunmayan Polonya'daki hemşirelik, fizyoterapi ve tıp öğrencileri arasında nadir hastalıklara ilişkin farkındalığı değerlendirmek amacıyla Domaradzki ve Walkowiak (26) tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların %98'inin "nadir hastalık" terimini duymuş olmasına rağmen nadir hastalıkların en yaygın nedenlerini ve prevelansını tanımlamakta zorluk yaşadıkları belirlenmiştir. Geleceğin hemşireleri, fizyoterapistleri ve doktorlarının %95'inden fazlası nadir hastalıklar hakkındaki bilgilerini yetersiz veya çok zayıf olarak değerlendirirken, tıp öğrencilerinin neredeyse %92'si, fizyoterapi ve hemşirelik öğrencilerinin ise %84'ü kendilerini nadir hastalıkları olan hastalara bakmaya hazır hissetmediklerini bildirmişlerdir. Çoğu öğrenci nadir hastalıklara yönelik bilgi kaynağı internet olarak belirtilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu nadir hastalıklar hakkındaki bilgilerini genişletmek istediklerini beyan etmelerine rağmen, tıp öğrencilerinin sadece %45'i, hemşirelik öğrencilerinin %76'sı ve fizyoterapi öğrencilerinin %88'i nadir hastalıkların tıp müfredatına dahil edilmesi gerektiğine inandığı belirlenmiştir (26). Kühne ve arkadaşları (27) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, nadir hastalığı olan bireylerin semptomların başlangıcından tanı ve tedavi süreçlerine kadar daha kısa bir yol kat etmelerine yardımcı olmak amacıyla dış hekimliğinde daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır. Çalışma kapsamında katılımcıların gerçekleştirdiği öz değerlendirmeler, tüm katılımcıların bilgi düzeylerini ne çok iyi ne de yetersiz olarak değerlendirdiklerini göstermektedir. Ancak değerlendirme sonucu yetersiz bilgiye doğru bir eğilim göstermiştir. Bu bağlamda, dış hekimliği mesleğinin nadir hastalıklarla ilgili mevcut bilgisinin yeterli olduğu fakat erken teşhis ve tedavi için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (27).

Çözüm Önerileri ve İyileştirme Yolları

Nadir görülen hastalıkların çoğu için, faaliyetlerini yönlendirebilecek hasta savunucu grupları bulunmamaktadır. Hasta savunuculuğu amaçlı bir grup oluşturmayı hedefleyen bireyler veya aileler, Ulusal Nadir Hastalıklar Örgütü (NORD), Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü (EURORDIS), Genetic Alliance ve Global Genes gibi çeşitli hastalığa özgü derneklerden destek ve rehberlik alabilirler. Bu kuruluşlar, hasta savunuculuğu faaliyetlerinin başlatılmasına yardımcı olmak için destek ve yönlendirme sağlamaktadır (28). Ülkemizde ise 2018'de dokuz derneğin kurucu üyeliğini yaparak oluşturulmuş "Nadir Hastalıkları Ağı" mevcuttur. Nadir hastalıklarla mücadele eden bireylerin yanında olup onları "Siyah İnci" olarak benimseyen Nadir Hastalıklar Ağı'nın

amaçları arasında, toplumun nadir hastalıklara yönelik farkındalığını, hastalıkla yaşayanların yaşam kalitesini ve süresini artırmak, sağlık politikalarında iyileştirmeler yaparak sağlık sistemine katkıda bulunmak ve nadir hastalıklarla yaşayan bireylerin yaşam boyu haklarına erişimini savunmak yer almaktadır (1). Son 10 yılda nadir görülen hastalıklar için ilaçların yeniden kullanılmasına ilginin arttığı görülmüştür (29). Araştırmacılar, ilaçların yeniden kullanımına yönelik çabaları sistemli bir şekilde desteklemek ve genişletmek için farklı yaklaşımlar geliştirmekte olup, bunlardan bazıları makine öğrenimi teknolojilerini entegre etmektedir (30-32). İlacın yeniden kullanılması, mevcut bir ilacın ilk belirlenmiş kullanım alanının dışında yeni bir terapötik etki alanına sahip olması ve böylece hastaların daha geniş bir erişim imkanı elde etmelerini, daha iyi reçete bilgilerini ve tedavi rehberliğini sağlayarak yeni bir onaylanmış endikasyon kazanılmasını amaçlamaktadır. İlaçların yeniden kullanımı, nadir görülen hastalıkların tedavisinin geliştirilmesi için yenilikçi ve cazip bir alternatif olarak öne çıkmaktadır, zira mevcut seçeneklerin çoğu 6000-8000 civarında nadir hastalık için kısıtlıdır ve nadir hastalıkların yalnızca %5'i için onaylanmış bir tedavi seçeneği mevcuttur (33). Van Den Berg ve arkadaşları (34) tarafından çalışmada, Ocak 2016 ile Aralık 2020 arasında pazarlama izni verilen yetim tıbbi ürünlerden olan ilaçların kaynağının akademik mi yoksa endüstriyel mi olduğu analiz edilmiştir. Başarının önündeki engelleri belirlemek amacıyla farklı terapötik alanlardan ve gelişim aşamalarından üç adet ilaç yeniden kullanım vakası seçilerek yapılan araştırma sonucunda 68 yetim tıbbi üründen 13'ünün ilacın yeniden kullanılmasının sonucu olarak ortaya çıktığı ve üç yetim tıbbi üründen ise hem yeni bir endikasyon hem de ilacın yeniden kullanılması sonucu ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Araştırma, toplamda 12 gelişmenin akademiden, dördünün ise endüstriden kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Ayrıca ilaçların yeniden kullanılması genellikle akademi, ilaç endüstrisi ve hasta savunuculuk grupları arasındaki işbirliğini içermektedir. Bu işbirlikçi yaklaşım, kaynakları, uzmanlığın ve verilerin bir araya getirilmesi suretiyle daha etkili ve verimli ilaç geliştirme çabalarının yolunu açma potansiyeline sahiptir (34). Nadir görülen hastalıklara yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi; sınırlı hasta popülasyonu, hastalıkların karmaşıklığı, hastalık patobiyolojisinin yeterince anlaşılabilmesi ve ilaç geliştirme maliyetlerinin yüksek olması gibi faktörler nedeniyle oldukça zorlu bir süreçtir. Dolayısıyla, ilacın yeniden kullanılması, yeni ilaç geliştirmeye kıyasla zaman ve maliyet açısından daha etkin olabilecek bir potansiyele sahiptir (35).

Gelecek Yönelimleri ve Umut Verici Gelişmeler

Artan araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile elde edilen temel, klinik ve uluslararası araştırmalardan kaynaklanan bulgular ile birlikte, genomik keşiflerin birçok nadir hastalığın temelini oluşturduğu ve bu keşiflerin tedaviler için umut vaat ettiği gözlemlenmektedir (36). Genetik tarama teknolojilerinin ilerlemesiyle birlikte teşhis konulma sürecinde iyileşmeler olduğu belirtilmektedir (20). Nadir hastalıklar alanında, yapay zeka uygulamalarının büyük bir kısmı, hastalık taraması, teşhis ve prognoz süreçlerinde kullanılmakta olup, bu uygulamalar genellikle ilgili literatürle önemli bir bağlantı oluşturmaktadır (37,38). Örneğin, "Xrare" adlı bir makine

öğrenme yöntemi, nadir hastalıklara neden olan gen varyantlarını tanımlama ve bu tanıları önceliklendirme amacıyla genetik ve fenotipik kanıtları kullanmaktadır (39). Mitchell ve arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışma, Uluslararası Teşhis Edilmemiş Hastalıklar Ağı'nın Gelişmekte Olan Ülkeler Çalışma Grubu tarafından yürütülmüş olup, nadir hastalığa sahip hastaların karşılanmayan ihtiyaçlarını ve fırsatlarını haritalandırmayı amaçlamıştır. Çalışma, tüm kıtalardaki 20 ülkeye ait üyeler arasında gerçekleştirilmiş olup, bilim ve tıp merkezlerinin hastaların karşılanmayan ihtiyaçlarına yanıt vermek için önemli çabalar sarf ettiğini göstermiştir. Araştırma, birçok ülkede araştırma ve geliştirme konularına yönelik yüksek bir farkındalık olduğunu, ancak kaynakların yetersizliğinin önemli bir sorun olarak öne çıktığını ve bu durumun tanınan alandaki uzmanlık ve araştırmaların azalmasına neden olduğunu vurgulamıştır. Hizmetlere erişim alanında hem katılımcı ülkeler içinde hem de ülkeler arasında ciddi bir eşitsizlik olduğu vurgulanmıştır. Katılımcıların çoğunluğu, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki nadir hastalığı olan hastalar için veri paylaşımı, klinik araştırma ve tanı uzmanlığı açısından uluslararası işbirliğinin güçlendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir (40). Nadir görülen hastalıkların yüksek mortalite ve morbiditesi, Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Birliği ve diğer uluslararası sağlık kuruluşlarını ve milli sağlık otoritelerini detaylı ve kapsamlı stratejiler geliştirmeye zorlamıştır. Bu bağlamda, özellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde uzman sağlık personelinin yetiştirilmesine yönelik çabalar artmış, teşhis, tedavi ve araştırma merkezlerinin kurulması teşvik edilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar için veri tabanlarının oluşturulması ve yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar için finansman desteği sağlanması gibi adımlar da atılmıştır (2). Nadir hastalıkların riskli gruplarında tarama yapılması, geniş kapsamlı yenidoğan taramalarının yaygınlaştırılması ve yetim ilaç üretiminin teşvik edilmesi gibi önlemler üzerinde durulmuştur. Bu hedeflere ulaşmak için, özellikle Avrupa Birliği ülkeleri olmak üzere ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde hızlı kanuni düzenlemeler gerçekleştirilmiştir. Sağlık Bakanlığı, bu küresel gelişmelere paralel olarak ülkemizde nadir hastalıklara yönelik birinci basamak sağlık hizmetleri, teşhis, tedavi, rehabilitasyon ve araştırma alanlarında çalışmalar başlatmıştır (2).

Mevcut durumda, ülkemizde nadir görülen hastalıklarla ilgili milli sağlık strateji belgesi ve hareket planının hazırlanması zorunluluğu, mevcut hizmetlerin geliştirilmesi, daha iyi koordinasyonun sağlanması ve güncel hizmetlerin planlanması amacıyla ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda, nadir hastalıklarla ilgili sağlık strateji belgesi ve eylem planı hazırlanarak toplumda görülme sıklıklarının belirlenmesi, hastalara erişimin kolaylaştırılması, erken tanı ve tedavi hizmetlerinin geliştirilmesi, hastalığın sıklığının azaltılmasına yönelik müdahalelerin belirlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması, bilimsel araştırmaların desteklenmesi ve elde edilen araştırma sonuçlarının nadir hastalıkların yönetiminde kullanılması hedeflenmektedir (2).

SONUÇ

Mevcut durum incelendiğinde, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin uzun ve zorlu olduğu görülmektedir.

Nadir hastalıkların varlığı, bilimsel ve tıbbi literatürdeki sınırlı bilgiye ve mevcut tedavi seçeneklerinin kısıtlılığına bağlı olarak tedaviye erişimi daha da zorlaştırmaktadır. Bu durum, nadir hastalıkların yönetimi ve tedavisi konusunda karşılaşılan önemli bir engeldir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu bağlamda, nadir hastalıkların tedavi ve yönetimine ilişkin bilimsel araştırmaların ve kaynakların artırılması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu şekilde, nadir hastalıkların tedavi ve yönetimindeki eksikliklerin giderilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Engeller arasında, yüksek maliyetli ilaçlar, klinik denemelerin azlığı ve sağlık sistemlerindeki yapısal zorluklar da bulunmaktadır. Çözüm önerileri bağlamında, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin desteklenmesi, sağlık politikalarının güçlendirilmesi ve uluslararası iş birliğinin artırılması gibi stratejiler ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak nadir hastalıklarda tedaviye erişimdeki mevcut durumun anlaşılması ve çözüm odaklı yaklaşımların benimsenmesi, sağlık politikası yapıcılar, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için önemli gerekliliktir.

Yazarların Katkıları: Fikir ve Kavram; H.K.; Analiz ve/veya Yorum; H.K.; Literatür tarama; M.Y.; Makale Yazımı; M.Y.; Eleştirel İnceleme; H.K.

KAYNAKLAR

1. Nadirhastaliklaragi.org [İnternet]. Nadir Hastalıklar Ağı. Nadir hastalık nedir? 2024; [cited: 2024 Mar 30]. available from: <https://www.nadirhastaliklaragi.org.tr/nadir-hastalik-nedir>
2. Pahssc.org [İnternet]. Ankara: Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı. 2023. Yayın No: 1252. 2024 [cited: 2024 Mar 30]. Available from: <https://www.pahssc.org.tr/uploads/nadir-hastaliklar-eylem-planı-webpdf.pdf>
3. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Valentine J, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(2):93-111.
4. Villalón-García I, Álvarez-Córdoba M, Suárez-Rivero JM, Povea-Cabello S, Talaverón-Rey M, Suárez-Carrillo A, et al. Precision Medicine in Rare Diseases. *Diseases*. 2020;8(4):42.
5. Pierzynowska K, Kamińska T, Węgrzyn G. One drug to treat many diseases: unlocking the economic trap of rare diseases. *Metab Brain Dis*. 2020;35(8):1237-40.
6. Cai X, Yang H, Genchev GZ, Lu H, Yu G. Analysis of economic burden and its associated factors of twenty-three rare diseases in Shanghai. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):233.
7. Lanar S, Acquadro C, Seaton J, Savre I, Arnould B. To what degree are orphan drugs patient-centered? A review of the current state of clinical research in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):134.
8. Awada N. No decision about us without us: informing rare disease policies in canada with the lived experiences of patients and families with rare genetic lysosomal storage diseases. [PhD dissertation]. Ottawa: Carleton University; 2022.
9. Michaels-Igbokwe C, McInnes B, MacDonald KV, Currie GR, Omar F, Shewchuk B, et al. (Un)standardized testing: the diagnostic odyssey of children with rare genetic disorders in Alberta, Canada. *Genet Med*. 2021;23:272-9.
10. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):68.
11. Orpha.net. [Internet]. Knowledge on rare diseases and orphan drugs. 2024 [cited: 2024 Mar 30] Available from: <https://www.orpha.net/en/other-information/about-orphan-drugs>
12. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):163.
13. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro, T, Molsen E, 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):906-14.
14. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapie*. 2020;75(2):141-7.
15. Koçkaya G, Oguzhan G, Ökçün S, Kurnaz M. Out-of-pocket healthcare expenditures of Turkish households living with rare diseases. *Front Public Health*. 2023;11:1051851.
16. Kanburoğlu Ç, Kanburoğlu MK. How to teach medical students and clinicians to handle zebras? a holistic algorithm to manage rare diseases. *Turk J Pediatr Dis*. 2021;1-4.
18. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, et al. A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 eurasian countries. *Front Public Health*. 2020;7:416.
19. Bogart K, Hemmesch A, Barnes E, Blissenbach T, Beisang A, Engel P, et al. Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):196.
20. Yang J, Dong C, Duan H, Shu Q, Li H. RDmap: a map for exploring rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):101.
21. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med*. 2022;14(1):23.
22. Bryson B, Bogart K, Atwood M, Fraser K, Locke T, Pugh K, et al. Navigating the unknown: a content analysis of the unique challenges faced by adults with rare diseases. *J Health Psychol*. 2021;26(5):623-35.
23. Depping MK, Uhlenbusch N, von Kodolitsch Y, Klose HFE, Mautner VF, Löwe B. Supportive care needs of patients with rare chronic diseases: multi-method, cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):44.

24. Pak Güre, Pak C. Nadir hastalığı olan çocukların ailelerinde bakım yükünün incelenmesi. *Turk J Fam Med Prim Care*. 2021;15(2):269-77.
25. Vandeborne L, Van Overbeeke E, Doms M, De Beleyr B, Huys I. Information needs of physicians regarding the diagnosis of rare diseases: a questionnaire-based study in Belgium. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):99.
26. Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and attitudes of future healthcare professionals toward rare diseases. *Front Genet*. 2021;12:639610.
27. Kühne A, Kleinheinz J, Jackowski J, Köppe J, Hanisch, M. Study to investigate the knowledge of rare diseases among dentists, orthodontists, periodontists, oral surgeons and craniomaxillofacial surgeons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18(1):139.
28. Rarediseases.org. [Internet]. National Organization for Rare Diseases. European Organization for Rare Diseases. Genetic Alliance. Global Genes. 2024 [cited: 2024 Mar 30]. Available from: <https://rarediseases.org/>
29. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):93-111.
30. Chen Z, Liu X, Hogan W, Shenkman E, Bian J. Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data. *Drug Discov Today*. 2021;26(5):1256-64.
31. Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers*. 2021;25(3):1315-60.
32. Issa NT, Stathias V, Schürer S, Dakshanamurthy S. Machine and deep learning approaches for cancer drug repurposing. *Semin Cancer Biol*. 2021;68:132-42.
33. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
34. Van den Berg S, De Visser S, Leufkens HGM, Hollak, CEM. Drug repurposing for rare diseases: a role for academia. *Front Pharmacol*. 2021;12:746987.
35. Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, van Haaften G. Drug repurposing for rare diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(4):255-67.
36. Kerr K, McAneney H, Smyth LJ, Bailie C, McKee S, McKnight AJ. A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):107.
37. Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *J Ambient Intell Humaniz Comput*. 2023;14(7):8459-86.
38. Roman-Naranjo P, Parra-Perez AM, Lopez-Escamez J.A. A systematic review on machine learning approaches in the diagnosis and prognosis of rare genetic diseases. *J Biomed Inform*. 2023;143:104429.
39. Li Q, Zhao K, Bustamante CD, Ma X, Wong WH. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genet Med*. 2019;21(9):2126-34.
40. Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, Carta C, Cellai LL, Ferrari G, et al. Undiagnosed diseases: needs and opportunities in 20 countries participating in the undiagnosed diseases network international. *Front Public Health*. 2023;11:1079601.