

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**Mukopolisakkaridozlarda**  
**Tiplere Göre Hastalığın Doğal ve Tedavi**  
**Altındaki Seyri**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Nihal BİNBOĞA**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden F. GÖKÇAY**

**İSTANBUL - 2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan, bana yol gösteren ve İstanbul Tıp Fakültesi'nde pediatri uzmanlık eğitimi almanın ayrıcalığını hissettiren başta Çocuk Sağlığı Enstitü Müdürü Sayın *Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK*, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER* ve önceki dönem başkanları Sayın *Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU* ve Sayın *Prof. Dr. Türkan ERTUĞRUL* olmak üzere tüm değerli hocalarım,

Tez çalışmam sırasında tüm deneyimi ve engin bilgisi ile bana ışık tutan, gülyüzü ve olumlu yaklaşımı ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Gülden F. GÖKÇAY'a*, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Sayın *Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'a*, hastaların kardiyolojik değerlendirme konusundaki yardımları için Sayın *Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU'na*, radyolojik değerlendirme için Sayın *Prof. Dr. Ensar YEKELER'e*, moleküler tetkikleri paylaşımından dolayı Sayın *Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ'ye*,

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı birlikte geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Hayatımın her anında yanımda olan, sonsuz sevgi, emek ve destek veren, ne yapsam haklarını ödeyemeyeceğim, elde ettiğim tüm başarıların asıl sahipleri olan *canım anneme, babama ve abime*,

O büyük sevgisi, güveni, inancı ve güzel kalbi için, tezimin her aşamasındaki büyük yardımı ve emeği için *eşim Dr. Fatih BİNBOĞA'ya*,

Ve varlığıyla, tek bir 'anne' sözcüğüyle hayatımı ve mesleğimi anlamlandırdığı için *canım oğluma TEŞEKKÜR EDERİM.*

Dr. Nihal BİNBOĞA

Ekim, 2012

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>VIII</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>IX</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Mukopolisakkaridoz Tanımı .....	3
2.2 Mukopolisakkaridozlarda Kalıtım ve Epidemiyoloji .....	4
2.3 Mukopolisakkaridozlarda Tanı Yöntemleri .....	6
2.4 Mukopolisakkaridoz Tipleri.....	9
2.4.1 MPS tip I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie Sendromu) .....	9
2.4.2 MPS tip II (Hunter Sendromu) .....	11
2.4.3 MPS tip III (Sanflippo Sendromu) .....	12
2.4.4 MPS tip IV (Morquio Sendromu) .....	14
2.4.5 MPS tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu) .....	16
2.4.6 MPS tip VII (Sly Sendromu).....	17
2.4.7 MPS tip IX (Natowicz Srndromu).....	17
2.5 Mukopolisakkaridozlarda Ayırıcı Tanı.....	18
2.6 Mukopolisakkaridozlarda Komplikasyonlar .....	20
2.6.1 Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı.....	20
2.6.2 Akciğer Sorunları .....	20
2.6.3 Merkezi Sinir Sistemi Sorunları.....	21
2.6.4 Karpal Tünel Sendromu .....	23
2.6.5 Davranış ve Uyku Bozuklukları.....	23
2.6.6 İskelet Sistemi Bulguları .....	25
2.6.7 Kardiyak Tutulum .....	28
2.6.8 Görme Sorunları.....	29
2.6.9 İşitme Kaybı.....	30

2.6.10 Anestezi Sorunları .....	31
2.7 Mukopolisakkaridozlarda Tedavi .....	31
2.7.1 Destek Tedavi.....	31
2.7.2 Enzim Yerine Koyma Tedavisi.....	32
2.7.3 Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	33
2.7.4 Diğer Tedavi Yöntemleri.....	34
<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM .....</b>	<b>36</b>
3.1 İstatistiksel Analiz.....	38
3.2 Etik Kurul Onayı .....	38
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>39</b>
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri .....	39
4.2 Tanı Şekli ve Başvuru Özellikleri.....	47
4.3 Fizik Muayene Bulguları ve Sık Görülen Sorunlar .....	54
4.4 Hastaların Laboratuar ve Radyoloji Sonuçları .....	65
4.5 Enzim Yerine Koyma Tedavisi Alan Hastalar ve Sonuçları.....	75
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>80</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>108</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>111</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>124</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>130</b>

## TABLULAR

Tablo 2.2.1 Mukopolisakkaridozun tiplere göre sıklığı .....	5
Tablo 2.3.1 Mukopolisakkaridozda enzimler, depolanan glikozaminoglikanlar ve gen lokusları .....	7
Tablo 4.1.1 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının farklı tiplere göre dağılımı.....	39
Tablo 4.1.2 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının başvuru yaşları ve antropometrik değerlendirme .....	41
Tablo 4.1.3 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastaların farklı tiplere göre yaş, boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (SDS), ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri.....	43
Tablo 4.1.4 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının cinsiyete göre dağılımı .....	43
Tablo 4.1.5 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının yaşam ve ölüm durumları.....	44
Tablo 4.1.6 Kaybedilen mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının, yaşam sürelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), median (Med) ve dağılım değerleri .....	44
Tablo 4.1.7 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğumda antropometrik ölçülerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri...	44
Tablo 4.1.8 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğum öyküleri .....	45
Tablo 4.1.9 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğumda gestasyon haftasına ve tartılarına göre sınıflandırılması (AGA; gestasyon haftasına uygun tartılı, SGA; gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı, LGA; gestasyon haftasına göre büyük doğum tartılı).....	45
Tablo 4.1.10 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında akraba evliliği öyküsü.....	46
Tablo 4.1.11 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ailede benzer hasta öyküsü .....	46
Tablo 4.2.1 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tanı yöntemleri .....	47
Tablo 4.2.2 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında moleküler analiz sonuçları.....	48
Tablo 4.2.3 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının ilk bulgu, başvuru, klinik ve kesin tanı yaşları ile başvuru ve tanı gecikmelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri .....	49
Tablo 4.2.4 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre ilk yakınmalar .....	50
Tablo 4.2.5 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ilk yakınmaların sistemlere ve görülme sıklığına göre değerlendirilmesi.....	51
Tablo 4.2.6 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre başvuru yakınmaları.....	52
Tablo 4.2.6 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında başvuru yakınmalarının sistemlere ve görülme sıklığına göre dağılımı.....	53

<b>Tablo 4.3.1 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında fizik muayenede görülme sıklığı sırasına göre patolojik baş, boyun ve yüz bulguları.....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 4.3.2 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre cilt bulguları.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 4.3.3 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre gastrointestinal sistem bulguları.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 4.3.4 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre göz bulguları.....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 4.3.5 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre iskelet sistemi bulguları.....</b>	<b>58</b>
<b>Tablo 4.3.6 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre ameliyat öyküsü.....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 4.3.7 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre sık görülen yakınma ve bulgular.....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 4.3.8 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında konvülsiyon öyküsü.....</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 4.3.9 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre davranış sorunları.....</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 4.3.10 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre uyku sorunları.....</b>	<b>61</b>
<b>Tablo 4.3.11 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının eğitim durumlarına göre sınıflandırılması.....</b>	<b>61</b>
<b>Tablo 4.3.12 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında beslenme yöntemleri.....</b>	<b>62</b>
<b>Tablo 4.3.13 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tiplere göre nöromotor gelişim basamaklarının kazanılma yaşlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri.....</b>	<b>63</b>
<b>Tablo 4.3.14 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tiplere göre gelişim basamaklarının kazanılma durumları.....</b>	<b>64</b>
<b>Tablo 4.3.15 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında WISC-R testi sonuçları.....</b>	<b>64</b>
<b>Tablo 4.3.16 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında Denver Gelişimsel Tarama Testi II sonuçları.....</b>	<b>65</b>
<b>Tablo 4.4.1 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları.....</b>	<b>65</b>
<b>Tablo 4.4.2 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları.....</b>	<b>66</b>
<b>Tablo 4.4.3 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında elektroensefalografi (EEG) bulguları.....</b>	<b>66</b>
<b>Tablo 4.4.4 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında elektromiyelografi (EMG) bulguları.....</b>	<b>67</b>

<b>Tablo 4.4.5 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tam kan sayımında anemi ve lökopeni durumu .....</b>	<b>67</b>
<b>Tablo 4.4.6 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında karaciğer enzim düzeyleri .....</b>	<b>67</b>
<b>Tablo 4.4.7 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kemik mineral yoğunluğu ölçümü sonuçları.....</b>	<b>68</b>
<b>Tablo 4.4.8 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında idrarda glikozaminoglikan (GAG) atılımı .....</b>	<b>68</b>
<b>Tablo 4.4.9 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında idrarda mukopolisakkarid elektroforezi.....</b>	<b>68</b>
<b>Tablo 4.4.10 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kranyum grafisi sonuçları .....</b>	<b>69</b>
<b>Tablo 4.4.11 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kalça grafisi sonuçları.....</b>	<b>69</b>
<b>Tablo 4.4.12 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında vertebra grafisi sonuçları.....</b>	<b>70</b>
<b>Tablo 4.4.13 Ekstre Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekstremitte grafileri sonuçları .....</b>	<b>70</b>
<b>Tablo 4.4.14 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında göğüs grafisi sonuçları .....</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 4.4.15 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında uzun kemik grafileri sonuçları .</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 4.4.16 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında diğer grafilerin sonuçları .....</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 4.4.17 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme testi sonuçları .....</b>	<b>72</b>
<b>Tablo 4.4.18 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme kayıplarının oluşum tiplerine göre dağılımı .....</b>	<b>72</b>
<b>Tablo 4.4.19 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme kaybına yönelik uygulanan tedaviler .....</b>	<b>72</b>
<b>Tablo 4.4.20 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi bulguları.....</b>	<b>73</b>
<b>Tablo 4.4.21 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi izleminde bulgular.....</b>	<b>73</b>
<b>Tablo 4.4.22 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında hayat kalite skoru ve uygulandığı yaşların ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri .....</b>	<b>74</b>
<b>Tablo 4.4.23 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında eşlik eden diğer hastalıklar.....</b>	<b>74</b>
<b>Tablo 4.5.1 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enzim tedavisi alanlar ve özellikleri.....</b>	<b>75</b>
<b>Tablo 4.5.2 Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enzim yerine koyma tedavisi alanların tedaviye başlama yaşları, güncel yaşları ve tedavi alma sürelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri .....</b>	<b>76</b>
<b>Tablo 4.5.3 Mukopolisakkaridoz (MPS) tip II hastalarının enzim tedavisi öncesi ve sonrası boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümlerinin standart deviasyon skorlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri .....</b>	<b>77</b>

<b>Tablo 4.5.4 Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI hastalarının enzim tedavisi öncesi ve sonrası boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) standart deviasyon skorlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri ..</b>	<b>78</b>
<b>Tablo 4.5.5 Enzim tedavisi alan mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının tedavi sonrası ultrasonografide (USG) karaciğer ve dalak ölçümlerinin sonucu .....</b>	<b>78</b>
<b>Tablo 4.5.6 Enzim tedavisi alan mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi takiplerinin sonuçları.....</b>	<b>79</b>
<b>Tablo 4.5.7 Enzim tedavisi alan Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tedavi öncesi ve sonrası hayat kalitesi skorlarının ve yaşlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri .....</b>	<b>79</b>



## ŞEKİLLER

- Şekil 2.3.1 Mukopolisakkaridozda karın şişliği ve umbilikal herni (A), makrosefali, kısa boyun ve kaba yüz görünümü, basık burun kökü, hipertelorizm, geniş ağız, kalın dudak, gözlerde şişlik, kalın kaşlar (B) .....6
- Şekil 2.4.1 MPS tip I hastalarında kafatası, vertebra ve toraks bulguları (A: J sella, kalvaryumda kalınlaşma, B: ovoid vertebra, anterior gagalaşma, C: kostalarda genişleme, ‘tırpan bıçağı’ görünümü).....10
- Şekil 2.4.2 Sanfilippo sendromunda fenotip farklılıkları ( A: kaba yüz, kalın saçlar ve kaşlar, sinofri, hirsutizm, B ve C: hafif ve sarışın fenotip) .....13
- Şekil 2.4.3 Morquio sendromunda iskelet sistemi bulguları (A: kısa boy, relatif makrosefali, B: kostalarda genişleme, skolyoz, pelviste kadeh görünümü, C: eklem gevşekliği, D: pektus karinatus, kifoza, E: genu valgus, dizlerde şişlik, geniş ayak ) .....15
- Şekil 2.4.4 Maroteaux-Lamy sendromu (A: korneada bulanıklık, gözlerde şişlik, B: hipertelorizm, basık burun kökü, geniş ve öne bakan burun delikleri, kalın dudaklar, düşük kulak) .....16
- Şekil 2.5.1 Mukopolisakkaridozlarda ayırıcı tanı .....19
- Şekil 2.6.1 Merkezi sinir sisteminde ak madde ve korpus kallosumda perivasküler genişlemeler ve hidrosefali .....21
- Şekil 2.6.2 Mukopolisakkaridozlarda iskelet sistemi ve yüz bulguları (A: kalın dudak, anormal diş yerleşimi, dişeti hipertrofisi, B: kısa, künt el parmakları, pençe eli deformitesi, ayaklarda genişleme, C: kaba sert saçlar, şişlik, düşük kulak, D: ayaklarda genişleme, klinodaktili).....26
- Şekil 2.6.3 Mukopolisakkaridozlarda ön kol, pelvis, toraks ve vertebra grafleri bulguları (A: Metakarp ve falankslarda kısılma ve kalınlaşma, falanksların proksimal uçlarında genişleme, metakarpaların distal uçlarında genişleme, metakarpaların proksimal uçlarında sivrileşme, ulna ve radius distalinde 'v' şekli, B: İliak kanatlarda yassılaşma, pelviste kadeh görünümü, C: klavikulada kısılma ve kalınlaşma, D: kifoza, pektus karinatus, vertebrada anterior gagalaşma, anterior dilsiz çıkıntı, kostalarda genişleme) .....27
- Şekil 4.1.1 Mukopolisakkaridoz hastalarının tiplere göre dağılım yüzdeleri.....40

## KISALTMALAR

(alfabetik sıraya göre)

AGA	:Appropriate for gestation age, ‘gestasyonel yaşına uygun doğum tartılı’
APRT	: Adenozil fosforibozil transferaz
AY	: Aort yetersizliği
AS	: Aort stenozu
AVP	: Aort valv prolapsusu
BMD	: Bone mineral density
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
DEXA	: Dual Energy X-ray Absortimetry
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPEP	: Renal dipeptidaz
DS	: Dermatan sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyelografi
GAG	: Glikozaminoglikan
HS	: Heparan sülfat
IQ	: Intelligence quotient
KS	: Keratan sülfat
LGA	: Large for gestation age, ‘gestasyon yaşına göre büyük doğum tartılı’
Med	: Medyan
MPS	: Mukopolisakkaridoz
MPS tip IH	: Hurler sendromu
MPS tip IH-S	: Hurler-Schie sendromu
MPS tip IS	: Schie sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

<b>MS</b>	<b>: Mitral stenoz</b>
<b>MVP</b>	<b>: Mitral valv prolapsusu</b>
<b>MY</b>	<b>: Mitral yetersizlik</b>
<b>OD</b>	<b>: Otozomal dominant</b>
<b>OR</b>	<b>: Otozomal resesif</b>
<b>Ort</b>	<b>: Ortalama</b>
<b>SDS</b>	<b>: Standart deviasyon skoru</b>
<b>SGA</b>	<b>: Small for gestation age, 'gestasyonel yaşına göre düşük doğum tartılı'</b>
<b>SS</b>	<b>: Standart sapma</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>: Tümör nekroz faktör-<math>\alpha</math></b>
<b>USG</b>	<b>: Ultrasonografi</b>
<b>VKİ</b>	<b>: Vücut kitle indeksi</b>
<b>WISC-R</b>	<b>: Wechsler çocuklar için zeka ölçeği</b>

## ÖZET

### MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA TIPLERE GÖRE HASTALIĞIN DOĞAL VE TEDAVİ ALTINDAKİ SEYRİ

**AMAÇ:** Mukopolisakkaridoz (MPS) tanılı hastalarda farklı alt tiplere göre hastalığın doğal veya tedavi altındaki seyrinin incelenmesi olarak belirlendi.

**YÖNTEM:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde 1983-2012 yılları arasında MPS tanısı alan 90 hastanın poliklinik dosyalarından ilk ve başvuru anındaki yakınmaların, doğum ve aile öykülerinin, tanı yaşı, tanı alma şekilleri, nöromotor gelişim basamaklarını kazanma yaşlarının, kazanılan becerilerin kayıp yaşlarının, ameliyat öykülerinin, beslenme durumlarının, tekrarlayan bulgu ve yakınmaların, davranış ve uyku problemlerinin, eğitim durumlarının, fizik muayene bulgularının, göz muayene bulgularının, işitme ve zeka testlerinin, almakta olduğu tedavilerin, hastaların yaşam kalitesi skorlarının, kaybedilen hastalarda ölüm yaşlarının retrospektif olarak incelenmesi planlandı.

**BULGULAR:** MPS tip I (n: 4), MPS tip II (n: 10), MPS tip III (n: 26), MPS tip IV (n: 17), MPS tip VI (n: 24) ve alt tipi belirlenmemiş MPS (n: 9) tanılı hastalarda; erkek/kız oranı: 49/41, akraba evliliği %75 bulundu. İzlemdeki hastalarda mortalite sıklığı %24 saptandı. İlk bulgu yaşı ortalama 1,7 yaş, başvuru yaşı 5,2 yaş, kesin tanı yaşı 6,8 yaş saptandı. En sık başvuru yakınmaları nöromotor gelişim geriliği (%24) ve boy kısalığı (%13), en sık patolojik muayene bulgusu kaba yüz görünümü oldu (%85). Adenoidektomi (%41,9) inguinal herni ameliyatı (%37,4) ve tonsillektomi (%20,3) en sık geçirilen operasyonlardı. Konvülsiyon %17, uyku sorunları %57 sıklığındaydı. Davranış sorunlarında en sık; hırçınlık (%40), hiperaktivite (%40), huzursuzluk (%27) saptandı. Hastaların %43'ünde gelişim basamaklarında gecikme görüldü. Hastaların %71'inde idrar glikozaminoglikan seviyelerinde artış saptandı. Kranial MRG'de en sık ak madde tutulumuna rastlandı (%46,3). İşitme sorununa %87,1 oranında rastlandı, en çok sensörinöral tipte işitme kaybı görüldü. Göz muayenelerinde %39 oranında korneada bulanıklık saptandı. Ekokardiyografik incelemelerin %73'ünde saptanan kardiyak tutulumun en sık mitral kapakta ve sıklıkla mitral kapak yetersizliği şeklinde olduğu görüldü (%56,9). Enzim yerine koyma tedavisi alan MPS tip II (n: 4) ve MPS tip VI (n: 11) hastalarında, tedavi sonrası büyüme ve gelişmede, kardiyak

bulgularında, karaciğer ve dalak boyutlarında küçülmede anlamlı değişikliğe rastlanmazken, hayat kalitesinde artış anlamlı bulundu.

**YORUM:** Kronik, ilerleyici ve çoklu organ tutulumlu bir hastalık olan mukopolisakkaridozlarda, son 10 yılda geliştirilen yeni tedavi yöntemleri sayesinde, farklı tedavi olanakları doğmuştur. Yüksek maliyet gerektiren bu tedavi yöntemlerini uygulamadan önce, hastalığın doğal seyrini bilmek, hastalar için doğru tedavi yöntemlerinin seçilebilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler :** Mukopolisakkaridoz, doğal seyir, klinik bulgular, enzim yerine koyma tedavisi

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To identify the clinical course of mucopolysaccharidosis (MPS) in different patient subgroups under or without treatment.

**METHODS:** Patients diagnosed with mucopolysaccharidosis between 1983 and 2012 at the Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Nutrition and Metabolism Department have been included in this study. Following data has been collected retrospectively for both survivors and nonsurvivors of the disease from the clinic charts of 90 MPS patients: initial symptoms at the admission, birth and family histories, age at diagnosis, methods used for diagnosis, the stages of neuromotor development, age of loss of obtained skills, history of surgery, nutritional status, recurrent signs and symptoms specific for MPS, behavioral problems and sleep disturbances, level of education, physical examination findings, ophthalmological examinations, hearing and cognitive tests, treatments they had.

**RESULTS:** In MPS cohort of 90 patients, 41 were female. Distribution of subgroups is as follows: type I (n: 4), MPS type II (n: 10), MPS type III (n: 26), MPS type IV (n: 17), MPS type VI (n: 24) and patients with unidentified subtypes (n: 9). Mortality rate was 24%. The mean age of the initial symptom was 1,7 years, the mean age of admission was 5.2 years and the mean age of diagnosis was 6.8 years. The most common presenting symptoms were neuromotor developmental delays and short stature. Most common pathological finding on physical examination was coarse facial appearance. Adenoidectomy (41.9%), inguinal hernia operation, tonsillectomy were the most common operations. Frequency of convulsions was 17% and the rate of sleep disturbances was 57%. Most common behavioral problems were irritability (40%), hyperactivity (40%) and malaise (27%). Delay of developmental stages was seen in 43% of patients. Increased urinary excretion of glycosaminoglycan was found in 71% of patients. White matter involvement was the most common finding in cranial MRI. Hearing problems were found in 87% of patients, of which 39% was sensorineural. Corneal haze was found in eye examinations. Cardiac involvement was seen in 73% of echocardiographic surveys. Most common (56.9%) finding in echocardiography was mitral valv regurgitation. In MPS type II and VI patients, who had enzyme replacement treatment, no significant difference before and after treatment in height and weight, cardiac findings or hepatosplenomegaly, but quality of life was found.

**CONCLUSION:** Different treatment options have been available in the last decade for MPS, which is a chronic, progressive multisystem disease. Before commencing expensive treatments to MPS patients, knowing the natural course of the disease will help in choosing the most suitable treatment option.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, natural course, clinical findings, enzyme replacement therapy

## 1. GİRİŞ

Mukopolisakkaridozlar, bağ dokusunun önemli yapısal bileşikleri olan glikozaminoglikanları, lizozom içerisinde parçalayan asit hidrolazların eksikliğine bağlı olarak gelişen ve diğer tüm lizozomal depo hastalıkları gibi kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize kalıtsal hastalıklardır. Bugüne kadar tanımlanmış toplam 11 enzim eksikliğine bağlı 7 farklı tipe ayrılırlar ( Tip I, II, III, IV, VI, VII ve IX) (1). Mukopolisakkaridozların (MPS) genel olarak toplumdaki sıklığı 3.5-4.5/100.000 arasındadır. MPS tip II (Hunter Sendromu) hariç tüm mukopolisakkaridozlar otozomal resesif geçiş gösterirken, MPS tip II X'e bağlı resesif geçiş gösterir. En sık görülen tipi MPS tip III olup, bunu MPS tip I ve tip II izler (2).

Etkilenmiş bireyler genellikle doğum sırasında ve yenidoğan döneminde normal görünürler. Zaman ilerledikçe klinik bulgular belirginleşmeye başlar ve genellikle 12 aydan sonra kendini belli eder. Hastalığın özelliği kronik, multisistem tutulumlu ve ilerleyici olmasıdır. Tüm MPS tiplerinde en belirgin ortak klinik özellikler; doğumda normal olmaları, ilerleyici ve yavaş seyir göstermeleri, multisistem tutulum, mental ve motor gerilik, kaba yüz görünümü, boy kısalığı, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, dizostozis multipleks, işitme kaybı, görme bozukluğu, eklem hareketlerinde kısıtlılık, solunum ve kardiyovasküler sistemde işlev kaybıdır (3).

Mukopolisakkaridozlarda tanı, hastalıktan şüphelenilmesi ile başlar. Fizik muayenedeki bulgular laboratuvar tanısı aşamasında, idrarda glikozaminoglikan varlığı ve atılan glikozaminoglikanın tipinin belirlenmesi ile desteklenir. İdrarda atılan glikozaminoglikanların miktarlarının kantitatif olarak belirlenmesi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Mukopolisakkaridozlarda kesin tanı enzim analizi ile konulmaktadır (2). Prenatal tanı mümkündür, amnion sıvısı veya koryon villüs örneğinden alınan hücrelerin kültürde çoğaltılıp, enzim aktivitesi ölçülerek prenatal tanı yapılabilir. Prenatal tanının yapılabilmesi için indeks vakanın tiplendirilmesinin yapılmış olması gereklidir (4).

Mukopolisakkaridozların tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemi büyüktür. Vakalar, bu hastalığın tanı ve izleminde özelleşmiş deneyimli merkezlerde izlenmelidir. Semptomatik tedavide merkezi sinir sistemi tutulumunun, solunum sıkıntısının, kalp yetersizliğinin, görme ve işitme kayıplarının etkili tedavisi, etkin fizyoterapi hastaların sağ kalımı ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır (2).



Güncel tedavi yöntemlerinde enzim yerine koyma tedavisi ve hematopoetik kök hücre nakli ön plana çıkmaktadır. Enzim yerine koyma tedavisi MPS tip I, tip II ve tip VI vakalarında kullanılmaktadır. İlk olarak MPS tip I vakalarında uygulanmaya başlandı. Güvenli bir tedavi seçeneği olmasına karşın, intravenöz uygulamada enzim kan-beyin bariyerini aşamamakta ve bu yüzden de merkezi sinir sistemi tutulumuna etkisi olmamaktadır. Enzim yerine koyma tedavisi uygulanan hastalarda efor ve akciğer kapasitelerinde anlamlı artış gözlemlendiğine dair çalışmalar da bildirilmiştir (2). Bir çalışmada nadir görülen bu hastalıkların enzim ile tedavisinin yıllık maliyetinin 150000-450000 euro olduğu açıklanmış ve gerekliliği tartışılmıştır (5). Hematopoetik kök hücre nakli ile en fazla deneyim MPS tip I hastalarında olmuştur. Sonuçlar oldukça değişken olmakla birlikte, vakalarda genel olarak gelişim korunmuş ancak iskelet sistemi ve göz problemleri devam etmiştir. Ayrıca girişime bağlı mortalite ve morbidite oranları yaklaşık olarak %30 olarak hesaplanmıştır. MPS tip II ve tip III vakaları hematopoetik kök hücre naklinden daha az yarar görürken, MPS tip IV hastaları fayda görmemiştir (5). Özellikle umbilikal kord veya HLA uyumlu kemik iliği nakli ve erken tedavi ile morbidite ve mortalite riski daha düşük olup başarı şansı daha yüksektir. Enzim yerine koyma tedavisine mümkün olduğu kadar erken, özellikle 6 aydan önce ve klinik tablo ilerlemeden başlanması önemlidir.

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde takip edilmekte olan MPS hastalarının tipleri, tanı yaşları, tipe özgü semptom ve bulgularının incelenerek vakalarda hastalığın doğal seyrinin belirlenmesi, enzim yerine koyma tedavisi uygulanan hastalarda tedavinin hastalığın doğal seyrine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların poliklinik takiplerinde yapılan fizik muayene, ölçümler, multidisipliner konsültasyonlar, biyokimyasal parametreler, vücut fonksiyonları, solunum testleri, görüntüleme yöntemleri, zeka gelişim testleri retrospektif olarak değerlendirilirken, takipsiz olup bu çalışma kapsamında ulaşılan hastalar tekrar poliklinikte muayene edilerek güncel klinik durumları değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 MUKOPOLİSAKKARİDOZ TANIMI

Glikozaminoglikanlar (GAG) insan bağ dokusunun önemli bir bileşenidir, bu bileşenin yıkımında rol alan lizozomal enzimlerin eksikliği sonucunda, vücutta birikmesiyle oluşan bir grup depo hastalığına mukopolisakkaridoz (MPS) denir. MPS de diğer tüm depo hastalıkları gibi kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu özelliği gösterir. Başlıca glikozaminoglikanlar; kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat, heparin ve hyalüronandır. Glikozaminoglikanların hücre içerisindeki birikimi, hücre, doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Bugüne kadar bilinen, yıkım için gerekli 11 enzim ve bu enzimlerin eksiklikleri sonucunda 7 farklı MPS tipi tanımlanmıştır (3).

Mukopolisakkaridozlarda biriken 6 farklı tip GAG hücre dışı bileşikler olduğundan önce fagosite edilmeleri gerekir. Proteoglikanların yıkımı öncelikle çekirdek proteininin alınması ile başlar. Diğer basamaklar lizozomlarda bulunan ekzoglikaz, endoglikaz, sülfataz ve transferazlar sayesinde devam eder (2). Yıkım basamaklarında görev alan bu lizozomal enzimlerden herhangi birisinin eksikliği sonucunda, GAG'ların katabolizması tek veya birleşik olarak engellenebilir. Yıkılamayan GAG'lar lizozomlarda depolanır ve/veya idrarla atılırlar. Lizozomların şişmesi sonucu dokuların yapısı ve fonksiyonu bozulur. Oluşan vakuollü hücreler bir grup hastada görülen tipik balon hücreleri (Hurler hücreleri) olarak adlandırılmıştır (7).

Genel olarak tüm MPS tiplerinde doğumda çocuklar normal görünürler. İlerleyen aylarda klinik bulgular belirginleşmeye başlar. Enzim eksikliğine bağlı olarak vücuttan atılamayan maddeler özellikle kemikler, kan damarları, hava yolları, kalp kapakçıkları, beyin, karaciğer, deri, kıkırdak ve korneadaki bağ dokusunda birikerek çeşitli derecelerde belirti ve dismorfizm, karaciğer-dalak büyümesi, adenoid hipertrofisi, dizostosis multipleks, mental retardasyon vb. gibi organ kusuruna sebep olurlar (3).

Mukopolisakkaridozlar için 7 ayrı klinik tiplendirme yapılmıştır.

Bunlar;

1. Mukopolisakkaridoz tip I (MPS I)

- Mukopolisakkaridoz tip IH (MPS IH-Hurler Sendromu)
- Mukopolisakkaridoz tip IS (MPS IS-Scheie Sendromu)
- Mukopolisakkaridoz tip IH-IS (MPS IH/IS-Hurler/Scheie Sendromu)

- 2.Mukopolisakkaridoz tip II (MPS II-Hunter Sendromu)
- 3.Mukopolisakkaridoz tip III (MPS III-Sanfilippo Sendromu)
- 4.Mukopolisakkaridoz tip IV (MPS IV-Morquio Sendromu)
- 5.Mukopolisakkaridoz tip VI (MPS VI-Maroteaux-Lamy Sendromu)
- 6.Mukopolisakkaridoz tip VII (MPS VII-Sly Sendromu)
- 7.Mukopolisakkaridoz tip IX (MPS IX-Natowicz Sendromu)

## **2.2 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA KALITIM ve EPİDEMİYOLOJİ**

Mukopolisakkaridozlar, glikozaminoglikanların yıkımı için gerekli olan enzimleri kodlayan gen lokusundaki mutasyonlar sonucu gelişir. GAG'ların yıkımından sorumlu genler 90'lı yıllarda tanımlanmaya başlanmıştır. Tüm MPS'ler, X kromozomuna bağlı resesif kalıtımı olan MPS II dışında, otozomal resesif (OR) kalıtım özelliği gösterir (4). Mukopolisakkaridozların insidansı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak 1/10.000-1/300.000 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde mukopolisakkaridozların sıklığı ile ilgili yapılmış epidemiyolojik bir çalışma bulunmamaktadır.

Tabloda farklı MPS tiplerinin değişik ülkelerdeki sıklığını gösteren çalışmalar yer almaktadır. Buna göre en sık MPS tip III ve tip IV, en az tip VII ve tip IX görülür. Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde bu hastalıkların daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

<b>MPS Tipi</b>	<b>Görülme sıklığı</b>	<b>Ülke</b>	<b>Kaynak</b>
<b>MPS I H</b>	<b>1/100.000- 1/144.000</b>	<b>Kanada</b>	<b>Lowry et al. (1971- 1990)</b>
	1/76.000-1/107.000	K.İrlanda-Avusturalya	Nelson et al. (1997- 2003)
<b>MPS I H/S</b>	1/173.000	Kanada	Applegarth et al. (2000)
	1/280.000	K.İrlanda	Nelson et al.(1997)
<b>MPS I S</b>	1/600.000	Kanada	Lowry ve Renwick (1971)
<b>MPS II</b>	1/77.000-1/111.000	Kanada	Lowry ve Renwick (1971-1990)
	1/34.000	İsrail	Schaap ve Bach (1980)
	1/72.000-1/165.000	K.İrlanda-Avusturalya	Nelson et al. (1997- 2003)
<b>MPS III</b>	1/325.000	Kanada	Lowry et al. (1990)
	1/24.000	Hollanda	Van de Kamp (1979)
	1/280.000-1/58.000	K.İrlanda- Avustralya	Nelson et al. (1997- 2003)
<b>MPS IV</b>	1/216.000- 1/300.000	Kanada	Lowry et al. (1971- 1990)
<b>MPS IVA</b>	1/76.000-1/640.000	K.İrlanda-Avustralya	Nelson et al (1997- 2003)
<b>MPS VI</b>	1/320.000	Avustralya	Nelson et al. (2003)
<b>MPS VII</b>	1/345.000	Kanada	Applegarth et al. (2000)
<b>Tüm tipler</b>	1/46.000	Kanada	Lowry et al. (1990)
<b>Tüm tipler</b>	1/25.000	K.İrlanda	Nelson et al. (1997)
<b>Tüm tipler</b>	1/29.000	Avustralya	Nelson et al. (2003)

Tablo 2.2.1. Mukopolisakkaridozların tiplere göre sıklığı (8,9)

### 2.3 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA TANI YÖNTEMLERİ

Hastalar doğumda genellikle normal görüldüğünden, erken tanı ancak ailede başka bir MPS vakası varlığında mümkündür. Mukopolisakkaridozlarda tanıya; aileden alınan hikaye, klinik bulgular, radyolojik inceleme, idrarda artmış GAG atılımının gösterilmesi ile gidilir. Tiplendirme sırasında, hastalığın ortaya çıkış yaşı, ağırlık derecesi ve klinik bulgular yardımcı olurken, kesin tanı enzim aktivitesi ve moleküler tanı yöntemleri ile konur (3).

Etkilenen bir çocukta büyüme hızında azalma, kaba yüz ve saç görünümü, makrosefali, iskelet deformiteleri, sık üst solunum yolu infeksiyonları, kalp kapaklarında kalınlaşma, karaciğer ve dalakta büyüme, inguinal ve umbilikal herni, korneada bulanıklık, işitme kaybı, eklem hareketlerinde kısıtlılık görülebilir (Şekil 2.3). İdrarda glikozaminoglikan düzeyinin yüksekliği bir mukopolisakkaridoz hastalığını düşündürse de spesifik olarak tanı konulmasını sağlamaz (4).



Şekil 2.3.1 Mukopolisakkaridozda karın şişliği ve umbilikal herni (A), makrosefali, kısa boyun ve kaba yüz görünümü, basık burun kökü, hipertelorizm, geniş ağız, kalın dudak, gözlerde şişlik, kalın kaşlar (B) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

İdrarda mukopolisakkarit varlığının saptanması oldukça kolay bir yöntem olmasına karşın güvenilirliği yüksek değildir, bunun yanı sıra Tip III ve Tip IV tanılı hastaların

idrarlarında mukopolisakkarit atılımı saptanmayabilir. MPS Tip IX'lu hastaların idrarlarında artmış mukopolisakkarit atılımı gözlenmez. Özellikle yaşı ileri olan hastalarda ve hafif vakalarda tüm tarama testlerinin yanlış negatif sonuç verebileceği unutulmamalıdır. İdrar GAG'larının analizi için birçok yöntem bulunmaktadır. Spot testler, türbidite testleri, spektrofotometrik testler ve yüksek rezolüsyonlu elektroforez yöntemi bunlardan birkaçıdır. Aypar ve arkadaşları, mukopolisakkaridozlar ve diğer GAG metabolizması bozukluğu ile karakterize (fukosidoz gibi) hastalıkların tanısında en uygun yöntemin, Whitley ve arkadaşlarının geliştirdiği spektrofotometrik yöntem ve Hopwood ve arkadaşlarının geliştirdiği yüksek rezolüsyonlu elektroforez yöntem olduğunu söylemektedir (10).

Mukopolisakkaridozlarda kesin tanı ve tiplendirme, enzim aktivitesi ölçümü ile mümkündür. Olgun eritrositler dışında tüm hücrelerde lizozomal enzimler mevcut olduğundan, birçok hücreden enzim aktivitesi ölçülerek eksiklik gösterilebilir. Genellikle fibroblast hücre kültürleri, lökositler, serum veya plazma enzimatik tanıda kullanılabilir (3).

Prenatal tanı mümkündür. Tüm MPS tiplerinde, amniyotik sıvıda ve koryonik villüs hücre kültüründe enzim aktivitesi ölçülerek tanı kesinleştirilebilir. Hamileliğin ilk 3 ayında, koryonik villüs hücreleri veya hücre kültüründe enzim incelemesi ile Hunter sendromu dışındaki MPS'lerde prenatal tanı konulabilir. Normal koryonik villüs hücrelerinde  $\alpha$ -L-iduronidaz düşük düzeylerde olabildiği için, MPS tip I'in prenatal tanısında problemlerle karşılaşmaktadır. Prenatal tanı sırasında, amniotik sıvıda GAG ölçümü de kullanılabilir, ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Bunun yanında mutasyonu belirlenmiş ailelerde amniyotik sıvı veya koryonik villüs hücrelerinden izole edilen DNA örnekleriyle tanı konulabilir (11).

Tipler	Enzim	İdrar GAG atılımı	Gen lokusu
<b>MPS I H (Hurler)</b>	$\alpha$ -L-İduronidaz	Dermatan sülfat Heparan sülfat	4p16.3
<b>MPS I H/S (Hurler-Sheie)</b>			
<b>MPS I S (Sheie)</b>			
<b>MPS II (Hunter)</b>	İduronat-2-sülfataz	Dermatan sülfat Heparan sülfat	Xq27-28
<b>MPS III A(Sanfilippo A)</b>	Heparan-N-sülfataz	Heparan sülfat	17q25.3
<b>MPS III B(Sanfilippo B)</b>	$\alpha$ -N-Asetil-glukozaminidaz		17q21.1
<b>MPS III C(Sanfilippo C)</b>	Asetil-KoA- $\alpha$ glukozamin-N-asetil-transferaz		8p11-q13
<b>MPS III D(Sanfilippo D)</b>	N-Asetil-glukozamin-6-sülfataz		12q14
<b>MPS IV A (Morquio A)</b>	N-Asetilgalaktozamin-6-sülfataz	Keratan sülfat Kondroitin-6-sülfat	16q24
<b>MPS IV B (Morquio B)</b>	$\beta$ -Galaktozidaz	Keratan sülfat	3p21.33
<b>MPS VI (Maroteaux-Lamy)</b>	N-Asetilgalaktozamin-4-sülfataz (arilsulfataz)	Dermatan sülfat	5q11-q13
<b>MPS VII (Sly)</b>	$\beta$ -Glukuronidaz	Dermatan sülfat Keratan sülfat Kondroitin-4,6-sülfat	7q21.11
<b>MPS IX (Narowitz)</b>	Hyaluronidaz	Hyalurinan	3p21.3

Tablo 2.3.1 Mukopolisakkaridozlarda enzimler, depolanan glikozaminoglikanlar ve gen lokusları

## 2.4 MUKOPOLİSAKKARİDOZ TIPLERİ

### 2.4.1 MPS tip I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie sendromu)

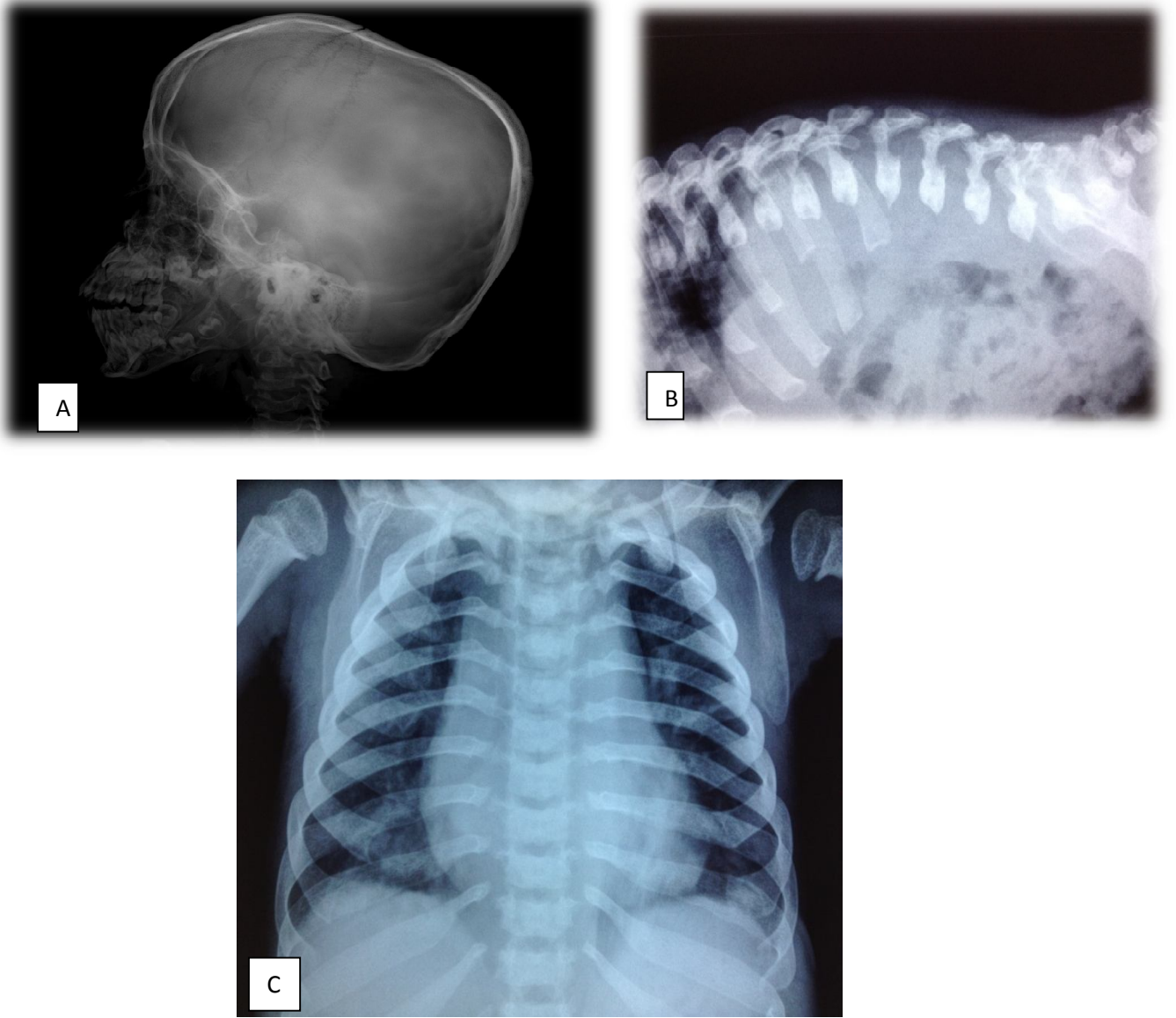
Hurler, Hurler-Scheie ve Scheie sendromu olarak da bilinen otozomal resesif kalıtılan multisistemik ve ilerleyici bir hastalıktır. Sorumlu enzim lizozomal  $\alpha$ -L-İduronidaz olarak tanımlanmıştır. Enzim aktivitesindeki düşüklük, heparan sülfat ve dermatan sülfatın birikmesine ve solunum, kalp, iskelet, göz, sinir sistemi ile ilgili çeşitli semptomlara yol açmaktadır (12).  $\alpha$ -L-İduronidaz enzimini kodlayan IDUA geni 4p16.3 bölgesine lokalizedir. Gendeki mutasyon enzim aktivitesindeki düşüklüğün sebebi olarak görülebilirse de, ölçülen enzim aktivitesinin fenotipe farklı yansımaları, hastaların klasifikasyonu ve prognozun belirlenmesinde yardımcı olamamaktadır. 150'den fazla mutasyonun sebep olduğu bu hastalığı önceden tanımlayabilmek güçtür (13).

MPS tip I tarihsel olarak Hurler, Hurler-Scheie ve Scheie sendromları olmak üzere 3 tipe ayrılmıştır. Tipler arasındaki farklılık semptomların ağırlığından ve ortaya çıkış zamanından kaynaklanmaktadır. Hurler sendromu diğer tiplere nazaran, erken başlangıç ve hızlı ilerleyen tip olarak bilinirken, Hurler-Scheie ve Scheie sendromları yavaş ilerleyen ve daha hafif nörolojik tutulumla birlikte dir. 100.000'de bir görülen MPS tip I hastalarının %60'ını Hurler sendromu oluşturur. Bu 3 tipe de uymayan hastalar mevcuttur. Bunun sebebinin rezidüel enzim aktivitesi üzerinde epigenetik faktörler gibi, belirlenmesi zor birçok faktörün olduğu sanılmaktadır (12).

Hurler sendromunda doğumda bebek normaldir, inguinal ya da umbilikal herni görülebilir. Yaşamın ilk yılında üst solunum yolu obstrüksiyonu ve infeksiyonu ile sık otit görülürken, yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında boy kısalığı, iskelet deformiteleri, hepatosplenomegali, korneada bulanıklaşma ve dikkat çeken kaba yüz görünümü ile klinik tablo belirginleşmeye başlar. MPS tip I'deki kemik tutulumu dizostozis multipleks olarak adlandırılıp; kafatasında J sella, skafosefali, kostalarda genişleme, vertebralarda yassılaşıma ve gagalaşıma, metakarpal kemiklerde proksimal sivrileşme ve pelvis kemiklerinde yapısal bozukluk ile karakterizedir (Şekil 2.4.1). Ulaşılabilen en uzun boy 110 cm olarak bildirilmiştir (3). Kardiyak tutulum hastalığın tanınmasından önce başlayabilir ve sıklıkla mitral kapak tutulumu gözlenir. Kifoskolyoz ve organomegali restriktif akciğer hastalığı bulgularını arttırabilir. Hava yolu darlığı ve obstrüktif uyku apnesi önemli morbidite nedenleridir. Ağır ve kombine tipte işitme kaybı, dilin büyük olması iletişim becerilerini



kısıtlar ve zihinsel gelişime engel olur. Kornea bulanıklığı ilk yaşta fark edilebilir, glokom gelişebilir. Genellikle artmış kafa içi basıncı ile birlikte, komunikan hidrosefali gözlenir (12).



Şekil 2.4.1 MPS tip I hastalarında kafatası, vertebra ve toraks bulguları (A: J sella, kalvaryumda kalınlaşma, B: ovoid vertebra, anterior gagalaşma, C: kostalarda genişleme, 'tırpan bıçağı' görünümü) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

Scheie hastalığı (MPS tip IS) ise MPS tip I'in hafif tutulumlu olan alt tipidir. Etkilenen hastalarda genellikle zeka ve boy uzunluğu normaldir. Birçok hastada dejeneratif eklem hastalığı, korneal bulanıklık ve kalp kapak lezyonları gözlenmektedir. Karpal tünel sendromu siktir. Bulgular genellikle 5 yaşından sonra başlar ve hastalar 10-20 yaş arasında tanı alırlar (3).

Hurler-Scheie, (MPS tip IH-S) ise klinik oldukça değişken olup kısa boy, kaba yüz görünümü, korneada bulanıklık, eklemlerde hareket kısıtlılığı, sağırılık ve kalp kapaklarında tutulum görülebilir. Bu vakalarda bulgular üç-sekiz yaş arasında gözlenmeye başlar, hafif zeka geriliği veya normal zekaya sahiptirler. Bu vakalarda genellikle mortalite ikinci ya da üçüncü dekada kalp tutulumuna bağlı olarak gelişir (3). Tedavi edilmeyen MPS tip I hastalarının medyan hayatta kalma yaşı 7 olsa da, bazı hastaların ciddi vücut fonksiyon kayıplarına rağmen erişkin döneme kadar hayatta kaldığı görülmektedir (14).

Glikozaminoglikanların birikim mekanizması son çalışmalarda tanımlanmış olmakla birlikte birçok MPS tip I hastasında gösterilememiştir. GAG birikiminin soruna neden olduğu mekanizmalar; endozomal işlev kaybı, diğer lizozomal hidrolazların inhibisyonu, ekstrasellüler matriksteki düzensizlik, sinyal ileti yollarındaki aksaklık olarak düşünülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar hangi yoldan olursa olsun, tetiğin çekilmesiyle ortak sonuç olan inflamasyon, apoptozis ve otofaji sonuçlarına ulaşıldığını vurgulamaktadır (15).

#### **2.4.2 MPS tip II (Hunter Sendromu)**

Hunter sendromu, X'e bağlı resesif kalıtılan, iduronat-2-sulfataz enziminin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bir lizozomal depo hastalığıdır. Glikozaminoglikanlardan, heparan sülfat ve dermatan sülfat birikir. Birikim sonucunda vücutta birçok sistem etkilenir. MPS tip II, 140.000-156.000 canlı doğumda bir görülen sıklığı ile Avrupa'da sık görülen MPS tipidir (16). Erkek hastalarda görülmekle birlikte, nadiren daha hafif belirtilerle bildirilen kadın hastalarda da tanımlanmıştır (17).

Ağır ve hafif tutulumun olduğu 2 alt tipi mevcuttur. Her iki alt tipte de aynı enzim etkilenmiş olduğundan, hastalar birbirinden klinik bulgular ve mutasyon bilgileri ile ayırt edilebilir. Ortaya çıkış semptomları, organ tutulumları ve hastalığın ilerleyişi çok farklı olabilir. Hastalığın doğal gidişinde; yüz görünümünde kabalaşma, eklem ve kemik değişiklikleri, görme ve işitme sorunları ile akciğer ve kalp problemleri gelişir. Hunter

sendromunda sırtta, üst ekstremitelerde ve uyluğun dış yüzeylelerinde, fildişi renginde, makülopapüler deri lezyonları bildirilmiştir. Hastalar doğumda normal görülürken ağır formunda, genellikle 18 ay - 4 yaş arasında ilerleyici somatik ve nörolojik bulgular ile kendini gösterir. İleri evre tutulumu olan hastalarda, nörokognitif gerileme, öğrenme ve davranış problemleri ile motor gerileme eşlik edebilir. Ağır retinal dejenerasyon karakteristiktir, ancak korneal tutulum gözlenmez. Etiyolojisinde otonom sinir sistemi tutulumu veya mukozal tutulum olduğu düşünülen kronik ishal görülebilir. Tekrarlayan otitler ve ilerleyici işitme kaybı gözlenir. Artmış kafa içi basıncı ve hidrosefali, mevcut merkezi sinir sistemi bulgularını şiddetlendirir. Ölüm sıklıkla 10-15 yaşlarında, obstrüktif hava yolu hastalığı, kapak ve miyokard disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetersizliği sonucu olur (3).

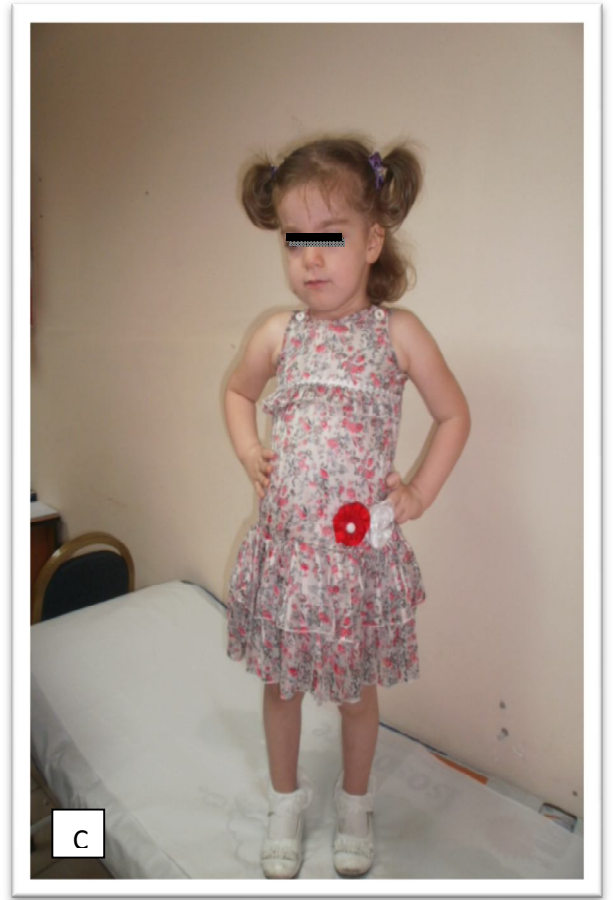
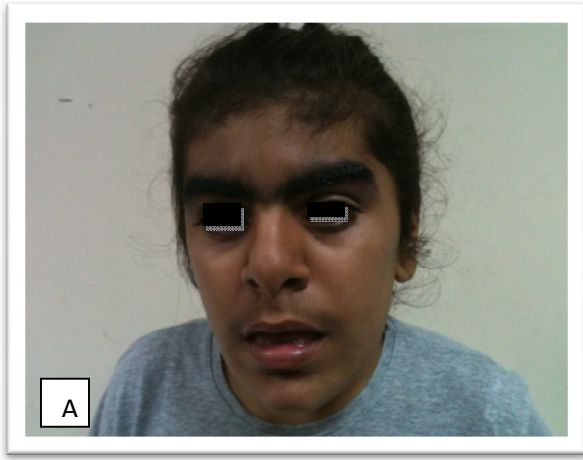
Hafif tipinde bulgular benzer şekildedir, ancak yavaş ilerleme gösterir. Eklem sertlikleri, hareket kısıtlılığı, karpal tünel sendromu, spinal kanalda daralma, servikal miyelopati ile Scheie sendromuna benzerlik gösterir. Yaşam beklentileri hastalığın ilerleyişine bağlıdır. Ciddi tutulumu olanlarda ölüm ikinci dekada gerçekleşirken, MPS tip II tanısı ile 60'lı yaşlarına kadar yaşayan hastalar bildirilmiştir (3, 18).

### **2.4.3 MPS tip III ( Sanfilippo Sendromu)**

Sanfilippo hastalığı diğer MPS'lere göre merkezi sinir sistemi belirtilerinin daha baskın, somatik belirtilerin daha hafif olduğu MPS tipidir. MPS III'ün alt gruplarını 4 farklı enzimden birinin eksikliği oluşturur. Bu alt gruplar; MPS tip IIIA, MPS tip IIIB, MPS tip IIIC ve MPS tip IIID'dir. Bu 4 enzim; heparan-N-sülfataz,  $\alpha$ -N-asetil-glukozaminidaz, asetil-KoA-glukozamin-N-asetiltransferaz ve N-asetilglukozamin-6-sulfataz olarak bilinir (3). İskandinavya ülkelerinde yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda MPS tip III, 100.000 canlı doğumda 0.67 olarak en sık görülen MPS olarak belirlenmiştir (19).

MPS tip III otozomal resesif olarak kalıtılır, 200'den fazla mutasyon bu 4 enzimi kodlayan genlerin yapısında farklılıklara yol açabilir (20). Tüm tiplerde biriken GAG heparan sülfattır. Bu yüzden merkezi sinir sistemi bulguları ön plandadır. Bu da genellikle tanıda gecikmeye yol açar. Aynı aile içerisinde bile, vakaların çoğunda fenotip-genotip uyumu görülmez (21). Mukopolisakkaridoz tip IIIA'da, tip IIIB ve tip IIIC'ye göre çok daha ağır klinik bulgular ve hızlı ilerleme rapor edilmiştir. Tip IIID nadirdir ve bugüne kadar sadece birkaç vaka bildirilmiştir (22). Klasik olarak Sanfilippo sendromunun seyri üç veya dört aşamadır. Normal bir nöromotor gelişimi izleyen duraklama dönemi ve nörodejenerasyon ile

devam eden kazanılmış fonksiyonların kaybı ile hasta son evreye ulaşır (21). Klinik belirtiler; daha önceleri normal gelişim ve görünümde olan bir çocukta 2-6 yaş arasında fark edilen gelişme geriliği, konuşmanın belirgin şekilde etkilendiği dönem, daha sonra uyku bozukluğu, hiperaktivite ve davranış bozukluğunun görüldüğü dönem şeklindedir. Genellikle ilk dekattan sonra kazanılmış beceri kayıpları, hastaları yavaşça vejetatif duruma götürür. Vakalarda boy genellikle normaldir, hafif kaba yüz, hirsutizm, sinofri, kalınlaşan saçlar ve hafif dizostosis multipleks görülebilir (Şekil 2.4.2). Davranış sorunlarının başladığı dönemlerde konvulsiyonlar da sıklıkla eşlik eder. İşitme kaybı, tekrarlayan diyare atakları görülebilir (3, 23).

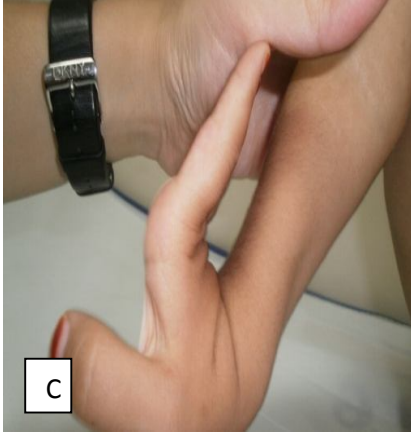


Şekil 2.4.2 Sanfilippo sendromunda fenotip farklılıkları ( A: kaba yüz, kalın saçlar ve kaşlar, sinofri, hirsutizm, B ve C: hafif ve sarışın fenotip) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

#### 2.4.4 MPS tip IV(Morquio Sendromu)

Morquio sendromu, keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat depolanması sonucu gelişen lizozomal depo hastalığıdır. İki tipi mevcuttur; tip IVA N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz enziminin eksikliği sonucu gelişir. Vertebralarda platispondili, kısa gövdeli bir boy kısalığı, kalça displazisi ve genu valgumun görüldüğü ağır iskelet displazisi, kaba yüz görünümü, eklem hipermobilitesi, kalp kapağı tutulumu, akciğer sorunları, uykuda apne, hepatomegali, korneada bulanıklık, işitme kaybı ve diş gelişiminde bozukluk görülür (Şekil 2.4.3).

Atlantoaksiyal subluksasyon ile birlikte gözlenen odontoid displazi, hastalarda akut ya da kronik spinal kord kompresyonuna yol açabilir. Bu nedenle posterior spinal füzyon ile üst servikal omurganın stabilize edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Zeka normaldir. Eklemler ligament gevşekliğine bağlı hipermobildir, ancak kalça, diz, dirsek gibi büyük eklemlerde genellikle hareket kısıtlılığı mevcuttur. Osteoporoz görülebilir. N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz enzimini kodlayan gen üzerinde 150 kadar mutasyon gösterilmiştir. Tip IVB'de beta-galaktozidaz enziminde eksiklik vardır, tip IVA'ya göre daha hafif bulgular gösterirler (3,24). Ciddi tutulumlu vakalarda kalp kapak hastalığı, miyelopatiye bağlı paraliziler ve göğüs duvarı deformiteleri nedeniyle beklenen yaşam süreleri genellikle ikinci ve üçüncü dekadla sınırlıdır (25).



Şekil 2.4.3 Morquio sendromunda iskelet sistemi bulguları (A: kısa boy, relatif makrosefali, B: kostalarda genişleme, skolyoz, pelviste kadeh görünümü, C: eklem gevşekliliği, D: pektus karinatus, kifoz, E: genu valgus, dizlerde şişlik, geniş ayak ) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)



### 2.4.5 MPS tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu)

Maroteaux-Lamy sendromu arilsülfataz B (N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz) eksikliğine bağlı gelişir. Hastalarda biriken GAG, dermatan sülfattır. Erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen formunun yanında, bir de geç başlangıçlı ve yavaş ilerleyen formu mevcuttur. Eklem ve iskelet tutulumları, kalp kapağı tutulumu, akciğer kapasitesinde azalma, hepatosplenomegali, işitme kaybı, sinüzit, otitis media, uykuda apne, karpal tünel sendromu, inguinal ve umbilikal herni ve korneada bulanıklaşma görülebilen semptomlar arasındadır (26). Merkezi sinir sistemine ait semptomlar arasında servikal sinir sıkışması, komunikan hidrosefali, optik sinir atrofisi ve körlük vardır (Şekil 2.4.4). Beşinci kromozomun kısa kolundaki MRSB genindeki mutasyonun otozomal resesif kalıtımı ile hastalığın oluştuğu bilinmektedir. Hastalığa neden olan 130'dan fazla mutasyon gösterilmiştir. Tanı, klinik olarak fenotipik özellikleri taşıyan hastalarda, aril sülfataz B enzim aktivitesi eksikliği ve diğer sülfataz enzimlerinin aktivitesinin normal olduğunun gösterilmesi ile konulur. İdrarda dermatan sülfat varlığında, heparan sülfatın olmaması tanıyı destekleyicidir (3, 26, 27).

Hastaların klinik bulguları MPS tip I'e benzemekle birlikte, nörolojik bulgular hafiftir ve zeka genellikle korunur. Hastalığın ortaya çıkış zamanı ve ilerleyişine göre MPS tip VI 3 farklı alt gruba ayrılmıştır. Çocukluk veya ağır form, adolesanda ortaya çıkan ara form, erişkinde ortaya çıkan hafif formu mevcuttur. Ağır formunda, çocuklukta ortaya çıkan ve sıklıkla doğumda fark edilen makrosefali, toraksın anormal görünümü, umbilikal veya inguinal herni bulgular arasındadır. Hafif formları da kaba yüz görünümü, korneal bulanıklık ve eklem kontraktürleriyle fark edilip, yine ilerleyici belirtiler gösterir ve 2 yaş civarında tanı alırlar (27).



Şekil 2.4.4 Maroteaux-Lamy sendromu (A: korneada bulanıklık, gözlerde şişlik, B: hipertelorizm, basık burun kökü, geniş ve öne bakan burun delikleri, kalın dudaklar, düşük kulak) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

#### **2.4.6 MPS tip VII (Sly Sendromu)**

Sly sendromu  $\beta$ -glukuronidaz eksikliğine bağlı geliştiği gösterilen ve az rastlanılan mukopolisakkaridozlardan biridir. Biriken GAG dermatan sülfat ve heparan sülfattır. İlk defa Sly ve arkadaşları tarafından, kliniği MPS tip I ve MPS tip II'ye benzeyen 2 yaşında erkek çocukta tanımlanmıştır. Hastalarda, 3 yaşından itibaren başlayan hafif-orta zeka geriliği, kaba yüz görünümü, pektus karinatus, gibbus, hepatosplenomegali, umblikal herni, korneal bulanıklık, kısa boy, eklem hareket kısıtlılığı görülür. Komunikan tipte hidrosefaliye rastlanılabilir. Bazı hastalarda ilk bir yaşta sık pnömoni görülmüştür. Hastalar non-immün hidrops fetalisten, erişkin dönemde hafif bulguların rastlandığı tipe kadar değişen, geniş bir klinik spektrumda görülebilir. Yenidoğan döneminden itibaren periferik yaymada lenfositlerde kaba granüllerin görülmesiyle tanınabilir. Hidropslu vakalarda beklenen yaşam süresi birkaç ay veya daha kısadır (3, 28).

#### **2.4.7 MPS tip IX (Natowicz Sendromu)**

Natowicz ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yalnızca bir vakada tanımlanan bu sendromda, eksik enzimin hyaluronidaz olduğu gösterilmiştir. Bulgularda periartiküler yumuşak doku kitleleri, kendiliğinden oluşup 3 gün içerisinde gerileyen deri şişlikleri vardır. Diğer MPS'lere benzer şekilde, boy kısalığı, orta derecede yüz bulguları vardır. Eklem hareket açıklığı ve zeka normaldir (29).



## 2.5 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda diğer mukopolisakkaridozlar ve mukolipidozlar yer alır (Multipl sülfataz eksikliği, Mukolipidoz I, II, III ve IV). MPS tip I, tip II, tip IVA ve tip VII hayatın erken dönemlerinde benzer semptomlar verebilir (Mukopolisakkaridozlarda ayırıcı tanı için şekil 2.2'deki algoritmaya bakınız). MPS tip IV'de iskelet tutulumu ön plandadır, korneada bulanıklık hafiftir veya yoktur. MPS Tip IV'de eklem gevşekliliği gözlenirken, MPS tip VI'da eklem hareketlerinde kısıtlılık vardır. MPS tip IV ve tip VI'da zeka geriliği gözlenmez. MPS tip IV'de idrarda keratan sülfat artarken, MPS tipVI'da sadece dermatan sülfat atılımı vardır. MPS tip II, X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için öncelikle erkekleri etkiler, korneada bulanıklık olmaması ve idrarda dermatan ve heparan sülfat atılımı ile tanınır (3). Mukopolisakkaridoz tip VII, çoğunlukla prenatal dönemde veya doğumda non-immün hidrops fetalis ile bulgu verir, idrarında dermatan sülfat, heparan sülfat, kondrotin 4- ve 6-sülfat atılımı görülür (28).

Multipl sülfataz eksikliği erken dönemde MPS tip VI'ya benzeyebilir, ancak ileri dönemde zeka geriliği ve iktiyozis olması ile ayrılır. Mukolipidoz I, III ve IV, idrarda GAG atılımı olmaması ile tanınır. Mukolipidoz Tip II'de idrar GAG atılımı artmış olabilir ve serumda beta-hekzosaminidaz, idurinat sülfataz ve arilsülfataz A düzeyleri referans değerinden 10-20 kat daha fazla artarken, kültüre fibroblastlarda aynı enzimlerin eksikliğinin gösterilmesi ile tanı alır (26, 27).



## **2.6 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA KOMPLİKASYONLAR**

### **2.6.1 OBSTRÜKTİF HAVA YOLU HASTALIĞI**

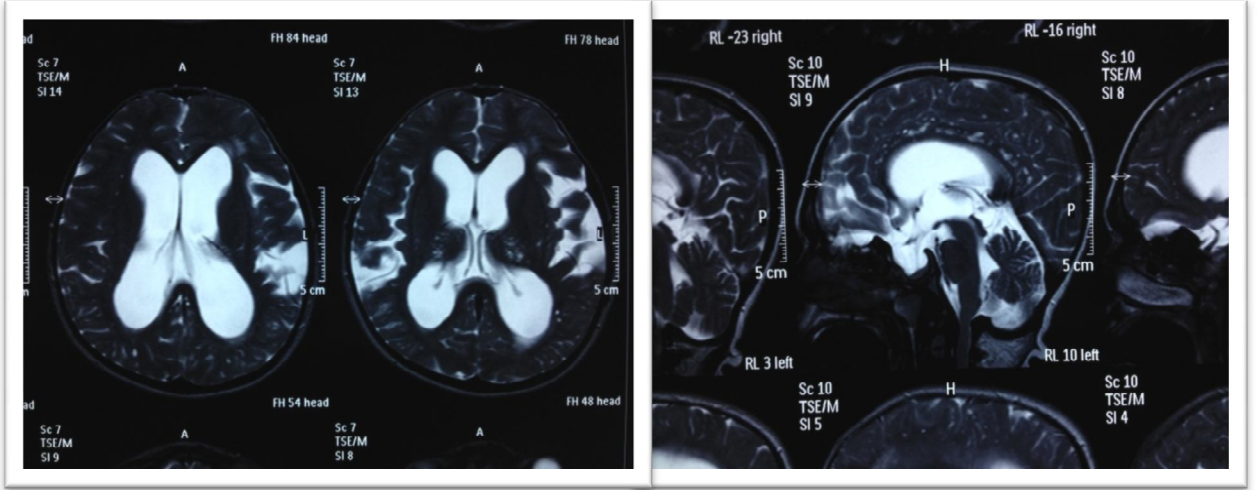
Glikozaminoglikanların orofarenks ve havayolu boyunca birikimi, tipik dismorfik bulgularla birlikte, koyu visköz nazal akıntı, genişlemiş tonsil ve adenoidler, daralmış trakea ve bronşlar, dilde büyüme, epiglot ve vokal kordlarda kalınlaşma üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olmaktadır (27). Üst solunum yolunun obstrüksiyonu, obstrüktif uyku apnesine neden olmaktadır. Uyku apnesinin saptanmasında polisomnografi kullanılabilir. Yüksek basınçlı nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile horlama, apne, alveolar hipoventilasyon düzeltilebilir, hastaların uyku kaliteleri artırılarak gündüz uyuklamaları önlenir. Nadir olarak pulmoner hipertansiyon ve “cor pulmonale” tablosu gelişebilmektedir (30). Kalınlaşmış glottis, yaygın kalınlaşmış trakea-bronşial ark, kısa ve immobil boyun bu hastalarda sıklıkla görülür (31). Obstrüktif solunum yolu hastalıklarının sık görüldüğü tüm MPS tiplerinde, östaki tüpü disfonksiyonunu düzeltmek ve hava yolu obstrüksiyonlarını azaltmak için tonsillektomi ve adenoidektomi uygulanır. Bazı hastalar ise trakeal lezyonların tedavisinde lazerle eksizyondan fayda görürler (32).

### **2.6.2 AKCİĞER SORUNLARI**

Mukopolisakkaridozlarda obstrüktif ve restriktif akciğer bulguları birlikte gözlenebilir. Obstrüktif akciğer bulguları, daralmış bronşlar ve trakeomalazi nedeniyle oluşur. Restriktif akciğer bulguları, toraks kafesinin küçük olması, kompliansının azalmış olması, kifoz, skolyoz, artmış lomber lordoz ile ilişkili olarak görülebilir (31). Tekrarlayan pnömoniler için önleyici olarak influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır. Hastalarda solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi normal popülasyona göre anlamlı olmayabilir, ancak periyodik olarak uygulanması, hastanın ileriye yönelik solunum göstergelerinin izlenmesi açısından faydalıdır (27).

## 2.6.3 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ SORUNLARI

Merkezi sinir sistemi sorunları, MPS vakalarında en erken başlayan ve hayat kalitesini en fazla etkileyen bulgulardan biridir. Sinir sistemindeki depolanma ve spinal korddaki anormallikler en iyi manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile saptanır. Ak madde lezyonları, ventriküler dilatasyon, hidrosefali, spinal kanal stenozu ilk göze çarpan bulgulardır (Şekil 2.6.1). Tipik olan perivasküler mesafede genişleme, GAG birikimi nedeniyle olmaktadır. T1 ve T2 sekanslarda periventriküler ak madde, korpus kallosum ve bazal gangliyonlarda kribriform bir görünüme neden olmaktadır. Bazen meningeal GAG depolanması nedeniyle araknoid kist görülebilmektedir.



Şekil 2.6.1 Merkezi sinir sisteminde ak madde ve korpus kallosumda perivasküler genişlemeler ve hidrosefali (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

MR spektroskopi yöntemi ile çalışıldığında alınan sinyallerde, GAG birikimi gösterilebilmektedir (33). MR bulguları ile zeka geriliği ilişkisi çelişkilidir. Gabrielli'nin çalışmasında ak madde lezyonlarının fazlalığı ile zeka geriliğinin ağırlığının birlikteliği gösterilmiştir. Matheus ise yaptığı çalışmada herhangi bir ilişki bulamamıştır (34, 35).

Spinal kord basısı MPS IV'de daha sık görülmekle birlikte, MPS tip III ve MPS tip IX haricinde diğer tiplerde de bildirilmiştir. Hunter sendromunda erken yaşlarda bile sık rastlanılan bulgulardan biri, servikal stenozu bağlı servikal miyelopatidir (36). Hastalarda parezi yakınması olabilir. Atlantoaksiyel sublüksasyon sık görülen diğer bulgudur, eklem gevşekliği veya yumuşak doku kitleleri atlasın posterior arkının odontoid çıkıntıyla olan normal bağlantısını engeller. Displastik odontoid çıkıntı nedeniyle, C1 ve C2 vertebralarda birbirine yaklaşma ve ileri derece servikal kord basısı görülebilir, sirengomiyeliye neden

olabilir (37). Servikal kord basısının erken belirtisi egzersiz toleransında azalmadır. Cerrahi girişimin ne zaman yapılacağını planlamak için belirli aralıklarda spinal MR tetkikleri gerekir. MPS tip I, MPS tip II ve tip VI'de dura kalınlaşmasına bağlı servikal kord basısı gelişebilir (3). İlerleyici lomber kifoz ve gibbus deformitesi MPS tip II ve MPS tip III hariç diğer tiplerde görülebilir. Deformitenin spinal kord altında olması nedeniyle nörolojik komplikasyonlar nadirdir (38).

Mukopolisakkaridoz tip IIIB'li fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, merkezi sinir sisteminde heparan sülfatın T lenfosit cevabı üzerinde farklılaşmaya yol açtığı, bu yolla MSS'de otoimmün bir hasara neden olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. MPS IIIB farelerin lenfositleri vahşi tip farelere düzenli olarak enjekte edildiğinde çeşitli sitokinlerin salındığı bir nöroinflamasyonu başlattığı gösterilmiştir (39).

Hidrosefali metabolik hastalıklar grubunda nadir görülen bir bulgudur. Mukopolisakkaridozlardaki mekanizmanın muhtemelen pia-araknoid aralıkta gerçekleşen depolanma sonucu, emilim fonksiyonunun aksamasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Hidrosefaliye MPS tip I, MPS tip II, MPS tip VI ve MPS tip VII de sık rastlanır. Komunikan tiptedir ve bazen papil ödem eşlik eder. Görüntüleme ventriküllerde genişleme ve/veya kortikal atrofi şeklinde bulgu verir (37). Çalışmalar, MPS tip III de artmış serebrospinal basınçtan çok kortikal atrofi nedeniyle hidrosefalinin geliştiğini göstermektedir. Uzun bir süreçte gerçekleşen bu durum, klinik olarak baş çevresinde büyüme şeklinde bulgu verir. Vakalarda; koordinasyon bozukluğu, yürüme bozukluğu, idrar kaçırma, huzursuzluk, letarji, gelişimin yavaşlaması ve durması, kişilik değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. MPS tanısı ile izlenen vakaların başlangıçta tanı sırasında ve baş çevresi ölçümlerinin sınır değeri yakalamasıyla da yıllık aralarla kraniyal görüntüleme yöntemleri ile ventrikül boyutları takip edilmelidir (3).

İlerleyici ventrikülomegali saptandığında, intrakraniyal basınç değeri ölçülmeli ve biriken serebrospinal sıvının drenajı için şant yöntemlerinden biri uygulanmalıdır. Ancak şant takılması öncesinde, vakalarda foramen magnum darlığı ve bu yolla spinal korda bası da saptanırsa, laminektomi gibi yöntemler şant operasyonu ile birlikte yapılmalıdır. Basıncın hızlı dekompresyonunun engellenmesi için, yüksek basınçlı şantların veya gerekirse elektronik olarak programlanabilir şantların seçilmesi yerinde olur (4). Robertson ve arkadaşlarının 6 MPS tip III vakası üzerinde yaptıkları çalışmada, şant girişimi sonrası hastaların davranışlarında düzelme ve ajitasyon düzeyinde azalma bildirilmiştir (40).

### **2.6.4 KARPAL TÜNEL SENDROMU**

Karpal tünel sendromu çocuklukta nadirdir, bu yaş grubunda karpal tünel sendromunun en sık nedeni mukopolisakkaridozlardır. Fleksör retinakulumda glikozaminoglikanların birikmesi sonucu medyan sinirin sıkışması ile ortaya çıkar ve karpal bölgedeki kemik değişiklikleri ile şiddetlenir. Küçük yaşlarda ortaya çıkan semptomları hastalar anlatamazlar, ileri yaşlarda ise azalan mental kapasiteleri bu bilgileri doğrudan almamıza engel olmaktadır. Hastalarda karpal tünel sendromunun sık görülmesi nedeniyle bulgu olmasa da erken tanı amacıyla sinir ileti testlerinin (elektromiyografi) yapılması önerilir (41).

Wraith ve Alani 18 hastada yaptıkların elektrofizyolojik çalışmada 17 karpal tünel sendromuna rastlamışlardır (42). Median sinirin cerrahi dekompresyonu ile semptomlar kısmen veya tamamen geriler, erken evrede yapılan girişim sinirin geri dönüşümsüz hasarını önler (41).

### **2.6.5 DAVRANIŞ VE UYKU BOZUKLUKLARI**

Davranış bozukluklarının en fazla görüldüğü grup Sanfilippo sendromudur, bu yüzden çalışmalar daha çok Sanfilippo hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu sendrom kendi içinde 4 alt tipe ayrılmıştır. Hastalarda nörodejeneratif bir süreç sonucu ilerleyici zeka geriliği ve demans gelişir. Klasik fenotipinde ilk 2 yaş genellikle normal veya normale yakın nörogelişimsel dönemdir, 3-4 yaşlarına gelindiğinde hemen tüm gelişim basamaklarında gerilik ve davranış sorunları gözlenmeye başlar. Epilepsi, beslenme sorunu, motor kayıplar, işitme ve görme problemleri eklenir ve hastalar adolesan çağda sıklıkla bakıma muhtaç bir hayat sürmeye başlarlar. Beklenen ömür kısadır ve ölüm klasik tipte genellikle ikinci dekada gerçekleşir (43).

Ön planda olan davranış sorunu dikkat eksikliğinin de sıklıkla eşlik ettiği hiperaktivitedir. Hastalarda konuşma geriliği ve konuşma bozukluğu sık görülür. Agresif davranış, anksiyete bozukluğu, tedirginlik, kompulsif davranış, stereotipik davranış paterni, çılglık atmalar görülebilir. Isı değişikliklerine ve dokunmaya karşı aşırı duyarlılık tespit edilmiştir. Bu bulgular hastaların bakımını zorlaştıran faktörlerdir. Bu tür bulgularda ilaç tedavisine kısıtlı yanıt alınmıştır (44). Hastalar çok farklı yaşlarda, farklı semptomlarla tanılabilmektedir. Bir çalışmada 5 yaş öncesi davranış sorunu sıklığı %54 iken, 10 yaş öncesi %94 olarak saptanmıştır. Tipler arası farklılık gözlenmektedir. Hatta aynı tipte farklı

mutasyonlarda bile klinik gidişte farklılıklar gözlenebilmektedir. Erişkin mental retardasyonlu bireylerin incelendiği bir çalışmada bulguların ve ilerlemenin hafif olduğu vakalar bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı 28 olan bu gruptaki vakalarda (n:33) konuşma becerisini kaybetme ortalama 35 yaş (aralık 8-68 yaş), yürüme becerisini kaybetme ortalama 42 yaş (aralık 18-68 yaş) olarak hesaplanmıştır (44, 45).

Epilepsi çalışmalarda %50-%74 hastada saptanmış, sıklıkla antiepileptik ilaçlara yanıt alınmıştır. İlk krizin ortalama yaşı 11 olarak gösterilmiş ve klinik olarak ağır tip olan tip IIIA da daha erken epileptik atak başlangıcı gözlenmiştir (44, 46, 47)

MPS tip III'te konuşma geriliği, gelişim geriliğinin en sık ve ilk rastlanılan bulgusu olup, genellikle tanı sırasında hastaların konuşamadığı gözlenmiştir. Çalışmalarda, hastaların yarısı 2 yaşında hiç kelime kullanmamış, ilerleyen yaşlarda birkaç hastanın cümle kurabilme yeteneğini kazanabildiği bildirilmiştir (44, 46).

Uyku bozuklukları MPS'de sık rastlanılan, hastaların mental kapasitelerini ve davranışlarını doğrudan etkileyen bir sorundur. MPS tip I ve tip II'de uykuda apne sık iken, tip III hastalarda uykuya dalma sorunları, sık uyanma, gece terörü, erken uyanma, uykuda yürüme, gün içerisinde uyuklama sık görülür. MPS tip III vakavakalarında uyku sorunu %85-%91 oranında rapor edilmiştir. Ailelerin %77'si bu sorunla ilgili ilaç kullanmaktadır. Bunlar arasında melatonin, kloral hidrat, antihistaminikler ve benzodiazepinler bulunmaktadır. Çalışmaların sonuçlarında etkinlik ve güvenilirlik açısından melatonin ön plana çıkmıştır. Önerilen, önce melatonin tedavisinin verilmesi, hastadan cevap alınamaması durumunda, diğer seçeneklerin değerlendirilmesi şeklinde olmuştur. Ayrıca karanlık ve sessiz bir ortam, uyku öncesi banyo gibi uygulamaların da etkili olabileceği söylenmiştir. Uyku kalitesi düzelen hastaların bilişsel fonksiyonlarında azalma gözlenmemiştir. Tip I ve tip II hastaların uyku apnesi için cerrahi girişimlerin faydalı olduğu bilinmektedir (46, 48).

Davranış sorunlarında tedavi seçeneklerinin faydası kısıtlıdır. Enzim yerine koyma tedavisi için kan beyin bariyeri önemli bir engel oluşturmaktadır. MPS tip III farelerde retrovirüslerle eksik enzim kemik iliği ile nakledilmiş, hastalığın merkezi sinir sistemi patolojisindeki etkilerinde azalma gözlenmiştir, ancak insan üzerinde bu tedavinin uygulanması için önümüzde yıllar bulunmaktadır (48). Sanfilippo tip B farelerde prenatal olarak eksik olan enzimi içeren hücreler umbilikal kord aracılığı ile hasta fetusa nakledilerek başarılı sonuçlar elde edilmiştir (49). Substrat redüksiyon tedavisinde soya fasülyesinden elde edilen bir besin desteği tedavisi olan, aynı zamanda antioksidan etkili genistein kullanılmıştır. Bir fitoöstrojen analogu olan madde, kadınlarda osteoporoz ve menapoz ateşinde faydalı

olduğu düşünülerek kullanılmaktadır. İnvitro deneylerde lizozomal GAG depolanmasını azalttığı gösterilmiş, bu etkisini epidermal büyüme faktörünün gen ekspresyonu üzerinden gerçekleştirdiği anlaşılmıştır. Ancak Sanfilippo’da tedavi amaçlı yüksek dozlara gereksinim olduğu hayvan modellerinde görülmüştür. Valstar ve arkadaşları, randomize kontrollü bir çalışmada, genisteinin düşük dozunu insan üzerinde çalışmıştır. İdrar GAG atılımı ve plazma heparan sülfat düzeyinde azalma görülmesine rağmen davranış sorununa bir katkısı gösterilememiştir (50, 51).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, risperidonun MPS tip IIIA hastalarında ve ailelerinde etkisi izlenmiş, düşük yan etki profili ile tedavi yanıtı anlamlı bulunmuştur (52). Bir diğer çalışmada Niemann-Pick ve GM2 gangliosidoz tedavisinde kullanılan ve kan beyin bariyerini geçen “Miglustat” isimli glukozil seramid sentetaz inhibitörü kullanılıp, plasebo ile karşılaştırılmış ancak başarılı olamadığı anlaşılmıştır (53).

## 2.6.6 İSKELET SİSTEMİ BULGULARI

Mukopolisakkaridoz hastalarının iskelet sistemleri, klinisyenlere çok farklı kardinal bulgular sunar. Bunlar arasında cücelik (kısa gövde ve uzun ekstremitelerin olduğu tipte), kısa boyun, güvercin göğüs, kifoz, genu valgum, belirgin maksilla, geniş ağız, makrosefali, metakarpal eklemlerde hipermobilité ve genel osteoporoz bulunur. Karakteristik diğer radyolojik bulgular arasında; kısa kalın şekilli kosta ve klavikular, kama şeklinde öne gagalaşan vertebral cisimler, odontoid çıkıntının hipoplazisi, gibbus, dorsal kifoz, geniş disk boşlukları ve spinal daralma bulunur (4, 37). Pelvisin gelişimi tipiktir, uzun bir pelvis ve asetabulumda sığlaşma dikkati çeker. Simfizis pubis kısmı genişler ve iliak kemiğin belirginleştiği görülür ( Şekil 2.6.2 ve 2.6.3)

Mukopolisakkaridoz hastalarında hayatın erken dönemlerinde femur başı normaldir, ilerleyen dönemlerde grafilerde femur başı kalınlaşan femur boynu ve koksa valga deformitesi nedeniyle görünmez olur.

Karakteristik görünümlerden biri de ellerde olur; kısa metakarp, çoğu zaman neredeyse yok olan küçük karpal kemikler, radius distal ucunun ulnaya yaklaşması ve ulnanın dorsale sublukse olması şeklinde görülen “*Madelung deformitesi*” görülebilir. Kraniyumda, makrosefali, skafosefali, J şekilli sella, frontal belirginleşme izlenir (37, 54). Mukopolisakkaridozlarda görülen bu bulguları tanımlamak için “*dizostozis multipleks*” terimi kullanılır (54).





Şekil 2.6.2 Mukopolisakkaridozlarda iskelet sistemi ve yüz bulguları (A: kalın dudak, anormal diş yerleşimi, dişeti hipertrofisi, B: kısa, künt el parmakları, pençe eli deformitesi, ayaklarda genişleme, C: kaba sert saçlar, şişlik, düşük kulak, D: ayaklarda genişleme, klinodaktili) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2.6.3. Mukopolisakkaridozlarda ön kol, pelvis, toraks ve vertebra grafleri bulguları (A: Metakarp ve falankslarda kısalma ve kalınlaşma, falanksların proksimal uçlarında genişleme, metakarpların distal uçlarında genişleme, metakarpların proksimal uçlarında sivrileşme, ulna ve radius distalinde 'v' şekli, B: İliak kanatlarda yassılaşma, pelviste kadeh görünümü, C: klavikulada kısalma ve kalınlaşma, D: kifoz, pektus karinatus, vertebrada anterior gagalaşma, anterior dilsi çıkıntı, kostalarda genişleme) (Fotoğraflar İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma Polikliniği arşivinden alınmıştır.)

Kemik ve eklem deformiteleri hastaların görünümleri gibi, fonksiyonlarını da etkiler. Parmaklarda ilerleyici fleksiyon kontraktürleri sonucunda gelişen pençe el deformitesi, el hareketlerini ve ince motor becerilerini azaltır. Dirsekler, omuzlar, kalçalar ve dizlerde simetrik tutulum, ağrı ve fleksiyon kontraktürleri hareket sınırlamasına ve yürüyüş bozukluğuna yol açar. Kalça ve omurga hastalığı nedeniyle ilerleyen dönemde hastalar tekerlekli sandalyeye mahkum olur (55). MPS tip IV dışında diğer tiplerde eklem hareket kısıtlılığı olur. MPS tip IV'de eklemlerde hiperlaksisite gözlenir (3).

Hayvan modeller üzerinde yapılan bir çalışmada, GAG bağlantılı eklem hastalığı terimi kullanılmıştır. Romatoid artritte sinovya harabiyetinde, tetiği çeken lipopolisakkarid maddesinin GAG ile benzerliği üzerinde durulmuştur. MPS'li hayvanların sinovyasında biriken GAG nedeniyle tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin 50 kata kadar artış gösterdiği tespit edilmiş. TNF- $\alpha$  kıkırdak dokunun apoptozisini hızlandırırken, sinovyal hücrelerin proliferasyonunu uyarmaktadır, bu MPS'lerdeki sinovya hipertrofisini açıklamaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin başlattığı kaskadın, osteoklastik hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlandığı ve osteoporozu neden olduğu ileri sürülmüştür (55).

Hastalarda gelişen immobilizasyon osteoporozun bir diğer nedenidir. Kapalı ortamlarda yaşayan hastaların D vitamini gereksinimleri karşılanmalıdır. Aktif ve pasif egzersizler eklem hareket açıklığını korumakta faydalıdır. Enzim yerine koyma tedavisi ile bir kısım hastanın eklem bulgularında kısıtlı bir düzelme olduğu bildirilmektedir. İnflamatuvar teoriye göre bu tedavilere anti-TNF ilaçların eklenmesi tedavinin başarısını arttıracaktır. Anti-inflamatuvar tedavi ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim vardır (55).

## 2.6.7 KARDİYAK TUTULUM

Mukopolisakkaridozlarda kardiyak tutulum, hemen tüm tiplerde görülür ve önemli bir mortalite nedenidir. Glikozaminoglikanların endokard ve miyokarda birikmesi sonucu valvüler hastalıklar ve miyokarda hipertrofi gelişir (56). Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, koroner arter tutulumuna bağlı iskemi ve kardiyomyopati oluşabilir. Kalp tutulumu, asemptomatik kapak tutulumlarından ileri derece sol ventrikül yetersizliği, kalp yetersizliği ve erken yaşta ölüme sebep olacak kadar ciddi olabilir. (57) Mukopolisakkaridozlu hastalarda en sık görülen kalp tutulumu sırasıyla mitral ve aort kapaklarında deformasyonla giden tutulumdur. Kapakçıklarda kalınlaşma ve şekil bozukluğu olduğu, bu birikimin nodüler tarzda olabileceği bilinmektedir. (56, 57)

Mohan ve arkadaşlarının MPS'li 99 hastada yaptığı çalışmada; sırasıyla en sık mitral yetersizliği (MY) (%29), aort yetersizliği (AY) (%16) ve mitral stenozu (MS) (%12) saptanmış, mitral kapak tutulumunun çoğunlukla MPS tip I, tip II ve tip III'de, aort kapak tutulumunun tip II ve tip IV'te görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada mitral ve aort kapağı bulgularının, ayrıca sol ventrikül hipertrofinin yaş ile doğru orantılı arttığı, kapak tutulum riskinin ise yılda yaklaşık %7 ile %16 arttığı saptanmıştır (58).

Bir başka çalışmada aort ve/veya mitral yetersizliği sıklığı MPS tip I'de %89, MPS tip II'de %94, MPS tip III'te %66, MPS tip IV'te %33 olarak bildirilmiştir (59). MPS'li hastalarda mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörünün ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüklüğü olduğu, diğer risk faktörlerinin ise ileri yaş ve MPS tip I olduğu belirtilmektedir (57).

Son yıllarda enzim yerine koyma tedavileri ile sol ventrikül hipertrofinin azaldığı ve sistolik fonksiyonların düzeldiğinin bildirilmesine rağmen kapaklardaki sorunların düzelmediği bildirilmektedir (60). Bir çalışmada ise enzim yerine koyma tedavisinin kardiyak tutulumda düzelme sağlamadığı, kemik iliği naklinin ise kardiyak tutulumda stabilizasyon sağladığı belirtilmiştir (61). MPS'de kapak tutulumu ilerleyicidir ve hastalarda cerrahi müdahaleye gereksinim duyulabilir. Genellikle hastalara yılda bir kez kardiyak inceleme önerilmektedir. Elektrokardiyogram, ekokardiyografik çalışmalar, olası ritm problemlerinin izlenmesi ve hipertansiyon kontrolü izlemde önem taşır (3). Subakut bakteriyel endokarditi önlemek için cerrahi girişimlerde ve dış çekimlerinde antibiyotik profilaksisi verilmelidir (4).

## 2.6.8 GÖRME SORUNLARI

Korneada bulanıklık MPS tip I, MPS tip IV, MPS tip VI ve MPS tip VII de sık rastlanılan göz bulgusudur. Ne yazık ki, enzim yerine koyma tedavisi ve kemik iliği nakli tedavilerinin korneaya saydamlığını kazandırması nadir görülen bir durumdur. Hastalığın tedavisiz klinik gidişinde, hafiften ağıra, ilerleyici korneada bulanıklık nedeniyle görme kaybı gelişir. Diğer göz bulguları; tipik yüz görünümü ve sığ orbita nedeniyle psödoegzoftalmus, ptozis, glokom, hidrosefali veya optik sinir basısı nedeniyle papil ödem, optik atrofi ve retinopatidir (62).

Histopatolojik çalışmalar, kornea, sklera, iris, lens ve konjonktivada GAG birikimini göstermektedir. Normal kornea %4 mukopolisakkarit içerir, bunun yarısı keratan sülfat, %25'i kondroitin-6-sülfat, %25'i kondroitin-4-sülfattır. Korneada dermatan sülfatın bulunması ise, tedavi sonrası iyileşen kornea yaralarında, postviral bulanıklık ve greft reddi nedeniyle olur. Artan korneal bulanıklık, artan korneal kalınlık ve yükselen intraoküler

basınçla birlikte olur. MPS tip I ve tip II'de sık olmak üzere, MPS tip IV'de retinopatiye rastlanabilir. Optik sinire bası görme kaybına neden olabilir, bu durum optik sinir ganglion hücrelerinde glikozaminoglikan birikimi ya da optik sinirin trasesi boyunca kalınlaşmış dura tarafından sıkıştırılması ile bağlantılı olabilir (63).

Oküler hipertansiyon ve glokom gözlenen bulgulardandır. İntraoküler basınç artışı vakaların hemen hemen yarısında görülür, ancak korneada kalınlaşma intraoküler basıncın hatalı ölçülmesine katkıda bulunabilir. Kornea transplantasyonu sonrası intraoküler basıncın düzeldiği vakalar bildirilmiştir. İntrakranyal basınç artışı saptanan vakalarda ventriküloperitoneal şant, optik atrofiyi ve görme kaybını engelleyebilir. Yıllık muayenede hastalarda özellikle görme keskinliği, refraksiyon, strabismus ve mümkünse tonometri ile intraoküler basınç ölçülmelidir. Retina ve optik siniri değerlendirmek için fundoskopik muayene yapılmalı, sonraki muayeneler için değerlendirilmek üzere fotoğraf çekilmelidir (3,62,63)

### **2.6.9 İŞİTME KAYBI**

Kafa ve boyun mukopolisakkaritlerin ortak olarak biriktiği yerlerdendir. Tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyonu ve orta kulak iltihabı hastaların % 50'sinden fazlasında görülebilir (3,64). Bir çalışmada, tekrarlayan orta kulak iltihabı oranı % 70 olarak verilmiştir (65). Mukopolisakkaridozlarda işitme kaybının kesin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Tiplere göre farklı olmak üzere %24 ile %32 arasında oranlar verilmiştir. MPS'de sıklıkla görülen zeka geriliğinin, doğru test etmeyi güçleştirilmesi sebebiyle bu oranların daha yüksek olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (64). İletim tipi, mikst tip ve sensörinöral tip işitme kaybı bütün MPS tiplerinde görülür. Sık geçirilen orta kulak infeksiyonları, kemikçiklerdeki deformiteler ve olası iç kulak anomalileri işitme kaybının etiyolojisindeki önemli nedenlerdir. Anormal işitsel beyin sapı yanıtlarının; orta kulak, koklea, 8. sinir ve alt beyin sapı anomalilerinin ortak etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (64).

Ventilasyon tüpü, tüm MPS tiplerinde akut ve kronik orta kulak infeksiyonlarının uzun dönem yan etkilerini en aza indirir. Temporal kemikte ve kokleanın içinde anormal kemikleşme görülebilmektedir. Aynı zamanda tüy hücrelerinin disfonksiyonu sensörinöral komponenti de beraberinde getirmektedir. İşitme kaybı olan MPS hastaları genellikle işitme cihazından fayda görürler (3, 64).

## 2.6.10 ANESTEZİ SORUNLARI

Anestezistler için mukopolisakkaridoz tanılı hastaların yönetimi önemli bir sorun oluşturur. Hastalar majör anestezi riskleri taşırlar, MPS tip IV'te daha sık olmak üzere, MPS tip I, tip II ve tip VI'da atlantoaksiyel instabilite görülebilmektedir. Bu nedenle entübasyon sırasında boyun hiperekstansiyonundan kaçınılmalıdır (3). Bir çalışmada, bu hasta grubunda % 25 oranında zor entübasyon, % 8 oranında ise entübe edilememe görülmüştür (66).

Havayolu obstrüksiyonları, kranyofasiyal anomaliler, kısa boyun, temporomandibular eklemden hareket kısıtlılığı, öne yerleşimli larenks ve stabil olmayan atlantoaksiyel eklem nedeniyle ameliyat öncesi ve sonrası uyanma sürecinde hastalar risk altındadır. Anestezi komplikasyonu nedeniyle ölümler bildirilmiştir. Koroner arterde daralma (MPS tip I), pulmoner hipertansiyon ve pulmoner ödem ameliyat sonrası dönemde ekstübasyonu güçleştirebilir (3).

## 2.7 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA TEDAVİ

### 2.7.1 DESTEK TEDAVİ

Sağlık teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak enzim ve kemik iliği nakli tedavileri hastalar için yeni umutlar doğurmuş olsa da, hastaların birçoğu halen bu tedavilere aday değildir ve tüm hastalarda gelişen komplikasyonlara yönelik destek tedavisi halen önemini korumaktadır. Destek tedavisi, genel sağlık kontrolü, fizik tedavi ve komplikasyonların tedavisidir. Hastaları izleyen hekim, beklenen yaşam süresine en fazla katkıda bulunacak, aynı zamanda yaşam kalitesini en çok düzeltecek tedaviyi, hasta bazında tek tek seçerek uygulamakla yükümlüdür. Tüm MPS hastaların uykudaki alveolar solunum yetersizliği için, serbest oksijen ve/veya pozitif hava yolu basıncı, tonsillektomi, adenoidektomi, trakeostomi, tekrarlayan orta kulak iltihabı için bilateral ventilasyon tüpü uygulaması, kalp yetersizliği için medikal tedavi, kapak tutulumu için kalp kapak değişimi, spinal kord kompresyonu, karpal tünel sendromuna yönelik cerrahi dekompresyon, korneada bulanıklık için kornea nakli, hidrocefali için ventriküloperitoneal şant sıklıkla kullanılan palyatif tedavi yöntemleridir (67).

## 2.7.2 ENZİM YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

Enzim yerine koyma tedavisi, eksik olan enzimin dışarıdan düzenli olarak damar içi infüzyonla verilmesidir. Kullanılan enzim insan diploid hücrelerinden rekombinant DNA yöntemiyle üretilmektedir. Enzim yerine koyma tedavisi pek çok lizozomal depo hastalığında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Bunlar; Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, Pompe hastalığı, MPS I, MPS II ve MPS VI'dır (27).

Mukopolisakkaridoz tip I'de enzim yerine koyma tedavisi, insan rekombinant "*α-L-iduronidase*" enzimi olan "*Laronidase*" ile yapılmaktadır (Aldurazyme, Biomarin Pharmaceutical, Inc, Novato, CA ve Genzyme Corp, Cambridge, MA). Enzim tedavisi farklı yaş grupları ve farklı ağırlıkta semptomları olan hastalara güvenli bir şekilde uygulanmış, GAG depolanmasını azaltmıştır. Tedavi sayesinde solunum sistemi sorunları, eklem hareket açıklığı, yürüme, efor kapasitesi ve hayat kalitesinde düzelmeler gösterilmiştir. Buna rağmen kalp kapağı tutulumu ve dizostozis multipleks enzim tedavisi ile geri döndürülememiştir. İlaç 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır (68).

Mukopolisakkaridoz tip II'de enzim yerine koyma tedavisi için, rekombinant olarak üretilen "Idursulfase" ( Elapraxe®; Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA) kullanıma girmiştir. Tedavi alan hastalarda 6 dakika yürüme testi performansında artış, karaciğer ve dalak hacminde azalma, plaseboya göre anlamlı ölçüde sağlanmıştır. İdrar GAG atılımı 1 yıl içinde normale dönmüştür. İlaç genellikle iyi tolere edilmiş, yalnızca infüzyonla ilişkili alerjik reaksiyonlar ve ilaca karşı antikor oluşumu gibi, hafif istenmeyen etkilere rastlanmıştır. Bir çalışmada hastaların %47'sinde ilaca karşı antikor tespit edilmiştir. İlaç 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır (69, 70).

Mukopolisakkaridoz tip IVA için BioMarin Pharmaceutical firması rekombinant galaktoz-6-sülfataz enziminin insan çalışmasını bu yıl başlatmıştır. 2013 yılı içerisinde sonuçların yayınlanması beklenmektedir. İlaç, hayvan modeller üzerinde denenmiş ve tedaviye erken başlanma şartıyla, kemik ve kırık dokuları üzerinde başarı elde edilmiştir.

Mukopolisakkaridoz tip VI'da enzim yerine koyma tedavisi için, rekombinant olarak üretilen "*galsulfase*" (Naglazyme®, Biomarin Pharmaceutical, Inc, Novato, CA ve Genzyme Corp, Cambridge, MA) ile tedavinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların dayanıklılık testlerinde (6 ve 12 dakikalık yürüme testi, 3 dakikalık merdiven çıkma testi) ve

idrar GAG atılımında azalmada anlamlı gelişmeler görülmüştür. Uzun dönemde puberte ve büyüme üzerine pozitif etkileri olduğu, pulmoner fonksiyonları arttırdığı gösterilmiştir. İlaç 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır (71).

Mukopolisakkaridoz tip VII'de enzim yerine koyma tedavisi için, Ultragenyx Pharmaceutical şirketi bu yıl içerisinde bir ilaç geliştirmiş. Faz çalışmalarının sürdüğü açıklanmıştır.

### **2.7.3 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ**

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği nakli ve umbilikal kord kanı nakli olarak adlandırılan yöntemlerle gerçekleştirilir. Yöntem 1980'den beri lizozomal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak Hobbs tarafından MPS tip IH'de kullanılmıştır (32,72). Kemik iliği nakli için en uygun zamanın mukopolisakkarit depolanmasının daha az olduğu 24 aydan önceki dönem olduğu ifade edilmektedir (32). Enzim eksikliğinin sebep olduğu bu hastalıklarda, nakil sonrası verilen hücreler eksik enzimi transfer ve sentez etme yeteneğine sahip olurlar. Tedaviden en fazla faydayı MPS tip I, tip I H-S ve tip VI hastalarının göreceği düşünülmüştür (2). Bugüne kadar en çok MPS tip I'de yapılmış ve hayatı tehdit eden komplikasyon olarak pulmoner kanama gözlenmiştir (73).

Nakil yapılmış MPS hastalarında birkaç aylık sürede idrar, beyin omurilik sıvısında GAG seviyeleri azalmış, periferik enzim aktiviteleri normal seviyeye dönmüştür. Karaciğerin elektron ve ışık mikroskopik incelemelerinde GAG depolanmalarının azaldığı görülmüştür (3). MPS tip IH 'de 2 yaşından önce yapılan nakil tedavisinin somatik bulgularda ve uzun dönem sağ kalımda belirgin düzelme sağladığı anlaşılmıştır. Hepatosplenomegali, eklem hareket kısıtlılığı, kaba yüz görünümü, obstrüktif uyku apnesi, kardiyak fonksiyonlar, komünikan hidrosefali ve işitme kaybında düzelme bildirilmiştir (12). Herskovitz ve arkadaşları MPS tip VI olan 4 vakalık bir seride lökosit arilsülfataz B enzim seviyesi ve idrar GAG atılımında düzelme görülürken, iskelet bulgularında iyileşme olmadığını açıklamıştır. Hastaların kaba yüz görünümünde azalma ve kardiyak belirtilerin ilerlemesinin durduğu görülmüştür. Ancak iskelet değişiklikleri sürmüş ya da ilerlemiş, buna karşılık postür ve eklem mobilitesinde düzelme olduğu anlaşılmıştır (74). Gullingsrud ve arkadaşları nakilden sonra 1-2 yıl içinde elektoretinogramlarda başlangıçta düzelme olmasına rağmen uzun dönemde kötüleşmenin görüldüğünü bildirmiştir (75).



Bir çalışmada 1982-2007 yılları arasında dünyanın her yerinden toplam 45 hastaya allojenik kök hücre nakli uygulanmış olup 1-3 yıllık sağkalım % 66 olarak bulunmuştur (76).

Avrupa Transplantasyon Grubu, lizozomal depo hastalığı olan 63 hastada transplantasyon ile ilişkili mortalite riskinin HLA antijeni eşleştirilmiş vakalarda %10 ile HLA antijeni eşleştirilmemiş vakalarda %20-25 olduğunu bildirmiştir. Literatürde umbilikal kord naklinin graft versus-host hastalığı riskini azalttığı, engraftment başarı şansını arttırdığı ve daha üstün biyolojik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (77). MPS VII'de nakil farelerde denenmiş ve başarılı olduğu rapor edilmiştir (78). Ağır MPS tip II ve tip III vakalarda nakil denenmiş, somatik bulgularda kısmi düzelmeye neden olurken, nörolojik tutulumu etkili olamadığı için artık bu MPS tiplerinde önerilmemektedir (79). Staba ve arkadaşları 1995-2002 yılları arasında 20 MPS tip IH sendromlu hastaya, yakınlık derecesi bulunmayan vericilerden umbilikal kord kanı ile nakli gerçekleştirmiş. Çalışmanın sonucunda 17 hastada tam kimerizm sağlanmış, normal periferik  $\alpha$ -L-iduronidaz aktivitesi saptanmıştır. 900 günlük izlemde kronik graft-versus-host reaksiyonu hiç gözlenmemiş, 5 vakada akut graft-versus-host reaksiyonu gözlenmiştir. Sağ kalım %85 olarak açıklanmıştır. Vakalarda somatik ve nörobilişsel fonksiyonlarda düzelmeye gözlenmiştir (80).

Kök hücre naklini etkileyen başlıca faktörler; MPS tipi, verici genotipi, klinik tutulumun ağırlığı ve nakil yaşıdır. Tedavide önemli bir sorun yeterli greftlenmenin sağlanamaması ve graft-versus-host hastalığıdır. Bu tedavi yöntemi her ne kadar doğal seyri değiştirirse de küratif olmayabilir ve yapılan işlemin yüksek mortalitesi, hastaların dikkatlice seçilmesini ve işlem sonrası titiz bir izlemi gerektirir (3).

## 2.7.4 DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hurler sendromunda, IDUA genin mutasyonu neticesinde ekspresyonun erkenden duraklaması  $\alpha$ -L-iduronidaz enziminin eksikliğine neden olmaktadır. Kültüre fibroblastlar gentamisine maruz kaldıklarında  $\alpha$ -L-iduronidaz enzimi aktivitesinde %2.8'lik bir düzelmeye olduğu bir çalışmada yayınlanmıştır (81).

Hücre tedavisi (gen tedavisi), insan amniotik epitelyal hücreleri kullanılarak veya adenovirüsler ve lentivirüslerce taşınan genlerin, hastalara aktarılmasının amaçlandığı yöntemdir. Gen tedavisi, sinir hücresi gibi bölünmeyen hücrelere de gen aktarımını mümkün kılar. Bu yolla merkezi sinir sistemi hücrelerinin de tedavi edilmesi hedeflenmektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında merkezi sinir sistemi üzerinde birçok olumlu etkisi görülmüştür (82, 83).

Glukokortikoidler, yüksek doz vitamin A, tiroid hormonu, lidaz ve büyüme hormonu ile tedaviler denenmiştir. Glukokortikoid ve kortikotropinin mukopolisakkaridlerin sentezini duraklattığı bilinir. Yüksek doz vitamin A, idrarda mukopolisakkaridlerin atılımını arttırdığı için denenmiştir. Lidaz bir enzim olarak mukopolisakkaridleri sindirir. Hipotiroidi ve büyüme hormonu eksikliklerinde L-tiroksin ve büyüme hormonu derivelerinin verilmesi faydalı sonuçlar doğurur (84).

Substrat sentezi inhibisyonu için flavonidler denenmiştir. Bunlar içerisinde en çok bilineni genisteindir. Genistein soya fasülyesi kökenlidir ve invitro deneylerde lizozomal GAG depolanmasını azalttığı gösterilmiştir, bu etkisini epidermal büyüme faktörünün gen ekspresyonu üzerinden gerçekleştirdiği anlaşılmıştır. Küçük moleküle sahip olduğu için özellikle merkezi sinir sistemi bulguları üzerine etki etmesi için denenmiştir. Ancak Sanfilippo'da tedavi amaçlı yüksek dozlara gereksinim olduğu hayvan modellerinde görülmüştür. Valstar ve arkadaşlarının düşük doz genisteini insan üzerinde çalıştıkları randomize kontrollü bir çalışmada, idrar GAG atılımı ve plazma heparan sülfat düzeyinde azalma olmasına rağmen davranış sorunlarında azalma görülmemiştir (51).

Kloska ve arkadaşları 4 farklı flavonidin etkisini, invitro olarak MPS tip IIIA ve tip IIIB cilt fibroblastlarında, kontrol grubu ile denemiştir. Çalışmada apigenin, daidzein, kaempferol ve naringenin flavonidleri kullanılmış, hepsinin GAG sentezini azalttığı, ancak daidzein ve kaempferolün istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Flavonidler potansiyel ilaç olarak nitelendirilmiş, öncelikle etkili dozlarda toksisite riskini gözlemlemek için hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesi gerektiği ifade edilmiştir (85).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde 1983 - 2012 yılları arasında mukopolisakkaridoz (MPS) tanısı ve/veya ön tanısı ile dosyası açılan 135 hastanın dosyalarının incelenmesi ve bu hastalardan mukopolisakkaridoz tanısı kesinleştirilmiş olan hastaların çalışmaya alınması planlandı. Çalışmanın amacı MPS tanılı hastalarda farklı alt tiplere göre hastalığın doğal veya tedavi altındaki seyrinin incelenmesi olarak belirlendi. Mukopolisakkaridoz tanısı klinik bulguların varlığında enzim tetkiki ve/veya moleküler tetkik ile kondu. Ayrıca polikliniğimizde ya da farklı merkezlerde kesin tanı almış hastaların klinik bulguları olan kardeşleri ve klinik bulgu varlığında idrarda özgün glikozaminoglikan (GAG) atılımı saptanan hastalar dahil edildi. Mukopolisakkaridoz tanısı kesinleştirilen 90 hasta çalışmaya alınırken, tanısı kesinleştirilemeyen 45 hasta çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Tüm hastalar telefonla arandı. Çalışma grubundaki 90 hastadan 69 hastaya ulaşılabildi. Ulaşılamayan 21 hastanın mukopolisakkaridoz tanıları kesinleşmiş olduğu için çalışmada dosya bilgileri kullanıldı. Ulaşılan hastalardan 3 hasta özel nedenlerden dolayı kontrole gelemedi, 5 hasta ise ikametgah nedeni ile başka merkezlerden takiplerine devam ediyordu. 61 hastanın güncel klinik bulguların belirlenebilmesi için poliklinikte tekrar görülmesi planlandı.

Hastaların öykü, fizik muayene ve tetkikleri sonucunda mukopolisakkaridoz tanısı kesinleştirildikten sonra tanımlanan alt tiplerde MPS tip I, MPS tip II, MPS tip III, MPS tip IV, MPS tip VI ve alt tipi kesin olarak belirlenememiş olan MPS şeklinde 6 grupta incelenmesi planlandı.

Hastaların poliklinik dosyalarından ilk ve başvuru anındaki yakınmaların, doğum ve aile öykülerinin, tanı yaşı, tanı alma şekillerinin, nöromotor gelişim basamaklarını kazanma yaşlarının, kazanılan becerilerin kayıp yaşlarının, kognitif yıkımın, ameliyat öykülerinin, beslenme durumlarının, tekrarlayan bulgu ve yakınmaların (sık infeksiyon geçirme, konvülsiyon vs), davranış ve uyku problemlerinin, eğitim durumlarının, fizik muayene bulgularının, göz muayene bulgularının, işitme ve zeka testlerinin, çalışma tarihine kadar yapılmış olan tetkiklerin, almakta olduğu tedavilerin, kaybedilen hastalarda ölüm yaşlarının retrospektif olarak incelenmesi planlandı. Dosyalarda kayıtlı olan Çocuk Kardiyolojisi, Göz Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz, Ortopedi, Beyin Cerrahisi, Genetik, Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Çocuk Nörolojisi, Çocuk Psikiyatrisi, Radyoloji disiplinleri ile yapılan

konsültasyonları ve gerçekleştirilen girişimlerin ayrıntıları değerlendirildi, eksik olan değerlendirmeler için hastalar polikliniğe davet edildiğinde bilgilendirme yapılarak eksiklerin tamamlanması planlandı. Çalışmada enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda enzim öncesi ve sonrası yaşam kalitesi, fizik muayene bulguları ve organ fonksiyonları incelenerek hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Enzim tedavisi almayan hastalarda, hastalığın doğal seyri ve bunlarla baş etme yollarının değerlendirilmesi planlandı. Çalışmaya alınan 90 hastanın bilgileri veri kayıt formlarına aktarıldı (Bkz. EK-1).

Hasta dosya kayıtlarından, yapılmış idrar GAG analizleri, idrar GAG elektroforezleri, enzim analizleri, moleküler analizler, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri, elektroensefalografi (EEG), elektromyografi (EMG), düz grafipler, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki, kemik mineral yoğunluğu ve odyometrik testlerin sonuçlarının incelenmesi planlandı.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA- Hologic yöntemi ile, boyları yaşına göre kısa olan hastalarda, boya göre düzeltme yapılarak yorumlandı (86). Radyolojik tetkikler İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Radyoloji Birimi'nde radyolog ile birlikte yeniden değerlendirildi. Ekokardiyografileri İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda 2D, M Mode, Doppler ile değerlendirildi. 6 yaştan büyük hastalarda zeka ve 6 yaştan küçük hastalarda gelişim testlerinin; WISC-R ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II Türkiye Standardizasyonu testleri ile yapılması planlandı.

Gestasyon yaşına göre intrauterin büyümenin değerlendirilebilmesi için Lubchenco eğrilerinin kullanılması planlandı. Doğum ağırlıkları 10. persentilin altında kalan bebekler gestasyonel yaşına göre düşük doğum tartılı (SGA), 10 - 90 persentiller arasında olan bebekler gestasyonel yaşına uygun doğum tartılı (AGA) ve 90. persentilin üzerinde kalanlar büyük doğum tartılı (LGA) olarak kabul edildi (87). Tartı, boy, vücut kitle indeksi, 60 ay ve daha büyük hastalar için baş çevresi ölçümleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarındaki referans değerlere göre standart deviasyon skor (SDS - Z skoru) olarak ifade edildi (88). 60 aydan küçük olan hastaların baş çevresi ölçümleri de G.Gökçay ve O.Neyzi tarafından yapılan çalışmaya göre alındı (89).

Hastalarda ilk bulgu yaşı, başvuru yaşı, klinik tanı yaşı ve kesin tanı yaşının değerlendirilmesi planlandı. İlk bulgu yaşı ile başvuru yaşı arasındaki fark başvuru gecikmesi, başvuru yaşı ile kesin tanı arasındaki fark ise tanı gecikmesi olarak tanımlandı.

Fizik muayenede MPS hastalarında makrosefali ve mikrosefali durumunun değerlendirilmesi planlandı. Baş çevresi SDS değeri  $\geq +2$  olan hastalar makrosefali,  $\leq -2$  olan hastalar mikrosefali, baş çevresi SDS (-2) - (+2) arasında olan hastalarda baş çevresi SDS ile boy SDS arasındaki fark baş çevresi lehine  $\geq 2$  olanlar relatif makrosefali olarak değerlendirildi.

X'e bağlı adrenolökodistrofi tanılı hastalar için kullanılan hayat kalitesi skorlama sistemi hastaların yaşam kalite skorlarının belirlenmesi için kullanıldı (90). Değerlendirme hastaların son muayenelerdeki durumlarına göre yapıldı, farklı gruplardaki yaş ortalaması değerleri de eklendi. Enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalite skorlaması yapılması planlandı.

Uyku problemleri uykuya dalmama, gece sık uyanma, sabah erken uyanma, gün içi uyuma ve gece terörü olarak beş parametrede incelendi. (91). Davranış problemleri Valstar'ın çalışmalarındaki bulgular kaynak alınarak değerlendirildi (43, 44).

Moleküler analizler İstanbul Tıp Fakültesi Genetik Bilim Dalı aracılığı ile Amerika Birleşik Devletleri Mount Sinai Tıp Okulu İnsan Genetiği Bölümü'nde çalışıldı.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri kayıt formlarındaki bilgiler bilgisayarda Microsoft Office Excel dosyasına kaydedildi. İstatistiksel analizler Number Cruncher Statistical System paket programı (*NCSS 8.0.14 PASS, Statistical Software. Utah, USA. 2008*) ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, dağılım (minimum, maximum), sıklık ve yüzde dağılımları) kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $\leq 0,05$  olarak alındı.

### 3.2 ETİK KURUL ONAYI

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 10.08.2012 tarihinde 13 sayılı toplantısında onaylandı (*Dosya No: 2012/1303/1175*).

Güncel durumlarının değerlendirilmesi için görüşmeye çağrılan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilerek onayları alındı.

## 4. BULGULAR

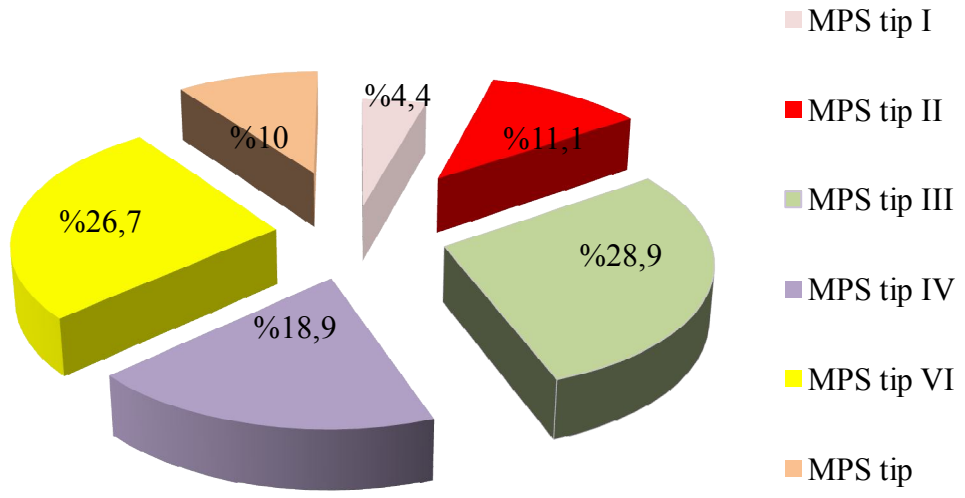
### 4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Mukopolisakkaridoz tanılı 90 hasta çalışma grubuna alındı. 81 hastanın tanısı klinik bulgular varlığında enzim analizi ve/veya moleküler tanı ve/veya idrarda özgün mukopolisakkarid atılımının saptanması ile yapılmıştı (Tablo 4.2.1). Bu hastaların mukopolisakkaridoz alt gruplarına göre dağılımı MPS tip I (n=4, % 4,4), MPS tip II (n=10, %11,1), MPS tip III (n=26, %28,9), MPS tip IV (n=17, %18,9), MPS tip VI (n=24, %26,7) idi (Tablo 4.1.1) . Geri kalan 9 hastada (%10) mukopolisakkaridoz tanısı klinik bulgular varlığında idrarda özgün ancak tipe spesifik olmayan mukopolisakkarid atılımı ile konmuş, bu hastalar tiplendirilemeyen MPS grubunda değerlendirilmiştir (Şekil 4.1.1). MPS tip III tanısı alan hastaların (n=26) alt tipleri MPS tip IIIA (n=6, %23), MPS tip IIIB (n=8, %30,7), MPS tip IIIC (n=4, %15,3) olup, 8'inin (%30,7) alt tip tayini yapılmamıştır (Tablo 4.1.1). MPS tip IV tanısı alan hastaların (n=17) alt tipleri MPS tip IVA (n=11, %64,7), MPS tip IVB (n=2, %11,7) olup, 4'ünde tiplendirme çalışmaları devam etmektedir. Mukopolisakkaridoz tipleri çalışma grubumuzda görülme sıklığı sırasına göre MPS tip III, VI, IV, II, I olarak bulunmuştur.

Hastalık	Hasta sayısı	Görülme yüzdesi (%)
MPS tip I	4	4,4
MPS tip II	10	11,1
MPS tip III	26	28,9
MPS tip IIIA	6	6,7
MPS tip IIIB	8	8,9
MPS tip IIIC	4	4,4
MPS tip III	8	8,9
MPS tip IV	17	18,9
MPS tip IVA	11	12,2
MPS tip IVB	2	2,2
MPS tip IV	4	4,4
MPS tip VI	24	26,7
MPS	9	10
<b>Toplam</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Tablo 4.1.1.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının farklı tiplere göre dağılımı

### MPS tipleri



Şekil 4.1.1. Mukopolisakkaridoz hastalarının tiplere göre dağılım yüzdeleri

Hasta	MPS tipi	Yaş*	Boy*	Tartı*	Bç*	VKİ*	Hasta	MPS tipi	Yaş*	Boy*	Tartı*	Bç*	VKİ*
1	I	3	-4	-1,6	0,7	1,1	46	IVA	7	-4,7	-5,1	1,1	0,3
2	I	4	-3,4	-1,2	1,3	1	47	IVA	2,5	-2	-0,7	2,6	0,9
3	I	1,5	-1,2	-0,8	3	-0,5	48	IVA	4	-1,6	-1,7	-1,7	-1,2
4	I	5	-1,7	0,7	1,1	1,9	49	IVA	3	-3,2	-1,9	-0,7	0,3
5	II	8	-2,5	-0,5	1,5	1,1	50	IVA	3	-1,4	0,2	1,1	1,2
6	II	17	-0,8	-0,4	0,4	0,1	51	IVA	12	-3,3	-2,1	-0,1	-0,6
7	II	12	-1,4	-0,5	0,2	0,1	52	IVB	10,5	-3,8	-3,5	-2,9	-1,1
8	II	3	0,3	2,1	0,5	2,6	53	IVB	6	-3,3	-1,8	-2,3	0,8
9	II	6,5	-3,9	-1	-0,4	1,4	54	IV	1	-2,5	-1,9	0,6	-0,3
10	II	1,5	0,6	0,1	0,1	1	55	IV	7	-4,8	-4,2	0,1	1,1
11	II	3,5	1,1	2	2,4	1,9	56	IV	5	-5,3	-2	0,7	2,2
12	II	5	-1,8	0,9	3,7	2,5	57	IV	5,5	-5,8	-2,1	-0,4	0,4
13	II	3	-0,4	1	1,1	1,7	58	VI	2,5	-1,6	-1,4	0,5	-0,8
14	II	1,5	2	2,8	4,7	1	59	VI	7,5	-7,2	-6,5	3,4	-0,5
15	IIIA	4,5	-1,3	0,1	0,5	1	60	VI	1	-1,9	-2,5	-0,9	-1,7
16	IIIA	2	1,6	1,9	1,2	1	61	VI	1,5	-1,4	-1,5	0,6	-0,7
17	IIIA	6	-2,4	-0,5	-0,5	0,7	62	VI	11,5	-5,4	-2,7	1,4	0,6
18	IIIA	2	-1,4	0,2	-1,1	1,3	63	VI	7,5	-2,8	-2,2	0,3	-0,1
19	IIIA	5	-0,3	1,3	2,5	2	64	VI	2	-2,8	-0,7	0,7	1,7
20	IIIA	3	0,6	1,6	1,4	1,5	65	VI	3	-2,2	0,1	1,4	2
21	IIIB	9,5	-1,2	-0,3	0,3	0,5	66	VI	3,5	-1	-1,1	1,8	-1
22	IIIB	2	-1	2,9	0,4	4,3	67	VI	0,75	-0,4	0,4	0,7	0,9
23	IIIB	2	2	1	3,9	-1	68	VI	3,5	-2,9	-1,3	0,9	0,1
24	IIIB	4,5	-0,3	0,5	-0,2	0,9	69	VI	2,5	-2,3	-1,4	2,2	0,1
25	IIIB	3	3,8	3,4	3,2	2	70	VI	5	-2,1	-2,5	2	-2,4
26	IIIB	3	0,8	2,5	1,1	2,7	71	VI	22	-4	-3,9	1,3	-1,4
27	IIIB	11	-4,3	-2,1	2	-0,2	72	VI	4,5	-2,8	-2,8	0,4	-1,7
28	IIIB	7,5	0,8	0,3	0,3	-0,1	73	VI	0,25	0,2	-0,1	0,6	-0,8
29	IIIC	6	-2	-0,4	-1,2	1,2	74	VI	15	-6,8	-8,2	-2,3	-0,3
30	IIIC	6	-0,5	1,6	3,7	2,2	75	VI	8	-8,2	-3,4	-1,7	1,8
31	IIIC	11	-3,4	-0,3	1	0,8	76	VI	5,5	-4	-1,7	0,4	0,7
32	IIIC	17,5	-7,3	-4,1	0,8	-1,3	77	VI	3,5	-1	0,1	1	2
33	III	6	-1,1	0,1	-0,5	0,7	78	VI	2	-0,3	-0,8	2,6	-0,3
34	III	3	-1,7	-0,5	1,4	0,8	79	VI	5	-3,7	-1,7	3,4	1
35	III	3	1	1,9	1,8	1,8	80	VI	6	-6	-2,1	1,9	1,6
36	III	4	-0,5	0,9	1,8	1,5	81	VI	11,5	-2,2	-2,1	0,1	-1,3
37	III	5	-1,7	-1,7	1,1	-1	82	MPS	3	-3,2	-0,4	0,1	2,1
38	III	4	-0,7	1,2	2,8	2,2	83	MPS	1	-0,9	-0,3	1,1	0,3
39	III	8	-1,7	-0,8	-0,5	0,3	84	MPS	3	-0,9	-1,4	1	-1,1
40	III	3	-2,2	-0,5	0,5	1,3	85	MPS	3,5	0,4	2,3	1,8	2,8
41	IVA	5,5	-4,3	-1,9	-0,1	1,1	86	MPS	3	-1,7	0,5	2,1	2,1
42	IVA	1	0,4	-0,5	0,5	-1,8	87	MPS	5	-0,9	1,3	0,6	2,7
43	IVA	6	-5	-3	-0,8	0,4	88	MPS	5	-3,9	-1,7	1,3	0,8
44	IVA	4	-4,6	-2,2	1,8	1,4	89	MPS	6	-3,6	-0,2	1,1	2,1
45	IVA	12	-9	-2,9	1,3	1,5	90	MPS	2	-2,8	-2,6	-0,7	-0,6

Yaş\*; yaş yıl, Boy\*; boy standart deviasyon skoru, Tartı\*; tartı standart deviasyon skoru, Bç\*; baş çevresi standart deviasyon skoru, VKİ\*; vücut kitle indeksinin yaşa göre standart deviasyon skoru, MPS; mukopolisakkaridoz

**Tablo 4.1.2.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının başvuru yaşları ve antropometrik değerlendirme



Farklı tiplerdeki mukopolisakkaridoz hastalarının başvuru sırasındaki yaş, boy, tartı, baş çevresi, vücut kitle indeksinin (VKİ) ortalama, standart sapma, medyan ve dağılım değerleri hesaplanmış ve Tablo 4.1.3'te gösterilmiştir. Hastaların başvuru yaşı ortalama ve standart sapma değeri  $5,0 \pm 1,8$  (medyan: 4,2 yıl, dağılım: 0,2 - 17,5 yıl) yıldır. En erken başvuru yaşı MPS tip I ve alt tipi belirlenemeyen MPS hastalarında görülmüştür. MPS tip II hastaları en geç başvuran gruptur. Hastaların boy standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değeri  $-2,0 \pm 1,5$  (medyan: -3,3, dağılım: -9,0 - 3,8), tartı standart deviasyon skoru ortalama ve standart sapma değeri  $-0,5 \pm 1,0$  (medyan: -1,2, dağılım: -8,2 - 3,4) olarak hesaplanmıştır. En düşük başvuru boy ve tartı standart deviasyon skoru MPS tip IV hastalarında sırasıyla  $-3,8 \pm 2,1$  (medyan: -3,8, dağılım: -9,0 - 0,4) ve  $-2,2 \pm 1,3$  (medyan: -2,7, dağılım: -5,1 - 0,2) olarak hesaplanmıştır. Çalışmada incelenen 90 hastanın başvuruda baş çevresi standart deviasyon skorları ortalama ve standart sapma değeri  $0,7 \pm 0,3$  (medyan: 0,2, dağılım: -2,9 - 4,7) olarak hesaplanmıştır. En yüksek baş çevresi standart deviasyon skoru ortalaması ve standart sapması  $1,5 \pm 1,0$  (medyan: 1,2, dağılım: 0,7 - 3) değeri ile MPS tip I hastalarındadır. Hastaların tümünde vücut kitle indeks değeri hesaplanmış ve yaşa göre standart deviasyon skoru ortalama ve standart sapma değeri  $0,9 \pm 0,1$  (medyan: 1,2, dağılım: -2,4 - 4,3) bulunmuştur. En düşük VKİ standart deviasyon skoru ortalama ve standart sapma değeri  $0,1 \pm 1,3$  (medyan: -0,2, dağılım: -2,4 - 2,0) ile MPS tip VI hastalarında gösterilmiştir. En yüksek VKİ standart deviasyon skoru ise alt tipi belirlenemeyen MPS hastalarında gösterilmiş, ortalama ve standart sapma değeri  $1,2 \pm 1,4$  (medyan: 2,1, dağılım: -1,1 - 2,8) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1.3)

MPS tipleri		MPS tip I (n:4)	MPS tip II (n:10)	MPS tip III (n:26)	MPS tip IV (n:17)	MPS tip VI (n:24)	MPS (n:9)	Toplam (n:90)
Yaş (yıl)	Ort±SS	3,4 ± 1,5	6,1 ± 5,0	5,4 ± 3,6	5,6 ± 3,4	5,6 ± 5,1	3,5 ± 1,6	5,0 ± 1,8
	Med. (Dağılım)	3,5 (1,5 - 5,0)	4,2 (1,5 - 17)	4,5 (2,0 - 17,5)	5,5 (1,0 - 12,0)	4,0 (0,2 - 11,5)	3,0 (1,0 - 6,0)	4,2 (0,2 - 17,5)
Boy (SDS)	Ort±SS	-2,6 ± 1,3	-0,6 ± 2,0	-0,9 ± 2,2	-3,8 ± 2,1	-3,0 ± 2,6	-2,0 ± 1,5	-2,0 ± 1,5
	Med. (Dağılım)	-2,5 (-4,7)-(-1,7)	-0,6 (-3,9 - 3,0)	-1,1 (-7,3 - 3,8)	-3,8 (-9,0 - 0,4)	-2,5 (-8,2 - 0,2)	-1,7 (-4,0 - 0,4)	-3,3 (-9,0 - 3,8)
Tartı (SDS)	Ort±SS	-0,7 ± 1,0	0,6 ± 1,3	0,4 ± 1,6	-2,2 ± 1,3	-2,1 ± 2,0	-0,3 ± 1,5	-0,5 ± 1,0
	Med. (Dağılım)	-1,0 (-1,6 - 0,7)	0,5 (-1,0 - 2,8)	0,2 (-4,1 - 3,4)	-2,0 (-5,1 - 0,2)	-1,7 (-8,2 - 0,4)	-0,3 (-2,6 - 2,3)	-1,2 (-8,2 - 3,4)
Baş çevresi (SDS)	Ort±SS	1,5 ± 1,0	1,4 ± 1,7	1,1 ± 1,4	0,1 ± 1,4	0,9 ± 1,3	0,9 ± 0,9	0,7 ± 0,3
	Med. (Dağılım)	1,2 (0,7 - 3,0)	0,8 (-0,4 - 4,7)	1,1 (-1,2 - 3,9)	0,1 (-2,9 - 2,6)	0,8 (-2,3 - 3,4)	1,1 (-0,7 - 2,1)	0,2 (-2,9 - 4,7)
VKİ (SDS)	Ort±SS	0,9 ± 1,0	1,3 ± 0,9	1,0 ± 1,2	0,4 ± 1,1	-0,1 ± 1,3	1,2 ± 1,4	0,9 ± 0,1
	Med. (Dağılım)	1,0 (-0,5 - 1,9)	1,2 (0,1 - 2,6)	1,1 (-1,3 - 4,3)	0,4 (-1,8 - 2,2)	-0,2 (-2,4 - 2,0)	2,1 (-1,1 - 2,8)	1,2 (-2,4 - 4,3)

**Tablo 4.1.3.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastaların farklı tiplere göre yaş, boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (SDS), ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Mukopolisakkaridoz hastalarının 49'u (%54,4) erkek, 41'i kızdır (%45,6). X kromozomu ile kalıtılan MPS tip II hastalarının hepsi erkekti. MPS tip VI hastalarının %70,6'sı kızdı (Tablo 4.1.4).

Cinsiyet	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Erkek	3 (75)	10 (100)	16 (61,5)	5 (29,4)	10 (41,7)	5 (55,6)	49 (54,4)
Kız	1 (25)	0	10 (38,5)	12 (70,6)	14 (58,3)	4 (44,4)	41 (45,6)

**Tablo 4.1.4.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4.1.5'de hastaların ailelerine ulaşılma durumu, ölüm ve yaşam durumları gösterilmiştir. Çalışma grubundaki 90 hastanın 21'ine (%23,3) güncel durumlarının değerlendirilebilmesi için ulaşamadı. Bu hastalarla ilgili veriler için dosya bilgileri kullanıldı. Ulaşılabilen 69 hastanın 52'sinin (%75,4) hayatta olduğu ve poliklinik takibine geldiği görülürken, bu gruptaki 17 hasta (%24,6) değişik yaşlarda kaybedilmişti (Tablo 4.1.5).

	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Ölenler	2 (75)	2 (28,6)	4 (18,2)	3 (18,7)	4 (22,2)	2 (66,7)	17 (24,6)
Hayatta olanlar	1 (25)	5 (71,4)	18 (81,8)	13 (81,3)	14 (77,8)	1 (33,3)	52 (75,4)
Ulaşılamayanlar	1 (25)	3 (30)	4 (15,4)	1 (5,9)	6 (25)	6 (66,7)	21 (23,3)

**Tablo 4.1.5.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının yaşam ve ölüm durumları

Çalışmada kaybedilen hastaların ortalama yaşam süreleri 11 yıl idi. MPS tip I tanılı hastaların ikisi 8 yaşında kaybedilmişti. MPS tip II tanılı hastalar 9 ve 12 yaşında, MPS tip III tanılı 3 hasta ise hayatlarının ilk on yılında kaybedilmişti. MPS tip IV tanılı bir hasta 21 yaşında, diğer ikisi ilk dekada kaybedilmişti. MPS tip VI tanılı 3 hasta ortalama 10 yılın üzerinde hayat sürmüşlerdi, tiplendirilmesi yapılamamış 2 hasta ortalama 7 yaşında kaybedilmişti (Tablo 4.1.6).

Ölüm yaşı (yıl)	MPS tip I (n:2)	MPS tip II (n:2)	MPS tip III (n:4)	MPS tip IV (n:3)	MPS tip VI (n:4)	MPS (n:2)	Toplam (n:17)
Ort ± SS	8,0 ± 0	10,5 ± 2,1	9,6 ± 1,7	13,3 ± 6,8	10,7 ± 3,8	7,2 ± 3,9	11,0 ± 3,7
Med.(dağılım)	8 (8 - 8)	10,5 (9 - 12)	10 (7,5 - 11)	11 (8 - 21)	10,5 (7 - 15)	7,2 (4,5 - 10)	9 (4,5 - 21)

**Tablo 4.1.6.** Kaybedilen mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının yaşam sürelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Çalışmamızda hastaların doğum tartıları ortalama ve standart sapma değeri  $3,416 \pm 702$  g bulundu (medyan: 3,450 g, dağılım: 1,750 – 5,750 g). Doğum boyları ortalama ve standart sapma değeri  $51,0 \pm 2,1$  cm (medyan: 51 cm, dağılım: 46 – 55 cm) olarak hesaplandı. Doğumda antropometrik ölçülerde gruplar arasında bir fark görülmedi (Tablo 4.1.7).

		MPS tip I (n:4)	MPS tip II (n:10)	MPS tip III (n:26)	MPS tip IV (n:17)	MPS tip VI (n:24)	MPS (n:9)	Toplam (n:90)
Doğum kilosu (g)	Ort±SS	3,412±473	3,845±911	3,543±772	3,188±496	3,265±744	3,279±239	3,416±702
	Med. (dağılım)	3,550 (2,750-3,800)	3,975 (2,500-5,000)	3,575 (2,100-5,750)	3,200 (1,850-3,900)	3,510 (1,750-5,000)	3,300 (3,000-3,660)	3,450 (1,750-5,750)
Doğum boyu (cm)	Ort±SS	(-)	50,5±0,7	50,7±3,8	51,5±1,7	52,0±2,0	50,0±0	51,1±2,1
	Med. (dağılım)	(-)	50,5 (50-51)	51 (46-55)	52 (49-54)	52 (50-54)	50 (50-50)	51 (46-55)

**Tablo 4.1.7.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğumda antropometrik ölçülerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Hastaların %81,1'i normal spontan vajinal doğum, %18,9'u sezaryen doğumla doğmuştu. En fazla sezaryen doğum oranı %30,8 ile MPS tip III hastalarındaydı. İkinci en sık sezaryen doğum %30 sıklığı ile MPS tip II hastalarındaydı. Tüm hastalarda evde doğum sayısı 8 (%8,9) idi. Hastaların 14'ünde (%15,6) perinatal sorun nedeniyle tıbbi tedavi gerekmişti. Asfiktik doğan bebeklerin %50'sinin MPS tip III tanılı hastalar olması dikkati çekti. Üstelik MPS tip III hastalardan yalnızca biri evde doğum öyküsü vermekteydi (Tablo 4.1.8).

Doğum şekli	MPS tip I (n: 4) n(%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Normal doğum	4 (100)	7 (70)	18 (69,2)	16 (94,1)	21 (87,5)	7 (77,8)	73 (81,1)
Sezaryen doğum	0	3 (30)	8 (30,8)	1 (5,9)	3 (12,5)	2 (22,2)	17 (18,9)
Perinatal sorun olanlar	0	2 (20)	7 (26,9)	1 (5,9)	4 (16,7)	0	14 (15,6)
Evde doğum	0	2 (20)	1 (3,8)	2 (11,8)	3 (12,5)	0	8 (8,9)

**Tablo 4.1.8.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğum öyküleri

Mukopolisakkaridoz hastalarının 87'sinde (%96,7) doğum normal zamanında gerçekleşmişti. MPS tip III hastalarından ikisinde, MPS tip VI hastalarından birinde preterm doğum öyküsü vardı. Gestasyon haftasına göre doğum tartılarını Lubchenco eğrisine yerleştirdiğimizde hastaların %82,2'sinin AGA, %5,6'sının SGA, %12,2'sinin LGA olduğu görüldü. MPS tip II hastalarının yarısı LGA, diğer yarısı AGA idi. MPS tip II hastalarından sonra ikinci en yüksek LGA oranı (%19,2) MPS tip III'e aitti (Tablo 4.1.9).

Gestasyon haftası ve doğum tartısına göre	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Term	4 (100)	10 (100)	24 (92,3)	17 (100)	23 (95,8)	9 (100)	87 (96,7)
Preterm	0	0	2 (7,7)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)
AGA	4 (100)	5 (50)	19 (73,1)	16 (94,1)	21 (87,5)	9 (100)	74 (82,2)
SGA	0	0	2 (7,7)	1 (5,9)	2 (8,3)	0	5 (5,6)
LGA	0	5 (50)	5 (19,2)	0	1 (4,2)	0	11 (12,2)

**Tablo 4.1.9.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının doğumda gestasyon haftasına ve tartılarına göre sınıflandırılması (AGA; gestasyon haftasına uygun tartılı, SGA; gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı, LGA; gestasyon haftasına göre büyük doğum tartılı)

Hasta grubunda akraba evliliği oranı %75 saptandı. Tipler arasında en fazla akraba evliliği %88,2 ile MPS tip IV hastalarında görüldü. İkinci en sık akraba evliliği oranı %84,6 ile MPS tip III hastalarındaydı. En az akraba evliliği görülen tip, X kromozomu geçişli olan MPS tip II idi (Tablo 4.1.10). Hastalarımızın %43,3'ünün yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsü olduğu öğrenildi. MPS tip IV tanılı hastaların %58,8'inin kardeşinde MPS öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan ikisinde hem kuzen hem kardeşte MPS saptanmıştı. MPS tip III tanılı bir hastanın teyzesinde ve iki hastanın ise hem kuzen hem kardeşinde MPS öyküsü vardı (Tablo 4.1.11).

Akrabalık derecesi	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
1. kuzen	3 (75)	1 (10)	12 (46,2)	9 (52,9)	13 (54,2)	4 (44,4)	42 (46,7)
2. kuzen	1 (25)	0	4	4 (23,5)	5 (20,8)	0	14 (15,6)
≥3. kuzen	0	0	6 (23,1)	2 (11,8)	1 (4,2)	0	9 (10)
Yok	0	9 (90)	4 (15,4)	2 (11,8)	5 (20,8)	5 (55,5)	25 (27,8)

**Tablo 4.1.10.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında akraba evliliği öyküsü

Ailede benzer hasta	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Kardeş	1 (25)	3 (30)	8 (30,7)	10 (58,8)	9 (37,5)	2 (22,2)	33 (36,7)
Kuzen	0	1 (10)	3 (11,5)	2 (11,7)	3 (12,5)	0	9 (10)
Teyze	0	0	1 (3,8)	0	0	0	1 (1,1)
Yok	3 (75)	6 (60)	16 (61,5)	7 (41,2)	12 (50)	7 (77,8)	51 (56,7)

**Tablo 4.1.11.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ailede benzer hasta öyküsü

## 4.2. TANI ŞEKLİ VE BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

Hastalarımızın 57'sine (%63,3) enzim analizi yapılarak tanı konuldu. Moleküler analiz yöntemiyle tanı alan 12 hasta (%13,3), hem moleküler analiz hem de enzim analizi ile tanı alan 9 hasta (%10) mevcuttu. Polikliniğimize başvuran ve klinik olarak mukopolisakkaridozu düşündüren bulguların varlığında, idrar glikozaminoglikan analizinde özgün atılımları saptanan 27 hasta (%30) çalışmaya dahil edildi. Bu grupta tip III hastalarından 2 tanesinin de tanıli kardeşi mevcuttu. Yine klinik olarak mukopolisakkaridoz bulguları olan, aynı zamanda tanısı kesinleştirilmiş kardeşleri bulunan 3 hasta da çalışmaya alınmıştı (Tablo 4.2.1).

Tanı yöntemleri	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Enzim analizi	3 (75)	8 (80)	15 (57,7)	9 (52,9)	13 (54,2)	0	48 (53,3)
Moleküler tanı	0	0	1 (3,8)	2 (11,8)	0	0	3 (3,3)
Enzim analizi ve moleküler tanı	0	2 (20)	0	0	7 (29,2)	0	9 (10)
İdrar GAG atılımı	1 (25)	0	9 (34,6)	5 (29,4)	4 (16,7)	8 (89)	27 (30)
MPS tanıli kardeş	0	0	1 (3,8)	1 (5,9)	0	1 (11)	3 (3,3)

**Tablo 4.2.1.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tanı yöntemleri (GAG; Glikozaminoglikan)

Moleküler tanısı olan toplam 11 hastanın ilgili mutasyonları Tablo 4.2.2'te yer almıştır.

Hastalar	MPS Tipi	Tanımlanan mutasyon
6	II	c.143G>C pR48p (hemizigot)
7	II	c.143G>C pR48p (hemizigot)
48	IVA	R386C /R386C
51	IVA	G769A/G769A
64	VI	L321P/L321P
73	VI	L321P/ L321P
74	VI	L321P/L321P
78	VI	L321P/L321P
71	VI	V376E/V376E
75	VI	T526M/T526M
79	VI	P70G/P70G

**Tablo 4.2.2.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında moleküler analiz sonuçları

Hastalardan ilk bulguyu en erken yaşta veren tipler MPS tip I, tipi belli olmayan MPS'ler ve MPS tip VI olmuştur (Tablo 4.2.3). Hastalarda ilk bulgu saptanma yaşı ortalama 21 aydır. En erken bulgu saptanma yaşı 1 ay, en geç 14 yaştır. Göreceli olarak somatik bulguların en hafif olduğu MPS tip III, ilk bulgu yaşının da en ileri olduğu tiptir. Buna bağlı olarak hastalarımızın başvuru zamanı da bu sırayla gerçekleşmiş, hastaların geneli ortalama yaklaşık 5 yaşında ilk defa bu hastalıkları için metabolizma bölümüne başvurmuşlardır. Hastaların klinik tanısı çoğu kez başvuru anında konmuş, ortalama klinik tanı yaşı da 5 yaş olarak hesaplanmıştır. En erken tanı yaşı MPS tip I'de ortalama 42 ay olarak hesaplanmış, en geç tanı yaşı MPS tip III hastalarında ortalama 7,5 yaştır. Tüm hasta grubunda ortalama tanı yaşı 6,5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların ilk bulgu yaşı ile başvuru yaşı arasındaki fark başvuru gecikmesi olarak kabul edilerek ortalama ve standart sapması  $3,6 \pm 3,5$  yıl saptandı. Tipler arasında başvuru gecikmesi ortalama 4 yıl ile en çok tip IV ve tip VI grubunda idi. Tanı gecikmesi ise tüm hasta grubunda ortalama ve standart sapma  $1,1 \pm 1,7$  yıl olarak saptanmıştır. Tipler arasında tanı gecikmesi en çok MPS tip III hastalarında ( $1,6 \pm 2,3$  yıl), en az ise MPS tip I ( $0,4 \pm 0,3$  yıl) ve MPS tip VI grubunda ( $0,6 \pm 1,3$  yıl) saptanmıştır.

MPS hastalarında		MPS tip I (n:4)	MPS tip II (n:10)	MPS tip III (n:26)	MPS tip IV (n:17)	MPS tip VI (n:24)	MPS (n:9)	Toplam (n:90)
İlk bulgu yaşı (yıl)	Ort ± SS	0,8 ± 0,5	3 ± 4,1	2,0 ± 1,5	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,6	0,9 ± 0,6	1,7 ± 1,9
	Med. (Dağılım)	0,6 (0,4 - 1,5)	1,7 (0,1 - 14)	1,7 (0,2 - 6)	1,5 (0,4 - 2,5)	1 (0,1 - 6)	0,7 (0,2 - 2)	1 (0,1 - 14)
Başvuru yaşı (yıl)	Ort ± SS	3,0 ± 1,5	5,8 ± 4,9	5,3 ± 3,8	6,0 ± 4,7	5,6 ± 5,1	3,3 ± 1,7	5,2 ± 4,3
	Med. (Dağılım)	3 (1,4 - 4,7)	4,2 (1,2 - 16,8)	4,3 (0,3 - 17,5)	5,6 (0,9 - 19)	4,4 (0,1 - 1,8)	3 (0,8 - 5,9)	4,3 (0,1 - 22)
Klinik tanı yaşı (yıl)	Ort ± SS	3,0 ± 1,5	5,4 ± 4,3	5,2 ± 2,3	6,0 ± 4,3	4,4 ± 4,6	3,4 ± 2,0	4,9 ± 3,6
	Med. (Dağılım)	3 (1,4 - 4,7)	4,2 (1,2 - 14)	5 (1 - 10,3)	6 (0,9 - 17,5)	3,2 (0,5 - 20)	3,3 (0,8 - 7,2)	4 (0,5 - 20)
Kesin tanı yaşı (yıl)	Ort ± SS	3,5 ± 1,3	7,1 ± 3,9	7,6 ± 3,6	8,1 ± 4,7	5,6 ± 5,2	(-)	6,8 ± 4,4
	Med. (Dağılım)	3,7 (1,7 - 4,9)	6,4 (2 - 14,5)	7 (2,9 - 18)	7,2 (3,2 - 18,9)	4,4 (0,5 - 22)	(-)	6 (0,5 - 22)
Başvuru gecikmesi (yıl)	Ort ± SS (yıl)	2,3 ± 1,2	2,8 ± 2,3	3,5 ± 3,3	<b>4,2 ± 4,7</b>	<b>4,4 ± 4</b>	2,4 ± 1,5	3,6 ± 3,5
	Med. (dağılım)	2,4 (1 - 3,4)	2,5 (0,3 - 8)	2,3 (0,1 - 13,5)	2,6 (0 - 18,5)	3,5 (0 - 16)	2,8 (0,1 - 4,9)	2,5 (0 - 18,5)
Tanı gecikmesi (yıl)	Ort ± SS	<b>0,4 ± 0,3</b>	<b>1,5 ± 1,6</b>	<b>1,6 ± 2,3</b>	<b>0,9 ± 1,2</b>	<b>0,6 ± 1,3</b>	-	<b>1,1 ± 1,7</b>
	Med. (dağılım)	<b>0,3</b> (0,2 - 1)	<b>0,9</b> (0 - 4,3)	<b>0,7</b> (0,1 - 7,7)	<b>0,4</b> (0 - 4)	<b>0,2</b> (0 - 5,4)	-	<b>0,2</b> (0 - 7,7)

**Tablo 4.2.3.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının ilk bulgu, başvuru, klinik ve kesin tanı yaşları ile başvuru ve tanı gecikmelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri



Hastalarda ailelerinin ilk yakınmaları; yüz görünümünde kabalaşma (%12,2), kamburluk (%12,2), karın şişliği (%12,2) ve baş büyümesi (%10) idi. Bu dört yakınma hastaların yarısında mevcuttu. MPS tip II hastalarında eklem kısıtlılığı, karında şişlik ve baş çevresinde artış hastaların %70'inde öne çıkan yakınmaydı. MPS tip III hastalarında psikomotor gelişim geriliği öncelikli şikayetlerdi. MPS tip IV hastalarında göğüs kafesinde çıkıntı, kamburluk, sırtta eğrilik gibi iskelet sistemi yakınmaları daha ön plandaydı. MPS tip VI hastalarında ise kamburluk, baş büyümesi, kabalaşan yüz görünümü ailelerin daha çok dikkatini çekmişti (Tablo 4.2.4).

İlk yakınma	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV(n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Kaba yüz	0	1 (10)	3 (11,5)	1 (5,9)	4 (16,7)	2 (22,2)	11 (12,2)
Kamburluk	1 (25)	0	0	3 (17,6)	7 (29,2)	0	11 (12,2)
Karın şişliği	0	2 (20)	7 (26,9)	0	2 (8,3)	0	11 (12,2)
Baş büyümesi	1 (25)	2 (20)	1 (3,8)	0	4 (16,7)	1 (11,1)	9 (10)
Nöromotor gelişim geriliği	0	0	7 (26,9)	0	0	1 (11,1)	8 (8,9)
Göğüs kafesinde çıkıntı	0	0	0	5 (29,4)	2 (8,3)	0	7 (7,8)
Sırtta eğrilik	0	0	0	3 (17,6)	3 (12,5)	0	6 (6,7)
Yürüme problemi	0	0	2 (7,7)	1 (5,9)	1 (4,2)	0	4 (4,4)
Hırıltı	0	1 (10)	1 (3,8)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)
Sık enfeksiyon	1 (25)	0	0	0	0	2 (22,2)	3 (3,3)
Fıtık	1 (25)	1 (10)	0	0	0	1 (11,1)	3 (3,3)
Eklem kısıtlılığı	0	3 (30)	0	0	0	0	3 (3,3)
Davranış problemi	0	0	3 (11,5)	0	0	0	3 (3,3)
Boy kısalığı	0	0	0	2 (11,8)	0	0	2 (2,2)
İşitme kaybı	0	0	2 (7,7)	0	0	0	2 (2,2)
Eklem gevşekliği	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Bacakta eğrilik	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Göğüs kafesinde çöküklük	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
Dişeti hipertrofisi	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)

**Tablo 4.2.4.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre ilk yakınmalar

İlk yakınmaların sistemlere göre dağılımı incelendiğinde, iskelet ve yüz görünümü ile ilgili yakınmaların MPS tip VI'da, gastrointestinal ve nörogelişimsel yakınmaların MPS tip III'de sıkça görüldüğü fark edildi (Tablo 4.2.5).

<b>İlk yakınma</b>	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV(n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
<b>İskelet sistemi bulguları</b>	<b>1 (25)</b>	<b>3 (30)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>16 (94,1)</b>	<b>13 (54,2)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>36 (39,9)</b>
Kamburluk	1 (25)	0	0	3 (17,6)	7 (29,2)	0	11 (12,2)
Göğüs kafesinde çıkıntı	0	0	0	5 (29,4)	2 (8,3)	0	7 (7,8)
Sırtta eğrilik	0	0	0	3 (17,6)	3 (12,5)	0	6 (6,7)
Yürüme problemi	0	0	2 (7,7)	1 (5,9)	1 (4,2)	0	4 (4,4)
Eklem kısıtlılığı	0	3 (30)	0	0	0	0	3 (3,3)
Boy kısalığı	0	0	0	2 (11,8)	0	0	2 (2,2)
Bacakta eğrilik	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Göğüs kafesinde çöküklük	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
Eklem gevşekliği	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
<b>Yüz bulguları</b>	<b>1 (25)</b>	<b>3 (30)</b>	<b>4 (15,3)</b>	<b>1 (5,9)</b>	<b>8 (33,4)</b>	<b>4 (44,4)</b>	<b>21 (23,3)</b>
Kaba yüz	0	1 (10)	3 (11,5)	1 (5,9)	4 (16,7)	2 (22,2)	11 (12,2)
Baş büyümesi	1 (25)	2 (20)	1 (3,8)	0	4 (16,7)	1 (11,1)	9 (10)
Dişeti hipertrofisi	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
<b>Gastrointestinal bulgular</b>	<b>1 (25)</b>	<b>3 (30)</b>	<b>7 (26,9)</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>14 (15,5)</b>
Karın şişliği	0	2 (20)	7 (26,9)	0	2 (8,3)	0	11 (12,2)
Fıtık	1 (25)	1 (10)	0	0	0	1 (11,1)	3 (3,3)
<b>Nörogelişimsel bulgular</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10 (38,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>11 (12,2)</b>
Nöromotor gelişim geriliği	0	0	7 (26,9)	0	0	1 (11,1)	8 (8,9)
Davranış problemi	0	0	3 (11,5)	0	0	0	3 (3,3)
<b>Solunum sistemi bulguları</b>	<b>1 (25)</b>	<b>1 (10)</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>6 (6,6)</b>
Hırıltı	0	1 (10)	1 (3,8)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)
Sık enfeksiyon	1 (25)	0	0	0	0	2 (22,2)	3 (3,3)
<b>İşitme kaybı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (2,2)</b>

**Tablo 4.2.5.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ilk yakınmaların sistemlere ve görülme sıklığına göre değerlendirilmesi

Tüm hastalar değerlendirildiğinde nöromotor gelişim basamaklarının geç kazanılması ve kazanılan fonksiyonların kaybı başvurma nedenleri arasında ön plandaydı (%24,4). Boy kısalığı (%13,3) ve kaba yüz görünümünün de (%8,9) sık rastlanan yakınmalar olduğu görüldü. MPS tip III de gelişme geriliğine (%65,4), MPS tip IV’de boy kısalığına (%41,2), MPS tip VI’da kamburluğa (%25) daha çok rastlanılmaktaydı (Tablo 4.2.6).

Başvuru yakınmaları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Gelişim geriliği	1 (25)	1 (10)	17 (65,4)	0	0	3 (33,3)	22 (24,4)
Boy kısalığı	0	1 (10)	0	7 (41,2)	2 (8,3)	2 (22,2)	12 (13,3)
Kaba yüz	2 (50)	1 (10)	0	1 (5,9)	4 (16,7)	0	8 (8,9)
Kamburluk	0	0	0	0	6 (25)	0	6 (6,7)
Karın şişliği	0	1 (10)	3 (11,5)	1 (5,9)	1 (4,2)	0	6 (6,7)
Göğüs kafesinde çıkıntı	0	0	0	4 (23,5)	1 (4,2)	0	5 (5,6)
Eklem kısıtlılığı	0	3 (30)	0	0	1 (4,2)	1 (11,1)	5 (5,6)
Baş büyümesi	1 (25)	1 (10)	2 (7,7)	0	1 (4,2)	0	5 (5,5)
Sırtta eğrilik	0	0	0	2 (11,8)	2 (8,3)	0	4 (4,4)
Fıtık	0	1 (10)	0	0	1 (4,2)	1 (11,1)	3 (3,3)
Yürüme problemi	0	0	2 (7,7)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)
İşitme kaybı	0	0	1 (3,8)	0	1 (4,2)	0	2 (2,2)
Eklemlerde şekil bozukluğu	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Bacak ağrısı	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Ellerde uyuşma ve ağrı	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)
Havale geçirme	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
Dişeti hipertrofisi	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
Hırıltı	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)
İshal	0	0	1 (3,8)	0	0	0	1 (1,1)
Sık infeksiyon	0	1 (10)	0	0	0	0	1 (1,1)
Görme kaybı	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)

**Tablo 4.2.6.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre başvuru yakınmaları

Başvuru yakınmaları sistemlere göre değerlendirildiğinde ailelerin ilk yakınmalarında olduğu gibi, iskelet sistemi bulguları ön plandaydı (%41,1). MPS tip IV'te iskelet sistemi yakınmaları (%88,3), MPS tip III'te nörogelişimsel yakınmalar (%65,4), MPS tip II'de (%20,0) ve MPS tip VI'da (%20,9) yüz görünümündeki değişiklikler ön planda görülmekteydi (Tablo 4.2.7).

<b>Başvuru yakınmaları</b>	<b>MPS tip I (n:4) n (%)</b>	<b>MPS tip II (n:10) n (%)</b>	<b>MPS tip III (n:26) n (%)</b>	<b>MPS tip IV (n:17) n (%)</b>	<b>MPS tip VI (n:24) n (%)</b>	<b>MPS (n:9) n (%)</b>	<b>Toplam (n:90) n (%)</b>
<b>İskelet sistemi bulguları</b>	<b>0</b>	<b>4 (40)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>15 (8,3)</b>	<b>13 (54,2)</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>37 (41,1)</b>
Boy kısalığı	0	1 (10)	0	7 (41,2)	2 (8,3)	2 (22,2)	12 (13,3)
Kamburluk	0	0	0	0	6 (25)	0	6 (6,7)
Göğüs kafesinde çıkıntı	0	0	0	4 (23,5)	1 (4,2)	0	5 (5,6)
Eklemler kısıtlılığı	0	3 (30)	0	0	1	1	5 (5,6)
Sırtta eğrilik	0	0	0	2 (11,8)	2 (8,3)	0	4 (4,4)
Yürüme problemi	0	0	2 (7,7)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)
Eklemlerde şekil bozukluğu	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
Bacak ağrısı	0	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,1)
<b>Nörogelişimsel bulgular</b>	<b>1 (25)</b>	<b>1 (10)</b>	<b>17 (65,4)</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>4 (44,4)</b>	<b>24 (26,6)</b>
Nöromotor gelişim geriliği	1 (25)	1 (10)	17 (65,4)	0	0	3 (33,3)	22 (24,4)
Ellerde uyuşma ve ağrı	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)
Havale geçirme	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
<b>Yüz bulguları</b>	<b>3 (75)</b>	<b>2 (20)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>1 (5,9)</b>	<b>5 (20,9)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>14 (15,5)</b>
Kaba yüz	2 (50)	1 (10)	0	1 (5,9)	4 (16,7)	0	8 (8,9)
Baş büyümesi	1 (25)	1 (10)	2 (7,7)	0	1 (4,2)	0	5 (5,5)
Dişeti hipertrofisi	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (1,1)
<b>Gastrointestinal bulgular</b>	<b>0</b>	<b>2 (20)</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>1 (5,9)</b>	<b>2 (8,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>9 (10)</b>
Karın şişliği	0	1 (10)	3 (11,5)	1 (5,9)	1 (4,2)	0	6 (6,7)
Fıtık	0	1 (10)	0	0	1 (4,2)	1 (11,1)	3 (3,3)
<b>İnfeksiyon</b>	<b>0</b>	<b>1 (10)</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>0</b>	<b>3 (3,3)</b>
Hırıltı	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)
İshal	0	0	1 (3,8)	0	0	0	1 (1,1)
Sık infeksiyon	0	1 (10)	0	0	0	0	1 (1,1)
<b>İşitme kaybı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>0</b>	<b>2 (2,2)</b>
<b>Görme kaybı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,1)</b>

**Tablo 4.2.7.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında başvuru yakınmalarının sistemlere ve görülme sıklığına göre dağılımı

### **4.3. FİZİK MUAYENE BULGULARI VE SIK GÖRÜLEN SORUNLAR**

Hastaların poliklinik dosyalarında ilk muayene bulguları değerlendirildiğinde, sırasıyla; kaba yüz görünümü, kaba sert saçlar, kalın kaşlar, kısa boyun, dişeti hipertrofisi, frontal çıkıklık ve makrosefali fenotipe en sık rastlanılan patolojik bulgular olarak belirlenmiştir. Bazı MPS tiplerinde bir takım fenotipik özelliklerin diğer tiplere göre daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Anormal diş yerleşimi, diş çürükleri ve sarışın fenotip MPS tip III'te diğer tiplere nazaran daha sık gözlenmiştir. Yine gözlerde şişlik MPS tip II'de diğer tiplere göre sıkça gözlenmiştir. Hastalarda makrosefali sıklığı %17,8 saptanırken, relatif makrosefali %45,5 değeri ile belirgin sık rastlanan bulgulardan olmuştur. Sadece 2 hastada mikrosefali olup, bunlardan bir MPS tip VI hastasında boy SDS'nin çok düşük olması nedeniyle aynı zamanda relatif makrosefali olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.1).

Fizik muayene bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV(n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Kaba yüz görünümü	4 (100)	10 (100)	26 (100)	7 (41,2)	21 (87,5)	9 (100)	77 (85,6)
Kaba-sert saçlar	4 (100)	8 (80)	21 (80,8)	10(58,8)	18 (75)	8 (88,9)	69 (76,7)
Kalın kaşlar	3 (75)	9 (90)	23 (88,5)	5 (29,4)	14 (58,3)	6 (66,7)	60 (66,7)
Kısa boyun	3 (75)	7 (70)	12 (46,2)	15(88,2)	17 (70,8)	4 (44,4)	58 (64,4)
Dişeti hipertrofisi	4 (100)	9 (90)	14 (53,8)	9 (52,9)	15 (62,5)	6 (66,7)	57 (63,3)
Frontal çıkıklık	4 (100)	8 (80)	11 (42,3)	8 (47,1)	20 (83,3)	5 (55,6)	56 (62,2)
Depo hastalığı düşündüren görünüm	3 (75)	5 (50)	15 (57,7)	7 (41,2)	20 (83,3)	4 (44,4)	54 (60)
Küçük diş	3 (75)	8 (80)	14 (53,8)	8 (47,1)	15 (62,5)	3 (33,3)	51 (56,7)
Makroglossi	3 (75)	9 (90)	11 (42,3)	4 (23,5)	16 (66,7)	3 (33,3)	46 (51,1)
Geniş ağız	2 (50)	5 (50)	9 (34,6)	8 (47,1)	16 (66,7)	5 (55,6)	45 (50)
Basık burun kökü	3 (75)	8 (80)	10 (38,5)	9 (52,9)	11 (45,8)	3 (33,3)	44 (48,9)
Gözlerde şişlik	3 (75)	9 (90)	5 (19,2)	5 (29,4)	14 (58,3)	6 (66,7)	42 (46,7)
Relatif makrosefali	2 (50)	2 (50)	6 (23,1)	12 (70,6)	15 (62,5)	4 (44,4)	41 (45,5)
Anormal diş yerleşimi	2 (50)	4 (40)	18 (69,2)	4 (23,5)	10 (41,7)	2 (22,2)	40 (44,4)
Mikrognati	2 (50)	5 (50)	4 (15,4)	9 (52,9)	14 (58,3)	1 (11,1)	35 (38,9)
Diş çürüğü	2 (50)	5 (50)	12 (46,2)	7 (41,2)	5 (20,8)	0	31 (34,4)
Kalın dudak	1 (25)	3 (30)	9 (34,6)	6 (35,3)	2 (8,3)	2 (22,2)	23 (25,6)
Hipertelorizm	1 (25)	2 (20)	7 (26,9)	4 (23,5)	7 (29,2)	2 (22,2)	23 (25,6)
Geniş ve öne bakan burun delikleri	1 (25)	2 (20)	10 (38,5)	5 (29,4)	4 (16,7)	0	22 (24,4)
Prognatizm	1 (25)	2 (20)	5 (19,2)	7 (41,2)	3 (12,5)	2 (22,2)	20 (22,2)
Düşük kulak	1 (25)	0	3 (11,5)	6 (35,3)	8 (33,3)	1 (11,1)	19 (21,1)
Makrosefali	1 (25)	3 (30)	6 (23,1)	1 (5,8)	4 (16,7)	1 (11,1)	16 (17,8)
Büyük kulak	1 (25)	2 (20)	6 (23,1)	5 (29,4)	2 (8,3)	0	16 (17,8)
Sarışnılık	0	1 (10)	14 (53,8)	0	0	0	15 (16,7)
Yüksek damak	0	3 (30)	3 (11,5)	4 (23,5)	2 (8,3)	2 (22,2)	14 (15,6)
Mikrosefali	0	0	0	1 (5,8)	1 (4,2)	0	2 (2,2)
Mavi sklera	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (1,1)

**Tablo 4.3.1.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında fizik muayenede görülme sıklığı sırasına göre patolojik baş, boyun ve yüz bulguları

Hastalarımızda yaygın görülen cilt bulgularından biri %44,4 sıklığında görülen hirsutizmdir. Bu bulgu en sık MPS tip I (%75) en az tip II (%10) hastalarında gözlenmiştir. İkinci sık bulgu deride sertleşmedir ve daha çok MPS tip VI'da görülmüştür (Tablo 4.3.2).

Cilt bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Hirsutizm	3 (75)	1 (10)	13 (50)	5 (29,4)	13 (54,2)	5 (55,6)	40 (44,4)
Deride sertleşme	1 (25)	3 (30)	2 (7,7)	0	9 (37,5)	0	15 (16,7)
Mongol lekesi	2 (50)	0	0	0	1 (4,2)	1 (11,1)	4 (4,4)
Hiperpigmentasyon	0	1 (10)	1 (3,8)	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)

**Tablo 4.3.2.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre cilt bulguları

Hastalarımızın gastrointestinal sisteme ait bulguları Tablo 4.3.5'te gösterilmiştir. Buna göre hepatomegali (%76,7) ve splenomegali (%67,8) hastalarımızda en sık saptanan bulgular olmuştur. MPS tip I hastalarında hepatosplenomegali, batın distansiyonu ve umbilikal herni sıkça gözlenmiştir. MPS tip II hastalarında splenomegali ön planda görülmüş, buna inguinal herni eşlik etmiştir. MPS tip IV hastalarında gastrointestinal bulgular diğer tiplere nazaran daha az sıklıkla görülmüştür (Tablo 4.3.4).

Gastrointestinal bulgular	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Hepatomegali	4 (100)	10 (10)	21 (80,8)	7 (41,2)	19 (79,2)	8 (88,9)	69 (76,7)
Splenomegali	4 (100)	9 (90)	19 (73,1)	5 (29,4)	18 (75)	6 (66,7)	61 (67,8)
Umbilikal herni	4 (100)	8 (80)	4 (15,4)	1 (5,9)	13 (54,1)	4 (44,4)	34 (38,2)
İnguinal herni	3 (75)	6 (60)	7 (26,9)	1 (5,9)	9 (37,5)	5 (55,6)	31 (34,4)
Batın distansiyonu	3 (75)	4 (40)	8 (30,8)	2 (11,8)	13 (54,1)	1 (11,1)	31 (34,4)

**Tablo 4.3.3.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre gastrointestinal sistem bulguları

MPS hastalarının 40'ında (%44,4) fizik muayenede kardiyak üfürüm saptanmış olup, sıklık sırasına göre; MPS tip II (%60), MPS tip VI (%58,3), MPS tip IV (%52,9), MPS tip III (%30,8), MPS tip I (%25) ve alt tip belirlenmemiş MPS'de (%22,2) görülmüştür.

Hastaların göz muayenelerinde en sık rastlanılan bulgu korneada bulanıklıktır (%38,9). MPS tip I hastalarının tümünde, MPS tip VI hastalarının %91,7'sinde görülmüştür. MPS tip II ve MPS tip III hastalarında bu bulguya rastlanmamıştır. Korneada bulanıklık MPS tip IV hastalarında %29,4 oranındadır. Kıрма kusurları ikinci en sık (%18,9) rastlanan göz bulgusu olup, tüm tiplerde benzer oranlarda görülmüştür. Şaşılık MPS tip II ve MPS tip VI hastalarında diğer tiplere nazaran daha sık görülmüştür. Dört MPS tip VI hastasında glokoma rastlanmıştır. Bir MPS tip II ve bir MPS tip VI hastasında papil ödem saptanmıştır (Tablo 4.3.4). Tabloda belirtilen bulguların dışında bir MPS tip VI hastasında nistagmus, başka bir MPS tip VI hastasında katarakta, bir MPS tip IV hastasında ptozise, bir MPS tip VI hastasında retinal dejenerasyona, bir MPS tip II hastasında maküler katlantıya rastlanmıştır.

Göz bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Korneada bulanıklık	4 (100)	0	0	5 (29,4)	22 (91,7)	4 (44,4)	35 (38,9)
Kırma kusuru	1 (25)	4 (40)	3 (11,5)	4 (23,5)	5 (20,8)	0	17 (18,9)
Strabismus	0	2 (20)	1 (3,8)	0	6 (25)	0	9 (10)
Glokom	1 (25)	0	0	0	4 (16,7)	0	5 (5,6)
Papil ödem	0	2 (20)	0	0	1 (4,2)	0	3 (3,3)

**Tablo 4.3.4.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre göz bulguları

Fizik muayenede 79 hastada (%87,8) iskelet sistemi bulgularından bir ya da daha fazlası gözlemlendi. En sık görülen iskelet sistemi bulgusu kifoz oldu (%48,9). İkinci en sık görülen bulgu kısa-künt el parmaklarıydı. Bu iki bulgu hastaların yaklaşık yarısında mevcuttu. Sırasıyla eklem kontraktürü, pektus karinatus, genu valgum, skolyoz, pençe el deformitesi, el bileğinde genişleme, dizlerde şişlik, ulnar deviasyon gözlemlendi. İskelet sistemi bulguları MPS tip IV hastalarında görüldü. MPS tip IV hastalarında kifoz %88,2, skolyoz %82,4 oranında görüldü. Eklem kontraktürleri de MPS tip II hastaların %80'inde görüldü. MPS tip VI'da kifoz ve pektus karinatusa sık rastlandı. Hastaların 11'inde (%12,2) fizik muayenede iskelet sistemi bulgusu saptanmadı (Tablo 4.3.5).



İskelet sistemi bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
<b>Kifoza</b>	1 (25)	2 (20)	6 (23,1)	15 (88,2)	17 (70,8)	3 (33,3)	44 (48,9)
<b>Kısa, künt el parmakları</b>	1 (25)	5 (50)	12 (46,2)	11 (64,7)	12 (50)	2 (22,2)	43 (47,8)
<b>Eklem kontraktürü</b>	1 (25)	8 (80)	4 (15,4)	7 (41,2)	14 (58,3)	3 (33,3)	37 (41,1)
<b>Pektus karinatus</b>	2 (50)	2 (20)	4 (15,4)	13 (76,5)	15 (62,5)	0	36 (40)
<b>Genu valgum</b>	2 (50)	3 (30)	9 (34,6)	12 (70,6)	7 (29,2)	1 (11,1)	34 (37,8)
<b>Skolyoz</b>	1 (25)	0	2 (7,7)	14 (82,4)	13 (54,2)	1 (11,1)	31 (34,4)
<b>Pençe el deformitesi</b>	1 (25)	3 (30)	2 (7,7)	6 (35,3)	11 (45,8)	3 (33,3)	26 (28,9)
<b>El bileğinde genişleme</b>	1 (25)	2 (20)	4 (15,4)	11 (64,7)	5 (20,8)	0	23 (25,6)
<b>Dizlerde şişlik</b>	1 (25)	2 (20)	4 (15,4)	10 (58,8)	6 (25)	0	23 (25,6)
<b>Ulnar deviasyon</b>	0	0	2 (7,7)	11 (64,7)	8 (33,3)	0	21 (23,3)
<b>Ayaklarda genişleme</b>	1 (25)	2 (20)	3 (11,5)	10 (58,8)	4 (16,7)	0	19 (22,2)
<b>Pes planus</b>	1 (25)	2 (20)	6 (23,1)	9 (52,9)	0	0	18 (20)
<b>Lomber lordoz artışı</b>	1 (25)	1 (10)	1 (3,8)	8 (47,1)	5 (20,8)	2 (22,2)	18 (20)
<b>Pektus ekskavatus</b>	0	3 (30)	0	3 (17,6)	1 (4,2)	2 (22,2)	9 (10)
<b>Eklem gevşekliği</b>	0	0	1 (3,8)	7 (41,2)	0	0	8 (8,9)
<b>Klinodaktili</b>	1 (25)	0	1 (3,8)	3 (17,6)	0	0	5 (5,6)
<b>Gibbus</b>	0	1 (10)	0	1 (5,9)	2 (8,3)	0	4 (4,4)
<b>Kubitus valgus</b>	0	0	1 (23,1)	2 (11,7)	0	0	3 (3,3)

**Tablo 4.3.5.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre iskelet sistemi bulguları

Poliklinik başvurusu öncesinde ve poliklinik takipleri boyunca geçirilen ameliyatlar incelendi. Hastalardan birçoğu bir veya daha fazla sayıda ameliyat olmuştur. Ameliyat bilgilerine ulaştığımız 74 hastada en sık gerçekleştirilen ameliyat adenoidektomidir (%41,9). Bu hastaların yaklaşık yarısı MPS tip III hastasıdır. Diğer ameliyatlar sıklık sırasına göre inguinal herni ameliyatı (%37,4), tonsillektomi (%20,3), timpanik membrana ventilasyon tüpü takılması (%18,9), timpanoplasti (%13,5) ve umbilikal herni ameliyatıdır (%6,8). MPS tip IV de daha sık olmak üzere 4 hastaya suboksipital kraniyektomi ameliyatı, 3 hastaya skolyoz düzeltme ameliyatı gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.3.6).

Ameliyatlarda	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:9) n (%)	MPS tip III (n:23) n (%)	MPS tip IV (n:14) n (%)	MPS tip VI (n:19) n (%)	MPS (n:6) n (%)	Toplam (n:74) n (%)
Adenoidektomi	0	6 (66,7)	14 (60,9)	2 (14,3)	6 (31,6)	3 (50)	31 (41,9)
İnguinal herni	3 (100)	7 (55,6)	7 (30,4)	1 (7,1)	8 (42,1)	4 (66,7)	28 (37,8)
Tonsillektomi	1 (33,3)	2 (22,2)	7 (30,4)	1 (7,1)	4 (21,1)	0	15 (20,3)
Ventilasyon tüpü takılması	0	2 (22,2)	7 (30,4)	0	4 (21,1)	1 (16,7)	14 (18,9)
Timpanoplasti	0	2 (22,2)	5 (21,7)	0	3 (15,8)	0	10 (13,5)
Umbilikal herni	1 (33,3)	0	0	0	2 (10,5)	2 (33,3)	5 (6,8)
Suboksipital kraniyektomi	0	1 (11,1)	0	2 (14,3)	1 (5,3)	0	4 (5,4)
Skolyoz	0	0	0	2 (14,3)	1 (5,3)	0	3 (4,1)
Şaşılık	0	0	0	1 (7,1)	1 (5,3)	0	2 (2,7)
Gelişimsel kalça displazisi	0	0	0	1 (7,1)	1 (5,3)	0	2 (2,7)
İnmemiş testis	0	1 (11,1)	0	0	0	1 (16,7)	2 (2,7)
Katarakt	0	0	0	0	1 (5,3)	0	1 (1,4)
Mitral kapak	0	0	0	0	1 (5,3)	0	1 (1,4)
Duodenal 'web'	0	0	0	0	1 (5,3)	0	1 (1,4)

**Tablo 4.3.6.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre ameliyat öyküsü

Mukopolisakkaridozlarda tekrarlayan bulgu ve yakınmalar incelendi. Bu değerlendirmede 83 hastanın 56'sı (%67,5) sık üst solunum yolu infeksiyonu geçirmekteydi. Diğer sık yakınmalar sırasıyla horlama (%48,2), sık geçirilen otit (%42,2), inatçı mukopürülan burun akıntısı (%37,3), hırıltı (%31,3) ve diyare idi (%12). Diyare MPS tip III'de diğer tiplere göre belirgin olarak fazla görüldü (Tablo 4.3.7) Ayrıca bir MPS tip III hastasında yapılan polisomnografi sonucu obstruktif uyku apnesi saptandı.

Sık görülen bulgular	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:16) n (%)	MPS tip VI (n:21) n (%)	MPS (n:8) n (%)	Toplam (n:83) n (%)
Sık üst solunum yolu infeksiyonu	4 (100)	9 (90)	19 (79,2)	6 (37,5)	13 (61,9)	5 (62,5)	56 (67,5)
Horlama	2 (50)	4 (40)	11 (45,8)	7 (43,8)	15 (71,4)	1 (12,5)	40 (48,2)
Sık otit	3 (75)	4 (40)	11 (45,8)	4 (25)	11 (52,4)	2 (25)	35 (42,2)
Burun akıntısı	2 (50)	8 (80)	7 (29,2)	2 (12,5)	7 (33,3)	5 (62,5)	31 (37,3)
Hırıltı	1 (25)	1 (10)	7 (29,2)	6 (37,5)	9 (42,9)	2 (25)	26 (31,3)
Diyare	0	1 (10)	7 (29,2)	0	1 (4,8)	1(12,5)	10 (12)

**Tablo 4.3.7.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre sık görülen yakınma ve bulgular

Hastalardan 76'sında konvülsiyon öyküsü vardı. MPS hasta grubunda en az bir kez konvülsiyon geçirme öyküsü %17,1'i olup, bunların %77'si ateşsiz konvülsiyonlardı (Tablo

4.3.8). Hastaların aldıkları antiepileptik tedaviler ile konvülsiyonların kontrol altında olduğu görülmüştür.

Konvülsiyon öyküsü	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:9) n (%)	MPS tip III (n:24) n (%)	MPS tip IV (n:16) n (%)	MPS tip VI (n:21) n (%)	MPS (n:3) n (%)	Toplam (n:76) n (%)
Yok	2 (66,7)	8 (88,9)	18 (75)	14 (87,5)	19 (90,5)	2 (66,7)	63 (82,9)
Var	Ateşli	1 (33,3)	0	0	0	2 (9,5)	3 (3,9)
	Ateşsiz	0	1 (11,1)	6 (25)	2 (12,5)	0	10 (13,2)

**Tablo 4.3.8.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında konvülsiyon öyküsü

Hastalarımızdan 70'inin davranış sorunları incelendi. 25 hastada hiçbir davranış sorununa rastlanmazken 45 hastada (%64,3) tablo 4.3.9'da sıralanan davranış sorunlarından herhangi biri ya da birkaçının mevcut olduğu görüldü. Hırçınlık, hiperaktivite, huzursuzluk, agresif hareketler ve ağlama krizleri sık rastlanılan sorunlardı. Periyodik çılgılık, stereotipik hareketler, öfke nöbetleri, kendine zarar verme ve dikkat eksikliği gibi bazı sorunlar MPS tip III hastaları dışındaki gruplarda neredeyse hiç görülmedi (Tablo 4.3.9).

Davranış sorunları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:9) n (%)	MPS tip III (n:23) n (%)	MPS tip IV (n:13) n (%)	MPS tip VI (n:18) n (%)	MPS (n:5) n (%)	Toplam (n:70) n (%)
Hırçınlık	1 (50)	0	20 (87)	3 (23,1)	3 (16,7)	1 (20)	28 (40)
Hiperaktivite	0	3 (33,3)	19 (82,6)	0	2 (11,1)	4 (80)	28 (40)
Huzursuzluk	0	1 (11,1)	16 (69,6)	2 (15,4)	0	0	19 (27,1)
Agresif hareketler	0	2 (22,2)	11 (47,8)	2 (15,4)	1 (5,6)	0	16 (22,9)
Ağlama krizleri	0	0	11 (47,8)	1 (7,7)	1 (5,6)	0	13 (18,6)
Dikkat eksikliği	0	1 (11,1)	12 (52,2)	0	0	0	13 (18,6)
Periyodik çılgıklar	0	0	12 (69,6)	0	0	0	12 (17,1)
Öfke nöbetleri	0	0	9 (39,1)	0	1 (5,6)	0	10 (14,3)
Zararlı davranışlar	0	1 (11,1)	9 (39,1)	0	0	0	10 (14,3)
Tedirginlik	0	0	6 (26,1)	2 (15,4)	0	0	8 (11,4)
Anksiyete	0	1 (11,1)	4 (17,4)	0	0	0	5 (7,1)
Stereotipik hareketler	0	0	5 (21,7)	0	0	0	5 (7,1)
İnatçılık	1 (50)	1 (11,1)	0	0	3 (16,7)	0	5 (7,1)
Acelecilik	0	0	3 (13)	1 (7,7)	0	0	4 (5,7)
Bıkkınlık	0	1 (11,1)	0	0	1 (5,6)	0	2 (2,9)
Kendine zarar verme	0	0	1 (4,3)	0	0	0	1 (1,4)

**Tablo 4.3.9.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre davranış sorunları

Uyku problemini sorguladığımız 57 hastanın 24'ünde herhangi bir sorunla karşılaşmadı. Ailelerinden aldığımız bilgiler doğrultusunda, en sık rastlanılan uyku

probleminin uykuya dalamama olduğu görüldü (%45,6). Gece sık uyanma, gün içinde uyuklama, sabahın erken saatinde uyanma ve gece terörü diğer uyku problemleri arasındaydı. 57 hastanın 33'ünde (%57,9) bu şikayetlerden herhangi biri ya da birkaçı vardı. MPS tip III'te uykuya dalamama probleminin %81,8 oranında görüldüğü ortaya çıktı (Tablo 4.3.10). Ayrıca MPS tip III hastalarının %40,9'unun uyku sorunu nedeniyle ilaç kullandığı görüldü. Hastaların genelinde bu sorun nedeniyle ilaç kullanım oranı %19,3 çıktı. Antidepresan ve anksiyolitik özellikte ilaçlar kullanan hastaların bunlardan fayda görmediği gözlemlendi. Melatonin alan 3 hastanın şikayetlerinde azalma mevcuttu.

Uyku sorunları	MPS tip I (n:1) n (%)	MPS tip II (n:6) n (%)	MPS tip III (n:22) n (%)	MPS tip IV (n:13) n (%)	MPS tip VI (n:13) n (%)	MPS (n:2) n (%)	Toplam (n:57) n (%)
Uykuya dalamama	0	1 (16,7)	18 (81,8)	3 (23,1)	3 (23,1)	1 (50)	26 (45,6)
Gece sık uyanma	0	2 (33,3)	13 (59,1)	3 (23,1)	1 (7,7)	1 (50)	20 (35,1)
Gün içi uyuma	0	0	8 (36,4)	1 (7,7)	0	0	9 (15,8)
Sabah erken uyanma	0	0	6 (27,3)	0	0	0	6 (10,5)
Gece terörü	0	0	6 (27,3)	0	0	0	6 (10,5)

**Tablo 4.3.10.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında görülme sıklığına göre uyku sorunları

Hastaların %70'i (52/74) kurumsal eğitim almaktaydı. Normal okula gidebilen hastalar %44, özel eğitim alanlar %53,8 sıklığında idi. MPS tip IV hastalarının %90'dan fazlası normal örgün eğitimde devam ederken, yalnızca bir hastanın fiziksel kısıtlamaları nedeniyle aynı zamanda fizik tedavisinin gerçekleştiği öğretim kurumuna devam ettiği görüldü. MPS tip III hastalarından normal eğitim merkezlerine gidebilen hasta bulunmamaktaydı (Tablo 4.3.11)

Eğitim durumu	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:6) n (%)	MPS tip III (n:15) n (%)	MPS tip IV (n:11) n (%)	MPS tip VI (n:16) n (%)	MPS (n:1) n (%)	Toplam (n:52) n (%)
Normal eğitim-öğretim	1 (33,3)	4 (66,6)	0	10 (90,9)	7 (43,8)	1 (100)	23 (44,2)
Engelli çocuklar için eğitim-öğretim	0	0	1 (6,7)	0	1 (6,3)	0	2 (3,4)
Özel eğitim	2 (66,6)	2 (33,3)	14 (93,3)	1 (9,1)	9 (56,3)	0	28 (53,8)

**Tablo 4.3.11.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının eğitim durumlarına göre sınıflandırılması

Hastaların 54'ünün beslenme öyküsü alındığında %65,2'sinin bir beslenme zorluğu olmadığı saptandı. Hastaların %17,4'ünün besinleri yutmakta zorlandığı, %20'sinin ebeveyn ya da bakıcılarının yardımı ile beslendiği, bir hastanın nazogastrik tüp aracılığıyla ve bir

hastanın da gastrostomi kanülünden beslendiği görüldü. En çok MPS tip III hastalarının (%82,6) beslenme sorunları yaşadığı görüldü (Tablo 4.3.12).

Beslenme yöntemi	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:7) n (%)	MPS tip III (n:23) n (%)	MPS tip IV (n:16) n (%)	MPS tip VI (n:16) n (%)	MPS (n:5) n (%)	Toplam (n:54) n (%)
Normal	1 (50)	7 (100)	4 (17,4)	14 (87,5)	18 (90)	1 (100)	45 (65,2)
Disfaji	1 (50)	0	8 (34,8)	2 (12,5)	1 (5)	0	12 (17,4)
Yardımla	0	0	13 (56,5)	0	1 (5)	0	14 (20,3)
Nazogastrik tüp ile	0	0	1 (4,3)	0	0	0	1 (1,4)
Gastrostomi ile	0	0	1 (4,3)	0	0	0	1 (1,4)

**Tablo 4.3.12.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında beslenme yöntemleri

Çalışmada hastaların 78'inin gelişim basamakları Tablo 4.3.13'de gösterilmiştir. Baş tutma ortalama 3,3 ayda gelişmiş, MPS tip III ve MPS tip IV'de baş tutma gelişimi ortalamanın üzerindedir. Hasta grubunda beceri kazanma ortalama yaşları; desteksiz oturma 8,5 ay, yürüme 15,2 ay, tek kelime 16,8 ay, cümle kurma 29,4 ay, tuvalet alışkanlığı 28,7 aydır (Tablo 4.3.13). Ayrıca hastalardan bu becerileri hiç kazanamayanlar olmuştur. MPS tip I hastalarından ikisi hiç yürüyememiş ve konuşamamıştır. MPS tip II hastalarından ikisi hiç konuşamamıştır. MPS tip III hastalarından 12'si hiç cümle kuramamış, 20'si konuşma yeteneğini sonradan kaybetmiştir. 3 MPS tip III hastası hiç yürüyememiş, 17 MPS tip III hastası sonradan yürüme becerisini kaybetmiştir. 3 MPS tip IV hastası hiç cümle kuramamış, 4 MPS tip IV hastası yardımsız yürüyememeye başlamıştır. MPS tip VI hastalarından 2'si yardımsız yürüyemez olmuştur.

Nöromotor gelişim basamakları		MPS tip I (n:4)	MPS tip II (n:10)	MPS tip III (n:26)	MPS tip IV(n:17)	MPS tip VI (n:24)	MPS (n:9)	Toplam (n:90)
Baş tutma yaşı (ay)	Ort ± SS	4,7 ± 1,5	3,2 ± 1,6	3,7 ± 1,9	2,7 ± 1,0	3,5 ± 2,1	2,7 ± 1,4	3,3 ± 1,7
	Med. (Dağılım)	5 (3 - 6)	3 (2 - 7)	3 (1 - 7)	3 (1 - 4)	3 (2 - 8)	3 (1 - 5)	3 (1 - 8)
Oturma yaşı (ay)	Ort ± SS	12,2 ± 7,8	7,4 ± 1,0	8,7 ± 2,5	7,9 ± 1,7	8,4 ± 4,2	9,2 ± 2,7	8,6 ± 3,3
	Med. (Dağılım)	8,5 (8 - 24)	8 (6 - 9)	8 (6 - 18)	8 (6 - 12)	7,5 (6 - 24)	8,5 (6 - 13)	8 (6 - 24)
Yürüme yaşı (ay)	Ort ± SS	19,5 ± 14,8	11,8 ± 2,6	16,3 ± 7,0	14,4 ± 5,5	15,1 ± 6,3	17,3 ± 5,2	15,2 ± 6,3
	Med. (Dağılım)	19,5 (9 - 30)	12 (9 - 18)	13 (9 - 36)	12 (10 - 30)	12 (9 - 36)	17,5 (11 - 24)	12,0 (9 - 36)
Tek kelime söyleme yaşı (ay)	Ort ± SS	16,5 ± 10,6	19,1 ± 11,9	17,5 ± 8,3	14,9 ± 4,9	16,2 ± 6,1	19,5 ± 5,7	16,8 ± 7,4
	Med. (Dağılım)	16,5 (9 - 24)	16,5 (12 - 48)	12 (8 - 36)	12 (9 - 24)	14 (9 - 30)	21 (12 - 24)	14 (8 - 48)
Cümle kurma yaşı (ay)	Ort ± SS	24,0 ± 0	26,5 ± 3,0	39,0 ± 11,5	25,2 ± 9,4	32,7 ± 7,4	(-)	29,4 ± 9,4
	Med. (Dağılım)	24 (24 - 24)	26 (24 - 30)	42 (24 - 48)	24 (12 - 48)	30 (24 - 48)	(-)	26 (12 - 48)
Tuvalet eğitimi yaşı (ay)	Ort ± SS	24,0 ± 0	26,0 ± 6,9	40,7 ± 11,6	26,6 ± 8,3	26,4 ± 10,4	18,0 ± 0	28,7 ± 10,5
	Med. (Dağılım)	24 (24 - 24)	30 (18 - 30)	38 (30 - 60)	24 (18 - 46)	24 (12 - 48)	18 (18 - 18)	28 (12 - 60)

**Tablo 4.3.13.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tiplere göre nöromotor gelişim basamaklarının kazanılma yaşlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Hastaların %56,7'si gelişim basamaklarını zamanında kazanmış, 14'ü tek başına geç konuşmuş (%15,6), 8'i sadece geç yürümüş (%8,9), 17'si ise hem geç konuşmuş hem geç yürümüştür (%18,9). MPS tip II hastalarının %60'ında gelişim basamaklarının zamanında kazanıldığı, %40'ının sadece geç konuştuğu görülmüştür. Bu grup hastalar zamanında yürümüştür. MPS tip III hastalarının %65,4'ünün gelişim basamaklarını zamanında kazandığı, %11,5'inin geç konuştuğu, %23'ünün hem geç konuştuğu hem de geç yürüdüğü görülmüştür. MPS tip IV hastalarında %52,9'unun gelişim basamaklarını zamanında kazandığı görülmüş, %29,4'unun geç konuştuğu, %17,6'sının hem geç konuştuğu hem de geç yürüdüğü görülmüştür (Tablo 4.3.14).

Normal ve gecikmiş gelişim	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:10) n (%)	MPS tip III (n:26) n (%)	MPS tip IV (n:17) n (%)	MPS tip VI (n:24) n (%)	MPS (n:9) n (%)	Toplam (n:90) n (%)
Normal gelişim	1 (25)	6 (60)	17 (65,4)	9 (52,9)	13 (54,2)	5 (55,6)	51 (56,7)
Sadece geç konuşma (>15 ay)	1 (25)	4 (40)	3 (11,5)	5 (29,4)	1 (4,2)	0	14 (15,6)
Sadece geç yürüme (>18 ay)	0	0	0	0	7 (29,2)	1 (11,1)	8 (8,9)
Geç konuşma ve yürüme	2 (75)	0	6 (23)	3 (17,6)	3 (12,5)	3 (33,3)	17 (18,9)

**Tablo 4.3.14.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tiplere göre gelişim basamaklarının kazanılma durumları

Hastaların 36'sına WISC-R testi uygulanmış, 11'inde (%30,6) test normal sonuçlanmıştır. 25 hastada zeka çeşitli derecelerde etkilenmiştir. MPS tip III hastalarımızdan WISC-R testi normal sonuçlanan olmamıştır. MPS tip IV hastalarının %85,7'sinde normal WISC-R testi sonucu alınmıştır (Tablo 4.3.15).

WISC-R testi sonuçları	MPS tip II (n:5) n (%)	MPS tip III (n:12) n (%)	MPS tip IV (n:7) n (%)	MPS tip VI (n:10) n (%)	MPS (n:2) n (%)	Toplam (n:36) n (%)
Normal	1 (20)	0	6 (85,7)	3 (27,3)	1 (50)	11 (30,6)
Sınırdaki zeka	2 (40)	0	1 (14,3)	4 (36,4)	0	7 (19,4)
Hafif zeka geriliği	0	2 (16,7)	0	1 (9,1)	0	3 (8,3)
Orta zeka geriliği	2 (40)	2 (16,7)	0	3 (27,3)	1 (50)	8 (22,2)
Ağır zeka geriliği	0	6 (50)	0	0	0	6 (16,7)
Çok ağır zeka geriliği	0	2 (16,7)	0	0	0	2 (5,6)

**Tablo 4.3.15.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında WISC-R testi sonuçları

Denver gelişim tarama testi II uygulanmış 44 hastanın sonuçları Tablo 4.3.16'da gösterilmiştir. MPS tip I, MPS tip II, MPS tip III ve alt tipi belirlenmemiş MPS hastalarının çoğunluğunda testin 4 parametresi de anormal sonuçlanmıştır. MPS tip IV ve MPS tip VI hastalarının motor gelişimlerdeki geriliğin, kişisel sosyal ve dil gelişimindeki geriliğe oranla daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.3.16).

Denver Testi Sonuçları		MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:15) n (%)	MPS tip IV (n:7) n (%)	MPS tip VI (n:9) n (%)	MPS (n:5) n (%)	Toplam (n:44) n (%)
Kişisel sosyal	Normal	0	1 (25)	2 (13,3)	4 (57,1)	5 (55,6)	0	12 (27,3)
	Anormal	4 (100)	3 (75)	13 (86,7)	3 (42,9)	4 (44,4)	5 (100)	32 (72,7)
Kaba devinsel	Normal	0	0	1 (6,7)	1 (14,3)	3 (33,3)	0	5 (11,4)
	Anormal	4 (100)	4 (100)	14 (93,4)	6 (85,7)	6 (66,7)	5 (100)	39 (88,7)
Dil gelişimi	Normal	0	0	0	3 (42,9)	2 (22,2)	1 (20)	6 (13,6)
	Anormal	4 (100)	4 (100)	15 (100)	4 (57,1)	7 (77,8)	4 (80)	38 (86,3)
İnce devinsel	Normal	0	0	0	2 (28,6)	6 (66,7)	1 (20)	9 (20,5)
	Anormal	4 (100)	4 (100)	15 (100)	5 (71,4)	3 (33,3)	4 (80)	35 (79,5)

**Tablo 4.3.16.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında Denver Gelişimsel Tarama Testi II sonuçları

#### 4.4. HASTALARIN LABORATUVAR VE RADYOLOJİ SONUÇLARI

Çalışmada toplam 41 hastanın kraniyal MRG 'ı değerlendirildi. MRG sonuçlarının 3'ü normal idi. MRG da en sık patolojik bulgu ak maddedeki perivasküler genişlemelerdi. Diğer sık rastlanan bulgular; hidrosefali, serebral kortikal atrofi, myelinizasyonda gecikme ve araknoid kist oldu. Tipler arasında en zengin bulguların MPS tip III, MPS tip IV ve MPS tip VI hastalarında olduğu görüldü. Hidrosefali, mega sisterna magna, ak maddede gliotik odaklar ve serebral kortikal atrofi MPS tip II hastalarında sık gözükürken, ak maddede perivasküler genişlemeler, serebral kortikal atrofi ve myelinizasyonda gecikme MPS tip III hastalarında daha sık bulgu olarak saptandı. MPS tip VI hastalarında ak madde perivasküler genişlemeler, hidrosefali, araknoid kist sıkça görüldü (Tablo 4.4.1). Ayrıca bir MPS tip III hastasında varyant olarak kavum volum interpozitum, bir MPS tip II hastasında koroid fissür kisti ve bir MPS tip IIIA hastasında da kavum septum pellucidum saptandı.

Kraniyal MRG bulguları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:9) n (%)	MPS tip III (n:12) n (%)	MPS tip IV (n:3) n (%)	MPS tip VI (n:13) n (%)	MPS (n:2) n (%)	Toplam (n:41) n (%)
Normal	0	1 (11,1)	0	1 (33,3)	1 (7,7)	0	3 (7,3)
Ak maddede perivasküler genişlemeler	0	1 (11,1)	8 (66,7)	1 (33,3)	8 (61,5)	1 (50)	19 (46,3)
Hidrosefali	1 (50)	3 (33,3)	1 (8,3)	0	4 (30,8)	0	9 (22)
Serebral kortikal atrofi	0	2 (22,2)	3 (25)	0	3 (23,1)	1 (50)	9 (22)
Myelinizasyonda gecikme	0	1 (11,1)	3 (25)	0	2 (15,4)	1 (50)	7 (17,1)
Araknoid kist	0	1 (11,1)	0	1 (33,3)	4 (30,8)	1 (50)	7 (17,1)
İnce korpus kolozum	2 (100)	1 (11,1)	2 (16,7)	0	0	0	5 (12,2)
Ak maddede gliozis odakları	0	2 (22,2)	0	0	3 (23,1)	0	5 (12,2)



<b>Mega sisterna manga</b>	0	3 (33,3)	0	0	1 (7,7)	0	4 (9,8)
<b>Korpus kallozumda perivasküler genişlemeler</b>	0	2 (22,2)	1 (8,3)	0	1 (7,7)	0	4 (9,8)
<b>Kortikal sulkusta genişleme</b>	0	0	1 (8,3)	1 (33,3)	1 (7,7)	0	3 (7,3)
<b>Subaraknoid genişleme</b>	1 (50)	0	0	1 (33,3)	0	0	2 (4,9)
<b>J sella- büyük sella</b>	0	0	1 (8,3)	1 (33,3)	0	0	2 (4,9)

**Tablo 4.4.1.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları

Hastaların 19'unda spinal MRG değerlendirildi. MRG en sık MPS tip VI hastalarında yapılmıştı. Hastaların %36,8'inde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştı. MPS tip VI hastalarının yarısında, MPS tip IV hastalarının yarıdan fazlasında saptanan bulgu foramen magnumda daralmaydı. Hastaların %31,6'sında medulla spinalise bası vardı (Tablo 4.4.2). Ayrıca bir MPS IVA hastasında C2 odontoid çıkıntı hipoplazisi saptandı.

<b>Spinal MRG bulguları</b>	<b>MPS tip II (n:4) n (%)</b>	<b>MPS tip III (n:1) n (%)</b>	<b>MPS tip IV (n:4) n (%)</b>	<b>MPS tip VI (n:10) n (%)</b>	<b>Toplam (n:19) n (%)</b>
<b>Normal</b>	1 (25)	1 (100)	0	5 (50)	7 (36,8)
<b>Foreman magnumda daralma</b>	2 (50)	0	3 (75)	5 (50)	10 (52,6)
<b>Medulla spinalis basısı</b>	1 (25)	0	3 (75)	2 (20)	6 (31,6)
<b>Kranioservikal bileşke stenozu</b>	0	0	1 (25)	1 (10)	2 (10,5)
<b>Atlantoaksiyal bileşkede ligament kalınlaşması</b>	1 (25)	0	1 (25)	0	2 (10,5)

**Tablo 4.4.2.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları

Farklı MPS tiplerinde 17 hastanın EEG tetkikinin %58,8'i normaldi. MPS tip III hastalarından ikisinin EEG'sinde keskin dalga aktivitesi, birinde parsiyel epilepsi bulgusu saptandı (Tablo 4.4.3).

<b>EEG bulguları</b>	<b>MPS tip I (n:1) n (%)</b>	<b>MPS tip II (n:3) n (%)</b>	<b>MPS tip III (n:5) n (%)</b>	<b>MPS tip IV (n:2) n (%)</b>	<b>MPS tip VI (n:5) n (%)</b>	<b>MPS (n:1) n (%)</b>	<b>Toplam (n:17) n (%)</b>
<b>Normal</b>	0	2 (66,7)	2 (40)	2 (100)	3 (60)	1 (100)	10 (58,8)
<b>Keskin dalga</b>	0	0	2 (40)	0	2 (50)	0	4 (23,5)
<b>Hızlı zemin</b>	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (5,9)
<b>Disritmik</b>	0	1 (33,3)	0	0	0	0	1 (5,9)
<b>Parsiyel epilepsi</b>	0	0	1 (20)	0	0	0	1 (5,9)

**Tablo 4.4.3.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında elektroensefalografi (EEG) bulguları

İletişim becerisi yeterli olan ve EMG tetkiki yapılan 12 hastanın %66,7'sinde karpal tünel sendromu tanısı kondu. MPS tip VI hastalarında tüm EMG tetkikleri patolojik iken,

MPS tip IV hastalarında normaldi. Ayrıca iki MPS tip I, bir MPS tip III hastamızda da karpal tünel sendromu bulguları vardı (Tablo 4.4.4).

EMG bulguları	MPS tip II (n:2) n	MPS tip III (n:1) n	MPS tip IV (n:4) n	MPS tip VI (n:5) n	Toplam (n:12) n (%)
Normal	0	0	4	0	4 (33,3)
Karpal tünel sendromu	2	1	0	5	8 (6,7)

**Tablo 4.4.4.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında elektromiyelografi (EMG) bulguları

Hastaların 71'inin son kontrollerindeki tam kan sayımı incelemesine göre; anemi sıklığı %14,1, lökopeni sıklığı %16,9 olarak saptandı. Aneminin genellikle hipokrom mikrositer olduğu ve demir eksikliğinden kaynaklandığı görüldü. daha çok MPS tip II de görülen Lökopenide lökosit sayısı sıklıkla 4000-5000/mm<sup>3</sup> düzeylerindedi. MPS tip IV hastalarında anemiye rastlanmadı (Tablo 4.4.5).

Tam kan sayımı bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:8) n (%)	MPS tip III (n:21) n (%)	MPS tip IV (n:15) n (%)	MPS tip VI (n:17) n (%)	MPS (n:6) n (%)	Toplam (n:71) n (%)
Anemi	0	2 (25)	3 (14)	0	3 (17,6)	2 (33)	10 (14,1)
Lökopeni	1 (25)	4 (50)	1 (4,8)	2 (13,3)	3 (17,6)	1 (16,7)	12 (16,9)

**Tablo 4.4.5.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tam kan sayımında anemi ve lökopeni durumu

Hastaların 70'inde son kontroldeki AST, ALT düzeyleri incelendiğinde sadece bir hastada normalin 2 katı kadar yükseklik saptandı (Tablo 4.4.6).

Karaciğer enzim düzeyleri	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:7) n (%)	MPS tip III (n:23) n (%)	MPS tip IV (n:14) n (%)	MPS tip VI (n:16) n (%)	MPS (n:6) n (%)	Toplam (n:70) n (%)
Normal	4 (100)	6 (85,7)	23 (100)	14 (100)	16 (100)	6 (100)	69 (98,6)
Yüksek	0	1 (14,3)	0	0	0	0	1 (1,4)

**Tablo 4.4.6.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında karaciğer enzim düzeyleri

Hastaların 31 'inde (%34,5) kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştı. Hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, kısa boylu hastalarda yaşa göre düzeltilerek yorumlandı. Son yıl içinde yapılan kontrollerinde %61,3 hastanın kemik mineral yoğunluğu normal iken, %35,5 sıklığında osteopeniye, bir MPS tip VI hastasında ise osteoporozla rastlanmıştır. MPS tip VI hastalarında osteopeni daha siktir (Tablo 4.4.7).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü sonuçları	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:5) n (%)	MPS tip IV (n:9) n (%)	MPS tip VI (n:13) n (%)	Toplam (n:31) n (%)
Normal	3 (75)	4 (80)	6 (66,7)	6 (46,2)	19 (61,3)
Osteopeni	1 (25)	1 (20)	3 (13,3)	6 (46,2)	11 (35,5)
Osteoporoz	0	0	0	1 (7,7)	1 (3,2)

**Tablo 4.4.7.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kemik mineral yoğunluğu ölçümü sonuçları

Çalışmada 62 hastanın idrar GAG atılımı ölçülmüş, bunların %71’inde artışa rastlanmıştır (Tablo 4.4.8). İdrar elektroforezi incelenen 54 hastanın %61,1’inde kondroitin sülfat, %53,7’sinde heparan sülfat, %48,1’inde dermatan sülfat, %7,4’ünde keratan sülfat atılımı gözlenmiştir (Tablo 4.4.9).

İdrar GAG analizi	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:8) n (%)	MPS tip III (n:22) n (%)	MPS tip IV (n:9) n (%)	MPS tip VI (n:12) n (%)	MPS (n:8) n (%)	Toplam (n:62) n (%)
İdrar GAG atılımında artış	2 (66,7)	7 (87,5)	16 (72,7)	7 (77,8)	8 (66,7)	4 (50)	44 (71)

**Tablo 4.4.8.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında idrarda glikozaminoglikan (GAG) atılımı

İdrar elektroforezi	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:8) n (%)	MPS tip III (n:15) n (%)	MPS tip IV (n:9) n (%)	MPS tip VI (n:13) n (%)	MPS (n:7) n (%)	Toplam (n:54) n (%)
Dermatan Sülfat	0	7 (87,5)	0	0	13 (100)	6 (85,7)	26 (48,1)
Heparan Sülfat	0	7 (87,5)	14 (93,3)	2 (22,2)	2 (15,4)	4 (57,1)	29 (53,7)
Keratan Sülfat	0	0	0	4 (44,4)	0	0	4 (7,4)
Kondroitin Sülfat	1 (50)	6 (75)	10 (66,7)	7 (77,8)	4 (30,8)	5 (71,4)	33 (61,1)

**Tablo 4.4.9.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında idrarda mukopolisakkarid elektroforezi

Hastaların düz graflerinden 27 kafa grafisinde en sık görülen bulgulardan biri J sella idi (%51,9) ve MPS tip II hastalarının hepsinde rastlanmıştır. İkinci en sık görülen bulgu MPS tip II, MPS tip VI hastalarında daha çok görülen kalvaryumda genişleme idi (%37). Skafosefali MPS tip VI hastalarında, dolikosefali MPS tip II hastalarında rastlanmıştır. Bir MPS tip VI hastasında atlantoaksiyal sublüksasyon gözlemlendi (Tablo 4.4.10).

Düz grafi bulguları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:6) n (%)	MPS tip IV (n:4) n (%)	MPS tip VI (n:7) n (%)	MPS (n:4) n (%)	Toplam (n:27) n (%)
J sella	2 (100)	4 (100)	1 (16,7)	3 (75)	2 (28,6)	2 (50)	14 (51,9)
Kalvaryumda kalınlaşma	0	3 (75)	1 (16,7)	1 (25)	5 (71,4)	0	10 (37)
Odontoid hipoplazi	1 (50)	1 (25)	0	0	2 (28,6)	0	4 (14,8)
Skafosefali	0	0	0	0	4 (57,1)	0	4 (14,8)
Dolikosefali	0	2 (50)	0	0	0	1 (25)	3 (11,1)
Atlantoaksiyal subluksasyon	0	0	0	0	1 (14,3)	0	1 (3,7)

**Tablo 4.4.10.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kraniyum grafisi sonuçları

Kalça düz grafiplerinde 35 hastada, en sık iliak kanatlarda yassılaşıma gözlemlendi (%62,9). Asetabular sığlaşma ve koksa valga deformiteleri diğer sık görülen anomaliler oldu (%54,3 ve %40). Asetabular sığlaşma MPS tip VI hastalarında diğer tiplere nazaran daha sık görüldü (Tablo 4.4.11).

Düz grafi bulguları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:8) n (%)	MPS tip IV (n:10) n (%)	MPS tip VI (n:8) n (%)	MPS (n:3) n (%)	Toplam (n:35) n (%)
İliak kanatlarda yassılaşıma	2 (100)	4 (100)	3 (37,5)	7 (70)	4 (50)	2 (66,7)	22 (62,9)
Asetabular sığlaşma	1 (50)	3 (75)	1 (12,5)	6 (60)	7 (87,5)	1 (33,3)	19 (54,3)
Koksa valga deformitesi	1 (50)	1 (25)	3 (37,5)	5 (50)	4 (50)	0	14 (40)
Asetabular düzensizlik	1 (50)	0	2 (25)	2 (20)	3 (37,5)	0	8 (22,9)
Pelviste kadeh görünümü	1 (50)	1 (25)	0	3 (30)	2 (25)	0	7 (20)

**Tablo 4.4.11.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında kalça grafisi sonuçları

Vertebra grafiplerinde 34 hastada en sık bulgu vertebra korpuslarında görülen anterior gagaşmaydı (%70,6). Diğer sık vertebra problemleri platispondili (%44,1), ovoid vertebra (%41,2), hipoplazik vertebra (%38,2) olmuştur. MPS tip II, MPS tip IV ve MPS tip VI'da vertebra anomalileri sık görülmüştür (Tablo 4.4.12).

Düz grafi bulguları	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:12) n (%)	MPS tip IV (n:8) n (%)	MPS tip VI (n:6) n (%)	MPS (n:4) n (%)	Toplam (n:34) n (%)
Vertebrada anterior gagaşma	3 (75)	6 (50)	7 (87,5)	5 (83,3)	3 (75)	24 (70,6)
Platispondili	2 (50)	2 (16,7)	7 (87,5)	4 (66,7)	0	15 (44,1)
Ovoid vertebra	1 (25)	6 (50)	3 (37,5)	3 (50)	1 (25)	14 (41,2)
Hipoplazik vertebra	2 (50)	3 (25)	4 (50)	3 (50)	1 (25)	13 (38,2)
Bikonveksite	0	3 (25)	4 (50)	3 (50)	0	10 (29,4)
Anterior dilsi çıkıntı	0	1 (8,3)	4 (50)	2 (33,3)	0	7 (20,6)
Spondilolistezis	0	0	1 (12,5)	1 (16,7)	0	2 (5,6)

**Tablo 4.4.12.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında vertebra grafisi sonuçları

Hastaların 46'sının ekstremite grafileri incelendi. En çok metakarp ve falanklarda kısıalma ve kalınlaşma, falankların proksimal uçlarında genişleme, metakarpların distal ve proksimal uçlarında genişleme, diafizlerde kısıalma ve genişleme görüldü. Ekstremitte grafilerinde MPS tip VI hastalarında patolojik bulgu sıklığı. MPS tip IV hastalarında ekstremite grafilerindeki patolojik bulgular bu tipteki diğer iskelet sistemi grafilerinin bulgularına göre daha az sıklıkta idi (Tablo 4.4.13).

Düz grafi bulguları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:5) n (%)	MPS tip III (n:9) n (%)	MPS tip IV (n:11) n (%)	MPS tip VI(n:12) n (%)	MPS (n:7) n (%)	Toplam (n:46) n (%)
Metakarp ve falanklarda kısıalma ve kalınlaşma	2 (100)	3 (60)	4 (44,4)	6 (54,5)	9 (75)	5 (71,4)	29 (63)
Falankların proksimal uçlarında genişleme	2 (100)	4 (80)	5 (55,6)	4 (36,4)	9 (75)	4 (57,1)	28 (60,9)
Metakarpların distal uçlarında genişleme	2 (100)	3 (60)	4 (44,4)	4 (36,4)	9 (75)	4 (57,1)	26 (56,5)
Metakarpların proksimal uçlarında sivrileşme	2 (100)	4 (80)	4 (44,4)	4 (36,4)	9 (75)	2 (28,6)	25 (54,3)
Uzun kemiklerin diafizinde kısıalma ve genişleme	0	1 (20)	3 (33,3)	6 (54,5)	10 (83,3)	4 (57,1)	24 (52,2)
Ulna ve radius distalinde 'v' şekli	2 (100)	1 (20)	0	2 (18,2)	3 (25)	1 (14,3)	9 (19,6)

**Tablo 4.4.13.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekstremite grafileri sonuçları

Göğüs grafileri incelenen 36 hastanın %89'unda kostalarda kalınlaşma görüldü. Bu bulgu tüm MPS tiplerinde yaygın olarak saptandı. Kostalarda tırpan bıçağı görünümü diğer sık görülen göğüs grafisi bulgusuydu (Tablo 4.4.14).

Düz grafi bulguları	MPS tip I (n:2) n (%)	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:10) n (%)	MPS tip IV (n:7) n (%)	MPS tip VI (n:10) n (%)	MPS (n:3) n (%)	Toplam (n:36) n (%)
Kostalarda kalınlaşma	2 (100)	4 (100)	7 (70)	7 (100)	10 (100)	2 (66,7)	32 (88,9)
Kostalarda 'tırpan bıçağı' görünümü	2 (100)	2 (50)	5 (50)	5 (71,4)	8 (80)	2 (66,7)	24 (66,7)

**Tablo 4.4.14.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında göğüs grafisi sonuçları

Hastaların uzun kemik grafilerinde en çok kemik shaftlarında genişlemeye ve tubulasyon yetersizliğine rastlanmıştır (%81,6 ve %78,9) (Tablo 4.4.15).

Düz grafi bulguları	MPS tip I (n:1) n (%)	MPS tip II (n:2) n (%)	MPS tip III (n:12) n (%)	MPS tip IV (n:10) n (%)	MPS tip VI (n:9) n (%)	MPS (n:4) n (%)	Toplam (n:38) n (%)
Kemiklerin shaftlarında genişleme	1 (100)	1 (50)	8 (66,7)	9 (90)	9 (100)	3 (75)	31 (81,6)
Tubulasyon yetersizliği	1 (100)	1 (50)	7 (58,3)	9 (90)	9 (100)	3 (75)	30 (78,9)
Metafizlerde genişleme	1 (100)	2 (100)	2 (16,7)	6 (60)	4 (44,4)	2 (50)	17 (44,7)
Üst ekstermitelerde kısalma	1 (100)	1 (50)	0	5 (50)	5 (55,6)	2 (50)	14 (36,8)
Femur epifizinde küçülme ve düzensizlik	0	0	2 (22,2)	3 (27,3)	3 (25)	0	8 (17,4)

**Tablo 4.4.15.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında uzun kemik grafileri sonuçları

Düz grafi bulguları	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip III (n:9) n (%)	MPS tip IV (n:7) n (%)	MPS tip VI (n:9) n (%)	MPS (n:3) n (%)	Toplam (n:32) n (%)
Klavikulada kalınlaşma-kısalma	2 (50)	2 (22,2)	1 (14,3)	7 (77,8)	1 (33,3)	13 (40,6)
Epifizlerde düzensizlik	0	0	2 (28,6)	0	0	2 (6,3)

**Tablo 4.4.16.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında diğer grafilerin sonuçları

Çalışmada 62 hastanın 8'inde (%12,9) işitme analizi normaldi. Geri kalan 28 hasta; MPS tip II tanılı 3 hasta, MPS tip III tanılı 9 hasta, MPS tip IV tanılı 7 hasta, MPS tip VI tanılı 6 hasta, alt tipi belirlenmemiş MPS hastalarından 3 hasta odyometrik test için koöper olamamıştı (%31,1). Patolojik sonuçlanan 54 işitme testinin 25'inde hafif düzeyde işitme kaybı (%40,3), 20'sinde orta düzeyde işitme kaybı (%32,3), 9'unda ağır düzeyde işitme kaybı (%14,5) saptandı. İşitme analizi yapılabilen MPS tip II ve MPS tip III hastalarının tümünde farklı derecelerde işitme kaybı görüldü. MPS tip VI hastalarında da işitme kaybına %88,9 sıklığında rastlandı (Tablo 4.4.17).

İşitme Testi Sonuçları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:7) n (%)	MPS tip III (n:17) n (%)	MPS tip IV (n:10) n (%)	MPS tip VI (n:18) n (%)	MPS (n:6) n (%)	Toplam (n:62) n (%)
Normal	1 (25)	0	0	4 (40)	2 (11,1)	1 (16,7)	8 (12,9)
İşitme kaybı	3 (75)	7 (100)	17 (100)	6 (60)	16 (88,9)	5 (83,3)	54 (87,1)
Etkilenme derecesi	Hafif	1 (25)	4 (57,1)	5 (29,4)	5 (50)	8 (44,4)	25 (40,3)
	Orta	0	3 (42,9)	10 (58,8)	1 (10)	5 (27,8)	20 (32,3)
	Ağır	2 (50)	0	2 (11,8)	0	3 (16,7)	9 (14,5)

**Tablo 4.4.17.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme testi sonuçları

İşitme kaybının oluşum tipleri incelendiğinde, 54 hastanın 30'unda iletim tipi kayıp (%55,6), 10'unda sensörinöral tip kayıp (%18,5), 14'ünde mikst tip kayıp (%25,9) görülmüştür. Sensörinöral tip kayıpların yarısını MPS tip III hastaları oluşturmaktadır (Tablo 4.4.18).

İşitme kaybı tipi	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:7) n (%)	MPS tip III (n:17) n (%)	MPS tip IV (n:6) n (%)	MPS tip VI (n:16) n (%)	MPS (n:5) n (%)	Toplam (n:54) n (%)
İletim tipi	2 (66,7)	3 (42,9)	8 (47,1)	4 (66,7)	11 (68,8)	2 (40)	30 (55,6)
Sensörinöral tip	1 (33,3)	3 (42,9)	5 (29,4)	0	1 (6,3)	0	10 (18,5)
Mikst tip	0	1 (14,3)	4 (23,5)	2 (33,3)	4 (25)	3 (60)	14 (25,9)

**Tablo 4.4.18.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme kayıplarının oluşum tiplerine göre dağılımı

İşitme kayıpları olan hastalardan 14'üne ventilasyon tüpü takılmıştı, hastalardan 9'u işitme cihazı kullanmaktaydı (Tablo 4.4.19).

İşitme kaybına yönelik tedavi	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:7) n (%)	MPS tip III (n:17) n (%)	MPS tip IV (n:6) n (%)	MPS tip VI (n:16) n (%)	MPS (n:5) n (%)	Toplam (n:54) n (%)
Ventilasyon tüpü	0	2 (28,6)	7 (43,8)	0	4 (25)	1 (20)	14 (25,9)
İşitme cihazı	2 (66,7)	0	2 (12,5)	1 (16,7)	3 (18,8)	1 (20)	9 (16,7)

**Tablo 4.4.19.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında işitme kaybına yönelik uygulanan tedaviler

Ekokardiyografik incelemeleri yapılan 72 hastanın sonuçları Tablo 4.4.19'da gösterilmiştir. Rutin poliklinik takibinde iki kez ekokardiyografisi çekilen 34 hasta, üç kez ekokardiyografisi çekilen 9 hasta, 4 kez ve üzeri ekokardiyografisi çekilen 5 hasta mevcuttu. 19 ekokardiyografi sonucu normaldi. Tutulumların en çok mitral kapakta olduğu ve sıklıkla mitral kapak yetersizliği şeklinde olduğu görüldü (%56,9). Aort kapak yetersizliği %36,1 oranında görüldü. 7 hastada sol ventrikül hipertrofisi, 3 hastada kardiyomyopatiye rastlandı. Kardiyak tutulumların daha çok MPS tip II ve MPS tip VI hastalarında yoğunlaştığı görüldü. En az kardiyak tutulum MPS tip III hastalarındaydı (Tablo 4.4.20). Ayrıca MPS tip IV grubunda farklı hastalarda atriyal septal defekt, assendan aorta dilatasyonu, subaortik

membran, pulmoner dilatasyon, pulmoner stenoz, distolik disfonksiyon ve patent foramen ovale gibi farklı ek yapısal anomalilere rastlandı.

Ekokardiyografi bulguları	MPS tip I (n:4) n (%)	MPS tip II (n:9) n (%)	MPS tip III (n:18) n (%)	MPS tip IV (n:15) n (%)	MPS tip VI (n:20) n (%)	MPS (n:6) n (%)	Toplam (n:72) n (%)
Mitral kapak yetersizliği	2 (50)	6 (66,7)	6 (33,3)	7 (46,7)	18 (90)	2 (33,3)	41 (56,9)
Mitral kapak prolapsusu	1 (25)	4 (44,4)	2 (11,1)	7 (46,7)	15 (75)	0	29 (40,3)
Mitral kapak kalınlığında artış	0	3 (33,3)	1 (5,6)	3 (20)	8 (40)	1 (16,7)	16 (22,2)
Mitral kapak stenozu	0	1 (11,1)	0	0	2 (10)	0	3 (4,2)
Aort kapak yetersizliği	2 (25)	6 (66,7)	3 (16,7)	4 (26,7)	11 (55)	0	26 (36,1)
Aort kapak prolapsusu	0	3 (33,3)	1 (5,6)	4 (26,7)	2 (10)	0	10 (13,9)
Aort kapak stenozu	0	3 (33,3)	0	1 (6,7)	2 (10)	0	6 (8,3)
Aort kapak kalınlığında artış	0	0	1 (5,6)	1 (6,7)	3 (15)	0	5 (6,9)
Biküspit aort kapağı	0	1 (11,1)	0	0	2 (10)	0	3 (4,2)
Sol ventrikül hipertrofisi	1 (25)	2 (22,2)	1 (5,6)	1 (6,7)	2 (10)	0	7 (9,7)
Triküspit kapak yetersizliği	0	1 (11,1)	0	1 (6,7)	2 (10)	0	4 (5,6)
Kardiyomyopati	1 (25)	0	1 (5,6)	0	1 (5)	0	3 (4,2)

**Tablo 4.4.20.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi bulguları

Hastaların poliklinik izleminde ekokardiyografi değerlendirmelerinde 17 hastada (%50) ilerleme, 11 hastada stabil seyir, 6 hastada ise gerileme saptandı (Tablo 4.4.21).

Ekokardiyografi bulgularında	MPS tip I (n:3) n (%)	MPS tip II (n:5) n (%)	MPS tip III (n:5) n (%)	MPS tip IV (n:7) n (%)	MPS tip VI (n:12) n (%)	MPS (n:2) n (%)	Toplam (n:34) n (%)
İlerleme	2 (66,7)	3 (60)	4 (80)	3 (42,9)	4 (33,3)	1 (50)	17 (50)
Stabil	1 (33,3)	1 (20)	1 (20)	3 (42,9)	4 (33,3)	1 (50)	11 (32,4)
Gerileme	0	1 (20)	0	1 (14,3)	4 (33,3)	0	6 (17,6)

**Tablo 4.4.21.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi izleminde bulgular

Hastaların son kontrollerindeki hayat kalitesi skorları ortalama ve standart sapma değeri  $5,1 \pm 3,1$  (medyan 4, dağılım: 0 - 13) saptandı. Bu skora sistemine en ağır etkilenmeyi gösteren değer 19 iken, hasta grubumuzda en yüksek 13 puan saptandı. Tipler içinde MPS tip III hastalarının hayat kalitelerinin daha çok etkilendiği görüldü. MPS tip I, II ve VI hastalarının hayat kalitesi skorları medyan değerleri sırasıyla 4,5, 4,5 ve 4 olarak birbirine yakın değerlerdedi. Hayat kalite skoru düşük olan MPS tip I grubunun yaş



ortalaması da düşüktü. Diğer gruplara göre yaş ortalaması daha büyük olan MPS tip IV grubunda hayat kalite skoru en iyi değerdeydi ( $3,7 \pm 1,9$ ) (Tablo 4.4.22).

	MPS tip I	MPS tip II	MPS tip III	MPS tip IV	MPS tip VI	MPS	Toplam
<b>Hayat kalite skoru</b>	$4,5 \pm 1,3$	$4,8 \pm 1,6$	$8,0 \pm 3,2$	$3,7 \pm 1,9$	$4,1 \pm 2,7$	$3,0 \pm 1,5$	$5,1 \pm 3,1$
Ort $\pm$ SS	4,5 (3 - 6)	4,5 (3 - 8)	8 (1 - 13)	4 (1 - 7)	4 (0 - 11)	3 (0 - 5)	4 (0 - 13)
Med.(Dağılım)							
<b>Yaş</b>	$4,7 \pm 2,6$	$10,5 \pm 7,2$	$8,3 \pm 3,7$	$10,7 \pm 6,6$	$6,9 \pm 5,0$	$5,6 \pm 4,7$	$8,2 \pm 5,4$
Ort $\pm$ SS	4,4	9	7,9	8	5,8	4,7	7
Med.(Dağılım)	(1,7 - 8)	(2 - 22)	(3,5 - 19)	(0,9 - 25)	(0,6 - 22)	(0,8 - 17)	(0,6 - 25)
(yıl)							

**Tablo 4.4.22.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında hayat kalite skoru ve uygulandığı yaşların ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Çalışmada incelenen 90 MPS hastasında ek bazı hastalıklara rastlanmıştır. En sık ek organ tutulumu böbreklerde olup, 6 hastada yerleşim anomalileri, hipoplazi ve pelviektazi gözlenmiştir. Yenidoğan döneminde tarama ile tanı konan belirgin biotinidaz eksikliği nedeni ile polikliniğimizden izlenen bir hastada MPS tip VI tanısı, sütçocukluğu döneminde tanı alan bir glikojen depo hastasında da izlemde MPS tip IIIB saptanmıştır. Bir MPS tip I hastası hücrel immün yetmezlik ve tüberküloz tanlarıyla izlenmiştir (Tablo 4.4.23).

Hastalar	MPS Tipi	Ek hastalık
4	I	Hücrel immün yetmezlik, tüberküloz
2	I	Hipertansiyon
5	II	Hipertansiyon, böbrek rotasyon anomalisi
9	II	Böbrek kortikal kisti
18	III	Hipertansiyon
21	IIIB	Tek taraflı böbrek atrofisi
22	IIIB	Glikojen depo hastalığı tip 1A
24	IIIB	Böbrek füzyon anomalisi ve yerleşim anomalisi
55	IV	Astım
43	IVA	Astım
48	IVA	Biliyer atrezi
73	VI	Belirgin biotinidaz eksikliği
76	VI	Böbrek hipoplazisi
79	VI	Hipertansiyon
88	MPS	Renal pelviektazi

**Tablo 4.4.23.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında eşlik eden diğer hastalıklar

## 4.5. ENZİM YERİNE KOYMA TEDAVİSİ ALAN HASTALAR VE SONUÇLARI

Çalışmaya dahil olan 15 hasta enzim tedavisi almaktaydı. Bunlardan 4'ü MPS tip II, 11'i MPS tip VI hastalarıydı (Tablo 4.5.1).

Enzim tedavisi alan hastalar	MPS tipi	Enzim tedavisine başlama yaşı (yıl)	Cinsiyet (E/K)	Enzim tedavisi alma süresi (yıl)
5	II	13	E	3
6	II	16	E	2
7	II	18	E	2
9	II	9	E	1,5
64	VI	6,5	K	4,5
65	VI	5	E	4
68	VI	3,5	K	2
72	VI	5	K	3
73	VI	4	E	2,5
74	VI	16	E	1,5
75	VI	8	E	4
76	VI	6,5	K	1
77	VI	3,5	E	4
78	VI	1	E	2
79	VI	6	E	4

**Tablo 4.5.1.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enzim tedavisi alanlar ve özellikleri

Hastaların enzim tedavisine başlama yaşı MPS tip II hastaları için ortalama ve standart sapma değeri  $14 \pm 3,9$  (medyan: 14,5, dağılım: 9 - 18) yıl, tedavi alma süreleri ortalama ve standart sapma değeri  $2,1 \pm 0,6$  (medyan: 2, dağılım: 0,5 - 3,6) yıl saptandı. MPS tip VI hastalarında ise tedaviye başlama yaşı ortalama ve standart sapma değeri  $5,5 \pm 3,8$  (medyan: 5,3, dağılım: 0,9 - 16,8) yıl, tedavi alma süreleri ortalama ve standart sapma değeri  $3,4 \pm 1,7$  (medyan: 3, dağılım: 1,2 - 7) yıl olarak bulundu (Tablo 4.5.2).

Enzim tedavisi alan hastalar		MPS tip II (n:4)	MPS tip VI (n:11)	Toplam (n:15)
Tedaviye başlama yaşı (yıl)	Ort ± SS	14 ± 3,9	5,9 ± 3,84	7,5 ± 5,0
	Med. (Dağılım)	14,5 (9 - 18)	5 (1 - 16)	5,8 (0,9 - 18,1)
Güncel yaşı (yıl)	Ort ± SS	14,8 ± 3,45	9,2 ± 3,9	10,8 ± 4,8
	Med. (Dağılım)	15,3 (10,7 - 20,3)	8,7 (2,8 - 20,3)	9,6 (2,8 - 20,3)
Tedavi alma süresi (yıl)	Ort ± SS	2,1 ± 0,6	3,4 ± 1,7	3,1 ± 1,6
	Med. (Dağılım)	2 (0,5 - 3,6)	3 (1,2 - 7)	2,9 (0,5 - 7)

**Tablo 4.5.2.** Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında enzim yerine koyma tedavisi alanların tedaviye başlama yaşları, güncel yaşları ve tedavi alma sürelerinin ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Enzim tedavisi alan MPS tip II hastalarının başvuru ve tedavi başlangıcından en az 6 ay – 1 yıl sonraki ölçümleri Tablo 4.5.3'teki gibidir. Hastaların ortalama tedaviye başlama yaşı 14 yıldır. Tedavi öncesi ve sonrası boy standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $-2,44 \pm 2,33$  ve  $-2,37 \pm 2,36$ 'dir. Enzim tedavisi öncesi ve sonrası yaşlarına göre tartılarının standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $-1,11 \pm 1,27$  ve  $-1,05 \pm 1,75$ 'dir. Tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $0,1 \pm 0,63$  ve  $0,48 \pm 0,64$  'dür. Baş çevresi ölçümlerinin standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri tedavi öncesi ve sonrasında sırasıyla  $0,41 \pm 0,76$  ve  $0,33 \pm 1,22$ 'dir (Tablo 4.5.3).

MPS tip II hastaları	5	6	7	9	Ort±SS	Med. (Dağılım)
Tedaviye başlama yaşı (yıl)	13	16	18	9	14 ± 3,9	14,5 (9 - 18)
Tedavi öncesi boy (SDS)	-4,66	-1,92	0,61	-3,79	-2,44 ± 2,33	-2,85 (-3,79 - 0,61)
Tedavi sonrası boy (SDS)	-4,44	-1,56	0,60	-4,10	-2,37 ± 2,36	-2,83 (-4,44 - 0,60)
Tedavi öncesi tartı (SDS)	-2,69	-0,60	0,31	-1,46	-1,11 ± 1,27	-1,03 (-2,69 - 0,31)
Tedavi sonrası tartı (SDS)	-2,99	0,54	0,31	-2,08	-1,05 ± 1,75	-0,88 (-2,99 - 0,54)
Tedavi öncesi VKİ (SDS)	-0,43	0,47	-0,44	0,82	0,10 ± 0,63	0,02 (-0,44 - 0,82)
Tedavi sonrası VKİ (SDS)	0,13	1,41	-0,03	0,44	0,48 ± 0,64	0,28 (-0,03 - 1,41)
Tedavi öncesi baş çevresi (SDS)	0,64	1,29	0,29	0,55	0,41 ± 0,76	0,46 (0,29 - 1,29)
Tedavi sonrası baş çevresi (SDS)	0,82	1,00	1,03	-1,50	0,33 ± 1,22	0,91 (-1,50 - 1,03)

**Tablo 4.5.3.** Mukopolisakkaridoz (MPS) tip II hastalarının enzim tedavisi öncesi ve sonrası boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümlerinin standart deviasyon skorlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Enzim tedavisi alan MPS tip VI hastalarında başvuru ve tedaviden en az 6 ay - 1 yıl sonraki ölçümleri Tablo 4.5.4'teki gibidir. Hastaların ortalama tedaviye başlama yaşı 5,9 yıldır. Tedavi öncesi ve sonrası yaşlarına göre boy standart deviasyon skorları ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $-4,70 \pm 3,61$  ve  $-4,97 \pm 4,50$ 'dir. Tartı standart deviasyon skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla  $-2,97 \pm 2,79$  ve  $-3,45 \pm 3,8$ 'dir. Tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin standart deviasyon skorları ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $0,44 \pm 0,95$  ve  $0,45 \pm 1,06$ 'dir. Baş çevresi ölçümlerinin standart deviasyon skorları ortalama ve standart sapma değerleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla  $0,65 \pm 1,44$  ve  $1,08 \pm 1,72$ 'dir (Tablo 4.5.4).

MPS tip VI hastaları	62	64	68	72	73	74	75	76	77	78	79	Ortalama ± SS Med.(Dağılım)
Tedaviye başlama yaşı (yıl)	5	6,5	3,5	5	4	16	8	6,5	3,5	1	6	5,9 ± 3,84 5(1-16)
Tedavi öncesi boy (SDS)	-3,26	-4,88	-2,90	-4,14	-3,36	-13,73	-8,20	-4,01	1,00	-0,92	-5,60	-4,70 ± 3,61 -4,0(-13,7 - 1,0)
Tedavi sonrası boy (SDS)	-4,80	-4,79	-2,69	-4,20	-3,26	-17,22	-7,50	-3,59	-1,70	0,08	-5,00	-4,97 ± 4,5 -4,2(-17,2 - 0,1)
Tedavi öncesi tartı (SDS)	-1,39	-3,09	-1,33	-2,80	-2,94	-10,74	-3,40	-2,57	0,06	-1,33	-3,17	-2,97 ± 2,79 -2,8(-10,7 - 0,1)
Tedavi sonrası tartı (SDS)	-2,50	-4,49	-1,56	-3,90	-0,97	-14,27	-3,32	-2,86	-0,30	-1,44	-2,39	-3,45 ± 3,8 -2,5[-14,3-(-0,3)]
Tedavi öncesi VKİ (SDS)	0,54	1,32	0,94	-0,80	-0,65	0,21	1,82	0,51	0,98	-1,16	1,17	0,44 ± 0,95 0,5(-1,2 - 1,8)
Tedavi sonrası VKİ (SDS)	0,58	1,08	-0,32	0,33	0,76	0,25	1,38	0,81	0,92	-2,33	1,53	0,45 ± 1,06 0,8(-2,3 - 1,5)
Tedavi öncesi baş çevresi (SDS)	1,12	1,91	0,13	-0,80	0,03	-1,20	-1,70	0,33	2,00	1,70	2,63	0,65 ± 1,44 1,1(-1,7 - 2,6)
Tedavi sonrası baş çevresi (SDS)	1,30	2,89	0,12	-1,20	1,12	0,90	-1,47	2,39	3,10	1,47	3,10	1,08 ± 1,72 1,3(-1,5 - 2,9)

**Tablo 4.5.4.** Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI hastalarının enzim tedavisi öncesi ve sonrası boy, tartı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) standart deviasyon skorlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

Enzim tedavisi alan hastaların karaciğer ve dalak boyutları tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında 6 ay - 1 yıl aralar ile ultrasonografi (USG) ile takip edilmiştir. Organ boyutlarında 11 hastanın 9'unda gerileme, 2 hastada ise ilerleme görülmüştür. Karaciğer ve dalak boyutlarında MPS tip II hastalarının tümünde gerileme görülürken MPS tip VI hastalarının %71,4'ünde gerileme görülmüştür (Tablo 4.5.5). Enzim öncesi ve sonrası bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,237).

Organ boyutlarındaki değişiklikler		MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip VI (n:7) n (%)	Toplam (n:11) n (%)	
Hepatosplenomegali	Artış	0	2 (28,6)	2 (18,2)	$\chi^2:1,4$ p=0,237
	Azalma	4 (100)	5 (71,4)	9 (81,8)	

**Tablo 4.5.5.** Enzim tedavisi alan mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarının tedavi sonrası ultrasonografide (USG) karaciğer ve dalak ölçümlerinin sonucu

Enzim tedavisi alan 15 MPS hastasının tedavi sırasındaki ekokardiyografilerinde %40'ında bulgulara ilerleme, %26,7'sinde stabil seyir, %33,3'ünde düzelme görülmüştür. MPS tip II hastalarının 2'sinde bulgulara ilerleme, birinde stabil seyir, birinde gerileme gözlenmiştir. MPS tip VI hastalarının 4'ünde ilerleme, 3'ünde stabil seyir ve 4'ünde gerileme gözlenmiştir (Tablo 4.5.6).

Ekokardiyografik bulgular	MPS tip II (n:4) n (%)	MPS tip VI (n:11) n (%)	Toplam (n:15) n (%)	
İlerleme	2 (50)	4 (36,4)	6 (40)	$\chi^2:0,26$ p=0,880
Stabil	1 (25)	3 (27,3)	4 (26,7)	
Gerileme	1 (25)	4 (36,4)	5 (33,3)	

**Tablo 4.5.6.** Enzim tedavisi alan mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında ekokardiyografi takiplerinin sonuçları

Enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda enzim tedavisi öncesi ve sonrası hayat kalitesi skorları değerlendirildiğinde enzim öncesi skor ortalama  $4,6 \pm 1,4$  iken tedavi sonrası iyileşme göstererek  $3,1 \pm 1,4$ 'e gerilediğini görüyoruz. MPS tip II hastalarında tedavi öncesi skor  $4,0 \pm 0,8$ , tedavi sonrası ise  $2,2 \pm 0,5$  saptandı. MPS tip VI hasta grubunda ise tedavi öncesi klinik skor ortalama  $4,8 \pm 1,5$  iken tedavi sonrası  $3,4 \pm 1,4$  saptandı (Tablo 4.5.7).

MPS tipleri	MPS tip II (n:4)	MPS tip VI (n:11)	Toplam (n:15)
Tedavi öncesi Skor Ort $\pm$ SS Med.(Dağılım)	$4,0 \pm 0,8$ 4 (3 - 5)	$4,8 \pm 1,5$ 4 (3 - 8)	$4,6 \pm 1,4$ 4 (3 - 8)
Tedavi öncesi Yaş Ort $\pm$ SS Med.(Dağılım) (yıl)	$13,3 \pm 3,8$ 13,3 (9,2 - 18)	$5,5 \pm 3,8$ 5,3 (0,9 - 16,7)	$7,4 \pm 5,0$ 5,8 (0,9 - 18)
Tedavi sonrası Skor Ort $\pm$ SS Med.(Dağılım)	$2,2 \pm 0,5$ 2 (2 - 3)	$3,4 \pm 1,4$ 3 (2 - 7)	$3,1 \pm 1,4$ 3 (2 - 7)

<b>Tedavi sonrası Yaş Ort ± SS Med.(Dağılım) (yıl)</b>	15,6 ± 4,1 16,7 (10,7 - 0,2)	9,2 ± 3,9 8,7 (2,8 - 20,3)	10,8 ± 4,8 9,5 (2,8 - 20,3)
--	---------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

**Tablo 4.5.7.** Enzim tedavisi alan Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında tedavi öncesi ve sonrası hayat kalitesi skorlarının ve yaşlarının ortalama (Ort), standart sapma (SS), medyan (Med) ve dağılım değerleri

## 5. TARTIŞMA

Çalışma grubundaki hastalarda; MPS tip III %29 (26/90), MPS tip VI %27 (24/90), MPS tip IV %19 (17/90), MPS tip II %11 (10/90), henüz tiplendirilemeyen MPS %10 (9/90) ve MPS tip I %4,4 (4/90) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1.1) . Bu sonuçlara göre hasta grubumuzda en sık görülen MPS tip III iken, en az rastlanılan MPS tip I'dir. Hasta grubumuzda MPS tip VII hastası bulunmamaktadır. MPS tip III grubunda MPS tip IIIA tanılı 6 hasta (%7), MPS tip IIIB tanılı 8 hasta (%9), MPS tip IIIC tanılı 4 hasta (% 4), henüz tip tayini yapılmayan 8 hasta (%9) bulunmaktadır. MPS tip IV tanısı alan 17 hastanın 11'i (%12) MPS tip IVA, 2'si (%2) MPS tip IVB olup, 4'ünde tiplendirme çalışmaları devam etmektedir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda Dr. Gazi Uyanık tarafından yapılan tez çalışmasında; enzim analizi ile tanısı konulmuş 52 hastada MPS tip IV %36,5 (19/52), MPS tip III %23 (12/52), MPS tip II %21,2 (11/52), MPS tip I %9,6 (5/52), MPS tip VI %7,7 (%7,7), MPS tip VII %1,9 (1/52) oranında bulunmuştur (92). Çalışmamızdaki sonuçlardan farklı olarak bu çalışmada en sık MPS tipleri sırasıyla tip IV, tip III ve tip II olmuştur. Gardiyanoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde 1999 yılında yaptıkları bir tez çalışmasında, 1977 - 1998 yılları arasında başvuran enzimatik tanılı 40 mukopolisakkaridoz hastasında MPS tip III %35 (14/40), MPS tip I %25 (10/40), MPS tip IV %22,5 (9/40), MPS tip II %10 (4/40), MPS tip VI %7,5 (3/40) olarak bulunmuştur (93). Yine ülkemizde Emre ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tanısı enzimatik olarak ispatlanmış 34 mukopolisakkaridoz hastasında MPS tip III %41,7 (14/34), MPS tip IVA %32,3 (11/34), MPS tip I %11,7 (4/34), MPS tip VI %8,8 (3/34), MPS tip II %5,8 (2/34) sıklığında görülmüştür (94). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir yan dal uzmanlık tezinde, mukopolisakkaridoz tanısı kesinleştirilmiş olan 190 hastada MPS tip III %32 (60/190), MPS tip IV %24 (45/190), MPS tip VI %19 (37/190), MPS tip I %14 (26/190), MPS tip II %10 (20/190), MPS tip VII %1 (2/190) olarak bulunmuştur (67). Brezilya'da yapılan bir lizozomal depo hastalıkları insidans çalışmasında en sık tipler sırasıyla MPS tip I, tip VI, tip III ve tip II olmuştur (95). Literatürde Yunanistan, Almanya ve Hollanda'da en sık görülen MPS tip

III'tür. MPS tip III hastalar içerisinde Almanya, Hollanda ve Avustralya'da en sık IIIA izlenirken; Brezilya, Türkiye ve Yunanistan'da IIIB'nin sık olduğu bildirilmiştir (9, 16, 94, 95, 96, 97). Ülkemizde yapılmış en geniş seri olan Hacettepe Üniversitesi çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer oranda, en sık MPS tip III, sonra MPS tip IV ve MPS tip VI hastalar gelmektedir. Literatürlerde MPS tip VI sıklığı %2 - 19 arasında değişiklik göstermiştir. Brezilya'daki çalışmada ve Hacettepe çalışmasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi MPS tip VI, diğer ülkelerin yayınlarına göre daha sık gözlenmiştir. İlerleyen tanı yöntemleri ve yeni başlayan enzim tedavileri MPS hastalarının daha sık tanınmasına neden olacaktır. Yakın zamanda MPS tip VI gibi enzim tedavisinin uygulanabildiği alt grupların, bu çalışmanın da yapıldığı deneyimli merkezlere daha çok başvurması beklenmektedir. Birçok çalışmanın sonucu birlikte değerlendirildiğinde sıklık açısından farklı merkezlerde farklı sonuçlar olabileceği gözlenmiştir.

Çalışmada hastaların 49'u (%54,4) erkek, 41'i kız (%45,6) olup, erkek/kız oranı birbirine yakın bulunmuştur (Tablo 4.1.4). X kromozomu geçişli MPS tip II hariç, diğer tipler otozomal resesif geçiş göstermekte olup cinsiyet ayrımı gözetmez. Çalışmamızda erkek sayısının kızlardan fazla olmasının nedeni MPS tip II tanılı 10 erkek hastaya bağlanmıştır. MPS tip II hastaları çıkarttığımızda erkek/kız oranı 0,95 olmaktadır. Hacettepe Üniversitesi tez çalışmasında MPS tip VI hastalarda erkek/kız oranı 3/1 olarak bulunmuş, bu fark toplumun kültürel yapısına bağlanmıştır (67). Gardiyanoglu ve arkadaşlarının çalışmasında; X kromozomuna bağlı kalıtılan MPS tip II hastalar hariç, tanısı enzimatik olarak kesinleştirilmiş 36 mukopolisakkaridoz hastasında erkek/kız oranı 1,6 olarak bildirilmiştir (93). Dizdar ve arkadaşlarının çalışmasında; MPS tip II hastalar hariç, diğer 45 mukopolisakkaridoz hastanın %64' ü erkek, %36'sı kız olup E/K oranı 1,8 olarak bildirilmiştir (8). Swiedler'in çalışmasında 121 MPS tip VI hastasının 63'ünün (%52,1) kız, 58'inin (%47,9) erkek olduğunu bildirmişlerdir (98). Azevedo ve arkadaşlarının Güney Amerika'da yaptığı MPS tip VI'ları inceleyen yayında 28 hastanın 15'i (%53,6) erkek, 13'ü (%46,4) kız olarak bildirilmiştir (99). Kız ve erkek sayılarının yaklaşık olarak benzer olduğu, bunun hastalığın genetik geçişini ve toplumdaki kültürel yapının eski çalışmalarla kıyaslandığında kız çocukları için olumlu yönde değişimini yansıttığı düşünülmüştür.

Çalışmada hastaların başvuru yaşı ortalama ve standart sapma değeri  $5,0 \pm 1,8$  (medyan 4,2) yıldır (Tablo 4.2.3). En erken başvuru yaşı MPS tip I hastalarında  $3,4 \pm 1,5$  (medyan 3,5) yıl olarak saptanmıştır. Başvuru yaşı ortalama ve standart sapma değeri MPS tip



II'de  $6,1 \pm 5,0$  (medyan 4,2) yıl hesaplanarak bu hasta grubu en geç başvuran tip olmuştur. MPS tip III hastaları  $5,4 \pm 3,3$  (medyan 4,5) yaşında başvurmuştur. MPS tip IV hastaları ortalama  $5,6 \pm 3,4$  (medyan 5,5) yaşta, MPS tip VI hastaları  $5,6 \pm 5,1$  (medyan 4) yaş ve alt tipi belirlenemeyen MPS hastaları  $3,5 \pm 1,58$  (medyan 3) yaşta başvurmuştur. Literatürde Vieira ve arkadaşlarının Brezilyada yaptığı 113 MPS hastasının incelendiği bir çalışmada tüm MPS tipleri için ortalama başvuru yaşı 3,7 yaş olarak gösterilmiştir (100). Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 40 mukopolisakkaridoz hastasının incelendiği uzmanlık tezinde hastaların ortalama başvuru yaşı  $3,3 \pm 2,9$  (dağılım: 7 - 14,5) yıl olmuştur (101). MPS hastaları genel olarak ele alındığında başvuru yaşı 3 - 5 yaş arasında gibi görünse de, çalışmalarda tanılanan tiplerin sayısal dağılımına göre değişebileceği düşünülebilir. Literatürde 891 MPS tip I hastasının incelendiği uluslararası bir çalışmada Hurler sendromu için başvuru yaşı ortalama 9,6 ay, Hurler/Scheie için ortalama 3,8 yıl, Scheie için 9,4 yıl verilmiştir. Hasta grubumuzda MPS tip I hastaları en erken başvuran grup olmuş ve erken başvurunun bu 4 hastanın Hurler sendromu olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çalışma grubundaki hastalar MPS tip IH olmasına rağmen ortalama 3,5 yaşında polikliniğe başvurmuştur. Bu periferde hastalığın tanınmasındaki gecikme, ileri merkezlerin azlığı ve ileri merkezlere ulaşımın güçlüğünden kaynaklanmış olabilir. MPS tip II hastaları ortalama 6 yaşta polikliniğimize başvurmuş olup, Wraith ve arkadaşlarının derlemesinde başvuru-tanı yaşının genellikle 4-8 yaş arasında değiştiği ifade edilir (70). Klinik belirtileri ve hastalığın ilerleyişi, ağırlığı açısından MPS tip IH/S tipine benzetilmektedir. MPS tip III hastaları ortalama 5 yaş civarında polikliniğe başvurmuştur. 72 hastanın incelendiği Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında, MPS tip IIIA için ilk belirti ortalama 7 ay, belirtilerin ağırlaşması 3,3 yaş ve tanı yaşları ortalama 4,5 yaş olarak gösterilmiştir (103). MPS tip IIIA erken başlangıçlı, ağır tip olarak bilinir. Bizde incelenen 26 MPS tip III hastasının 6'sında MPS tip IIIA alt tipi belirlenmişti, 8 hasta MPS tip IIIB, 4 hasta MPS tip IIIC, 8 hastanın alt tipi belirlenmemiştir, yani hastalarımızın çoğunluğu MPS tip IIIA dışı alt tiplerdendir. Hastalarımızın hem geç başlangıçlı, hafif tip olmasından, hem de bilindiği üzere bu hastaların davranış sorunları nedeniyle ilk başvuru merkezi olan psikiyatri ve nöroloji kliniklerinden metabolizma polikliniklerine geç yönlendirilmesi nedeniyle tanı yaşının biraz daha geciktiği düşünülmüştür. MPS tip IV hastaları genellikle ağır iskelet tutulumları nedeniyle 2-3 yaş civarında başvurur ve tanı alırlar (24). Çalışmada hastaların ortalama 5,5 yaşında başvurduğu görülmektedir. 37 MPS tip VI hastasının incelendiği Hacettepe tez çalışmasında ortalama başvuru yaşı 28 ay olarak hesaplanmıştır (67). Azevedo ve arkadaşları çalışmalarında ortalama başvuru ve tanı yaşını 48,4 ay olarak belirtmişlerdir (99). Çalışma grubunda MPS tip VI için ortalama başvuru yaşı

4,4 yaştır. Geç başvurunun, hastaların birinci ve ikinci sağlık basamaklarında geç tanınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mukopolisakkaridoz hastalarında büyüme geriliği sık rastlanan bir bulgudur. Hastalığın kronik ve ilerleyici seyri, birden çok sistem tutulumu, zeka geriliği, makroglossi, diş sorunları gibi sebeplerle gelişen beslenme sorunları, kronik diyareye bağlı malabsorbsiyon gibi çok sayıda faktör büyüme geriliğine yol açar. Literatürde özellikle MPS IH, MPS II (ağır formu), MPS IV, MPSVI ve MPS VII de büyüme geriliğinin belirgin olduğu ifade edilmektedir (3). Hastaların boy SDS ortalama ve standart sapma değeri  $-2,0 \pm 1,5$  (medyan -3,3), tartı SDS ortalama ve standart sapma değeri  $-0,5 \pm 1,0$ 'dır (medyan -1,2) (Tablo 4.1.3). Sonuçlara göre boy ortalamasının 3. persentile denk geldiği söylenebilir. En düşük başvuru boy ve tartı SDS ortalama ve standart sapma değeri sırasıyla  $-3,8 \pm 2,1$  (medyan -3,8) ve  $-2,2 \pm 1,3$  (medyan -2,0) ile MPS tip IV hastalarındadır. Literatürde tüm MPS hastaları arasında yapılan çalışmada Albano ve arkadaşları 19 hastanın %63'ünde ölçümlerin -2 SDS ve altında olduğunu (104), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda yapılan tez çalışmasında MPS hastalarının %50'sinin ölçümlerinin -2 SDS ve altında olduğunu belirtmişlerdir (92). Çalışmada 43 (%48) hastanın boyu -2 SDS altında görülmüştür. Sadece 3 MPS tip IV hastasında (n:17) boy -2 SDS üstündeydi. Bu 3 hastanın ölçümleri 11, 24 ve 33. aylarda alınan ölçümlerdi. Literatürde 354 MPS tip IVA hastasının büyüme eğrilerinin incelendiği bir çalışmada, erkek hastaların doğum boylarının ortalama 52,6 cm, kızların ortalama 52,1 cm olmasına rağmen, 18 yaşında erişkin boylarına ulaşan hastaların, SDS'nin erkeklerde ortalama -7,4, kızlarda ortalama -7,2 olduğu belirtilmiştir (105). Bu sonuca göre çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan, yaşları nispeten küçük olan bu 3 hastanın da, ilerleyen zamanlarda boylarının -2 SDS altına ineceği öngörülebilir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer bir tez çalışmasında MPS tip IVA hastalarında boy kısalığı oranı %89,5 olarak verilmiştir (92). Tüm literatürlerde de bizim çalışmamızdaki gibi en fazla boy kısalığı MPS tip IV hastalarında gözlenmektedir. Yine literatürde MSP tip I hastalarında boy kısalığına sık rastlandığı ifade edilirken, hasta grubundaki az sayıda MPS tip IH hastasının boylarının SDS ortalama ve standart sapma değeri  $-2,6 \pm 1,3$  dür. İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında MPS tip I hastalarında boy kısalığı %40 olarak verilmiştir (92). Literatürde Hurler sendromu tanıli hastalarda hematopoetik kök hücre nakli öncesi boy SDS -2 altındaki hasta sıklığı 48 hasta arasında %9 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubunda nakil ve ortalama 7 yıllık takip sonrası boy kısalığı oranı %71'e yükselmiştir. Sonuçta literatürde, Hurler sendromunda nakle rağmen boy kısalığının yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir (102). Çalışma grubunda boy kısalığına en az, MPS tip II hastalarında

rastlanmıştır. Hastaların 10'undan sadece 2'sinde SDS -2'nin altındadır. Young çalışmasında, MPS tip II hastalarında boyların 4-5 yaşa kadar yaşitlarına göre uzun gibi görüldüğünü belirtmiştir (107). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında MPS tip II hastalarında boy kısalığı oranı %9 olarak bildirilmiştir (92). Enzim yerine koyma tedavisini araştıran 18 vakalık bir çalışmada ise, boy kısalığı %55,5 oranındadır. Bu grupta 6-9 yaş arası çocuklarda boy kısalığı olan sadece 1 hasta bildirilmişti, diğer hastalar daha ileri yaşta idi (108). Çalışmamızda 26 MPS tip III hastasından, boyu -2 SDS altında olan 5 hasta (%19) mevcuttur. Valstar ve arkadaşlarının çalışmasında 32 MPS tip III hastasından 10'unda SDS -2'nin altındadır (46). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında MPS tip III hastalarında boy kısalığı oranı %16,7 olarak verilmiştir (92). MPS tip VI hastalarımızda boy SDS ortalama ve standart sapma değeri  $-3,3 \pm 2,6$ , ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında boy SDS ortalama ve standart sapma değeri bizim çalışmamıza benzer şekilde  $3,3 \pm 2,4$  olarak bildirilmiştir (67).

Hastalar arasında en düşük tartı ve VKİ SDS ortalama ve standart sapma değeri MPS tip IV hastalarında  $-2,2 \pm 1,3$  olarak gözlenmiştir. MPS tip IV hastalarında VKİ ortalama ve standart sapma değeri  $17,1 \pm 2,2$ 'dir. Literatürde büyüme geriliği ve vücut kitle indeksi en çok MPS tip IV hastalarında incelenmiştir, Montano ve arkadaşlarının 354 hastayı inceledikleri bir çalışmada VKİ ortalama ve standart sapma değeri erişkin yaştaki erkeklerde  $24,7 \pm 6,1$ , kadınlarda  $25,6 \pm 5,4$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulunmuştur (105). VKİ hesaplamasında bilindiği üzere, pay kısmında tartı, payda kısmında boy olduğundan, ilerleyen yaşlarda payın büyüüp, paydanın düşük kalması nedeniyle hesaplanan VKİ yükselecektir. Bizim çalışmamızdaki değerler hastalarımızın başvuru değerleridir ve bu hastaların başvuru yaşı ortalama 5,5 yaştır. Çalışma grubundaki MPS hastaları için ortalama VKİ  $16,8$   $\text{kg/m}^2$ 'dir. Literatürde obstrüktif uyku apne için başvuran MPS hastalarında genel bir oran olarak VKİ  $19,9$   $\text{kg/m}^2$  olarak verilmiştir (109). Bu oranın bizim ortalamamızdan daha yüksek olmasının sebebi, muhtemelen obstrüktif uyku apne belirtileri olan seçilmiş bir MPS grubu olmasından kaynaklanabilir.

Çalışma grubunda baş çevresi SDS ortalama ve standart sapma değeri  $0,7 \pm 0,3$ 'tür. En yüksek baş çevresi SDS ortalama ve standart sapması  $1,5 \pm 1,0$  (medyan: 1,2, dağılım: 0,7 - 3) değeri ile MPS tip I hastalarındadır. Hastalarda başvuru muayenelerindeki ölçümlere göre makrosefali sıklığı %17,8 saptanırken, relatif makrosefali %45,5 değeri ile belirgin sık rastlanan bulgulardan olmuştur. Sadece 2 hastada mikrosefali olup, bunlardan bir MPS tip VI hastasında boy SDS'nin çok düşük olması nedeniyle aynı zamanda relatif makrosefali olarak

değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.1). Literatürde Scwarthz ve arkadaşlarının 77 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada hastaların erken dönemde baş çevresi ölçümlerinin -2 SDS ile +2 SDS arasında saptandığı, ilerleyen yaşlarda makrosefali sıklığının arttığı bildirilmiştir (110). Valstar MPS tip IIIA hastalarında yaptığı çalışmasında makrosefali oranını 3/32 (%9,3) olarak bildirmiştir (46). Çalışmamızda MPS tip III tanılı hastalarımızda makrosefali 12/26 (%46,1) oranında saptanmıştır. Bu gruptaki 6 MPS tip IIIA hastasından sadece birinde (%16,6) baş çevresi +2 SDS'nin üzerinde saptanmış, makrosefali hastaların daha çok MPS IIIB alt tipinde olduğu görülmüştür (5/8).

Poliklinik izlemi sürdürülebilen 69 hastanın 17'si kaybedilmiştir (Tablo 4.1.5). İzlemdeki hasta grubunda mortalite sıklığı %24 olup, tipler arasında oran benzerdir. Ancak farklı gruplar için ölüm yaşları farklıdır. Çalışma grubunda MPS tip I hastalarından 2'si 8 yaşında kaybedilmiştir (Tablo 4.1.6). Moore ve arkadaşlarının 196 MPS tip I hastasını incelediği çalışmada, MPS tip I hastalarının genel olarak yaşam beklentisinin ortalama 11,6 yıl olduğu, Hurler sendromlu kaybedilen hastaların medyan yaşının 8,7 yıl olduğu bildirilmiştir. Bu rakamlara hematopoetik kök hücre nakilli hastalar dahil edilmemiştir (14). Çalışmada MPS tip II tanılı 9 ve 12 yaşlarında iki hasta kaybedilmiştir. Schwartz ve arkadaşlarının 77 MPS tip II hastası üzerinde yaptığı çalışmada 9 hastanın ortalama 15,1 yaşta kaybedildiği bildirilmiştir (110). Holt ve arkadaşlarının 50 MPS tip II'li çalışmasında 8 hastanın ortalama 12,3 yaşta (dağılım 1,9 - 21,1 yıl) kaybedildiği bildirilmektedir (111). Literatürdeki hastalarda 2 yaş kadar erken veya 21 yaş geç bir yaşta kaybedilen hastalar bildirilmektedir. Çalışma grubundaki 4 MPS tip III hastası ortalama ölüm yaşı 9,6 yaş olmak üzere 7,5 - 11 yaşlar arasında kaybedilmiştir. Malm ve arkadaşlarının İsveç'te takip ettiği 22 hastanın 12'si ortalama 17,6 yaşta, 5,3 - 31,2 yaşlar arasında kaybedilmiştir (47). Valstar ve arkadaşlarının 110 MPS tip IIIA hastasında yaptığı izlemde 65 hastanın kaybedildiği medyan yaş 18'dir (dağılım 6 - 59). Ölüm nedeni saptanabilen 41 hastadan 27'sinde pnömoni, 4'ünde beslenememe, 7'sinde açıklanamayan ani ölüm, birinde sepsis, birinde kaza sebebiyle ölüm bildirilmiştir (46). Çalışmamızda kaybedilen hastaların ölüm nedenleri ile ilgili ailelerden sağlıklı bir bilgi elde edilememiştir. Kaybedilen hastaların ortalama ölüm yaşı, İsveç ve Hollanda'da yapılan çalışmalara göre daha küçüktür. Kuzey Avrupa ülkelerinde ölüm daha çok pnömoni nedeniyle olmuştur. Kronik hastalıkları nedeniyle sürekli bakım ve destek tedavisi gereken MPS hastalarında, evde ve sağlık kuruluşlarındaki bakım, sağlık hizmetlerine ulaşım ve sosyoekonomik düzeyin hasta sağ kalımı üzerine önemli etkisi olduğu düşünülmüştür. Hastalarımızın kesin ölüm nedenleri bilinmese de, ölümlerin beklenenden

daha erken yaşta gerçekleşmesi, hastalığın genetik farklılıklarından kaynaklanabileceği gibi mevcut sağlık hizmeti standartları ve sosyoekonomik koşullardan da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kaybedilen 3 MPS tip IV hastasında ortalama ölüm yaşı 10'dur. İskelet bulgularının ağır olduğu MPS tip IV'te, atlantoaksiyel subluksasyon ve servikal myelopati erken yaşta ölüm nedenlerinin başında gelir, hastalar genellikle daha geç yaşta toraks deformitesi sonucu gelişen restriktif akciğer hastalığı veya kardiyak tutulum nedeniyle kaybedilir, Morquio sendromunda 50-60 yaşlara kadar yaşam beklenir (25). Çalışmamızda çocukluk ve erişkin dönemlerinde ölen hastalarımız olmuştur. MPS tip VI hastalarımızın ölüm yaşları, 7,8, 13 ve 15 yaş olmak üzere, ortalama 10,7 yaştır. Literatürde, hastalığın ağır formunda ölümün, adolesan dönemde veya 20'li yaşların erken dönemlerinde, infeksiyonlar, operasyon sırasında gelişen komplikasyonlar veya kardiyak tutulum nedeniyle olduğu ifade edilmektedir. Hafif formda ölüm 5. veya 6. dekatta gerçekleşir (3). Sağlık sisteminde düzenlenmesi gereken bilgi alt yapısı sayesinde, hastaların ölüm nedenlerinin saptanabilmesi, yaşam beklentisini uzatacaktır.

Çalışmada hastaların doğum tartıları ortalama ve standart sapma değeri  $3,416 \pm 702$  g (medyan: 3,450 g, dağılım: 1,750 – 5,750 g) saptandı (Tablo 4.1.7). Doğum boyları ortalama ve standart sapma değeri  $51 \pm 2,1$  cm hesaplandı (medyan: 51 cm, dağılım: 46 - 55 cm). Brezilya'da 113 MPS hastasında yapılan çalışmada, doğum tartısı ortalama ve standart sapma değeri  $3,409 \pm 594$  g (2,200 - 5,100 g), doğum boyu ortalama ve standart sapma değeri ise  $50,3 \pm 2,7$  cm olarak bildirilmiştir. Tüm doğumların term olduğu ifade edilmiştir (100). MPS tip IV hastalarını içeren bir çalışmada doğum tartısı ortalama ve standart sapma değeri erkeklerde  $3,590 \pm 580$  g, kızlarda  $3,500 \pm 700$  g bildirilmiştir (105). Sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Valstar bir çalışmasında 76 MPS tip IIIA hastası için ortalama doğum tartısını  $3,534$  g bildirmiş, 52 MPS tip IIIB hastasında da doğum tartısının normal aralıkta olduğunu söylemiştir (43,44). Bizim çalışmamızda MPS tip III için ortalama tartı  $3,543 \pm 772$  g hesaplanmıştır. Bir hastanın term 2100 g, birinin term 5750 g doğduğu öğrenilmiştir. İki hastada preterm doğum öyküsü, bunların birinde de in vitro fertilizasyon yöntemi ile gebelik olduğu öğrenilmiştir. MPS tip III hastalarından (n:26) 7'sinin (%27) asfiktik doğum öyküsü, birinin evde doğum öyküsü vardı. MPS tip III hastalarında bulguların başlangıç yaşının ortalama 23,9 ay olmasına rağmen, asfiktik doğum öyküsü bulunanlarda ilk bulgu yaşı ortalama 13,1 ay bulunmuştur. Perinatal sorunu bulunan MPS tip III hastalarının bulgularının erken dönemde başlayıp, erken tetkik edilmesinin, hastalarda tanının erken konulmasını sağladığı düşünülmektedir. Brezilya'da MPS hastalarında yapılan bir çalışmada

preterm oranı 8/113 bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda preterm doğum oranı 3/90 bulundu, postterm doğan bebek bulunmamaktaydı. Gestasyon haftasına göre doğum tartılarını Lubchenco eğrisine yerleştirdiğimizde hastaların %82,2'sinin AGA, %5,6'sının SGA, %12,2'sinin LGA olduğu görüldü (Tablo 4.1.9). Ülkemizde SGA insidansı bir çalışmada %9,1, LGA insidansı %9,9 olarak gösterilmiştir (112,113). Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğum sıklığı %12,7 olarak verilmiştir (114). Topluma göre MPS hastalarında preterm doğum ve düşük-yüksek doğum tartılı doğum insidansı arasında fark görülmedi.

Hastalarımızın %81,1'inin normal spontan vajinal doğumla, %18,9'unun da sezaryen doğumla dünyaya geldiği öğrenildi (Tablo 4.1.8). Brezilya'da yapılan çalışmada sezaryen oranı %53,1, normal spontan vajinal doğum oranı %46,9 görülmüştür (100). Valstar Hollanda da bu oranı 4/76 olarak açıklamıştır (46). Ülkelerin sosyokültürel özellikleri sezaryen doğum sıklığını değiştirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerisine göre sezaryen doğum tüm doğumların %10-15'i kadar olmalıdır (115). Bizim çalışmamızdaki oran DSÖ oranına daha yakındır.

Hasta grubunda akraba evliliği sıklığı %75 olarak görüldü (Tablo 4.1.10). Tipler arasında en fazla akraba evliliği %88,2 ile MPS tip IV ve %84,6 ile MPS tip III hastalarında görüldü. Çalışmada akraba evliliğinin en az görüldüğü tip, X kromozomu ile kalıtılan MPS tip II'dir. Otozomal resesif hastalıkların çoğu akraba evlilikleri sonucu ortaya çıkar. X kromozomu ile kalıtılan MPS tip II hariç, diğer MPS tiplerinde akraba evliliği, hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır (3). Brezilya'daki çalışmada 96 MPS hastasında akraba evliliği sıklığı %20,8 görülmüştür (100). Ülkemizdeki çalışmalarda MPS hastalarında akraba evliliği sıklığı; Emre ve arkadaşları tarafından %75, Apak ve arkadaşları tarafından %80, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda yapılan tez çalışmasında %52 olarak bildirilmiştir (92, 94, 116). Ülkemizde MPS tip VI hastalarında yapılan tez çalışmasında akraba evliliği sıklığı %82,5 bulunmuştur (67). Çalışmamızdaki oranın, literatürdeki diğer ülkelere göre yüksek, ülkemizdeki verilerle yakın değerlerde olduğu görüldü. 15 ailede birden fazla çocukta benzer hastalık vardı ve hastaların %43,3'ünde ailede etkilenmiş birey bulunmaktaydı (Tablo 4.1.11). Aileler poliklinik kontrollerinde, hastalığın tekrar riski açısından bilgilendirilmiş ve bu konuda destek isteyen ailelere, İstanbul Tıp Fakültesi Prenatal Tanı Merkezi ve Genetik polikliniği tarafından yurtdışında prenatal tanı olanağı sunulmuştur.

Hastalarda ilk bulgu yaşı ortalama 1,7 yaş, başvuru yaşı ortalama 5,2 yaş iken, kesin tanı yaşı 6,8 yaş saptanmıştır (Tablo 4.2.3). Başvuru gecikme süresi ortalama 3,6 yıl, tanı

gecikme süresi ortalama 1,1 yıl olarak hesaplanmıştır. Brezilya’da yapılan 113 MPS hastasını içeren çalışmada ilk bulgu ortalama 1,5 yaş, kesin tanı ise ortalama 6,3 yaşta konulmuş (100). Albano ve arkadaşları çalışmalarında tüm tipler için kesin tanı yaşını 4 yaş olarak vermektedir (104). Literatürdeki farklı sonuçların, hastaların hangi alt tipten oluştuğuna bağlı olarak değiştiği düşünülebilir. MPS tip I hastalarında ilk bulgu yaşı ortalama 0,8 yaş, başvuru yaşı 3 yaş, kesin tanı yaşı 3,5 yaşdır. İlk yakınmalar kamburluk, başta büyüme, sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve fitik olmuştur. Hastaların başvuru gecikmesi 2,3 yıl, tanı gecikmesi 0,4 yıl saptanmıştır. Literatürde 302 MPS tip I hastasının incelendiği bir uluslararası çalışmada, hastaların 2 yaştan önce ilk belirtileri verdiği ve yakınmaların en çok; kamburluk, gelişme geriliği ve pnömoni olduğu bildirilmektedir (117). Sonuçlar çalışmamızla benzer bulunmuştur. Çalışmadaki MPS tip II hastalarında ilk bulgu yaşı ortalama 3 yaş, başvuru yaşı 5,8 yaş, kesin tanı yaşı 7,1 yaşdır. Hastaların başvurusundaki gecikme 2,8 yıl, kesin tanının konmasındaki gecikme 1,5 yıldır. Bu grupta ilk yakınmalar eklem kısıtlılığı, baş çevresinde büyüme ve karın şişliği olmuştur (Tablo 4.2.4). Literatürde 77 hastanın incelendiği bir çalışmada; vakaların ilk bulgu yaşı ortalama 1,5 yaş, kesin tanı yaşı 6 yaş olup, en sık yakınmaların eklem kısıtlılığı, kaba yüz görünümü, makrosefali ve karın şişliği olduğu bildirilmiştir (110). Hastalarımızda ilk bulguların özelliği ve tanı yaşı literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışma grubumuzda MPS tip III hastalarında ilk bulgu yaşı ortalama 2 yıl, başvuru yaşı 5,3 yıl, kesin tanı yaşı 7,6 yıl, başvuru gecikmesi 3,5 yıl, tanı gecikmesi 1,6 yıl saptanmıştır. En sık yakınmaların gelişme geriliği, karın şişliği, kaba yüz ve işitme kaybı olduğu görülmüştür. Valstar’ın çalışmasında, ilk bulguların ortalama 3 yaşta ortaya çıktığı, enzimatik tanı yaşının 4 yaş olduğu, en sık bulguların ise gelişme geriliği, davranış bozukluğu, yüzde kabalaşma olduğu bildirilmiştir (46). Çalışmamızda ilk bulgu yaşı benzerdir, ancak kesin tanının 7,5 yaş gibi geç olmasının sebebinin, hastaların metabolizma bölümüne geç yönlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. MPS tip IV hastalarında ortalama ilk bulgu yaşı 1,7 yıl, başvuru yaşı 6 yıl, kesin tanı yaşı 8,1 yıl, başvuru gecikmesi 4,2 yıl, tanı gecikmesi 0,9 yıl saptanmıştır. En sık ilk yakınmalar, göğüs kafesinde çıkıntı, boy kısalığı, kamburluk gibi iskelet sistemi bulguları olmuştur. Montano’nun 326 MPS tip IVA hastasında yaptığı çalışmada; ilk bulgu yaşı ortalama 2 yaş, kesin tanı yaşı 4,7 yaş olarak bildirilmiş, en sık bulguların iskelet sistemi bulguları olduğu saptanmıştır (24). Çalışmamızda kesin tanı yaşının, literatüre göre geç olmasının nedenleri içinde hastaların metabolizma bölümüne geç başvurmaları, gerekli tetkikler için laboratuvar olanaklarının kısıtlı olması ve bazı tetkiklerin hala yurtiçinde yapılamaması sayılabilir. MPS tip VI hastalarımızda ilk bulgu yaşı ortalama 1,4 yıl, başvuru yaşı 6 yaş, kesin tanı yaşı 8,1 yıl, başvuru gecikmesi 4,4 yıl,

tanı gecikmesi 0,6 yıl olarak hesaplanmıştır. En sık bulgular kamburluk, kaba yüz, baş çevresinde büyümedir. Literatürde Azevedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların çoğunun ilk bulgu yaşının 3 yaştan önce, ortalama tanı yaşının da 4 yaş olduğu bildirilmiştir. Kısa boy, kaba yüz ve görme kaybı en sık görülen bulgular olmuştur (99).

Hastalarda sık görülen patolojik muayene bulguları görülme sıklığına göre; kaba yüz görünümü (%85,6), kaba sert saçlar (%76,7), hepatomegali (%76,7), splenomegali (%67,8), kalın kaşlar (%66,7), kısa boyun (%64,4), diş eti hipertrofisi (%63,3), frontal çıkıklık (%62,2), depo hastalığını düşündüren görünüm (%60), küçük diş (%56,7), makrosefali (%55,6), makroglossi(%51,1), kifoz (%48,9), basık burun kökü (%48,9), kısa künt el parmakları (%47,8), kardiyak üfürüm (%44,4), hirsutizm (%44,4), korneada bulanıklıktır (%38,9) (Tablo 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3, 4.3.4, 4.3.5). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan tez çalışmasında patolojik fizik muayene bulguları ve görülme sıklığı; organomegali (%87,5), kaba yüz görünümü (%85), burun kökü basıklığı (%85), zeka geriliği (%62,5), boy kısalığı (%50), ellerde deformite (%50), kifoz (%45), korneada bulanıklık (%37,5) şeklindedir (101). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında patolojik fizik muayene bulguları sıklığı; kaba yüz görünümü (%61,5), kısa boyun (%61,5), inguinal ve umbilikal herniler (%60), zeka geriliği (%59,6), burun kökü basıklığı (%55,8), makrosefali (%50), boy kısalığı (%50), frontal belirginlik (%42,3) şeklindedir (92). En sık gözlenen patolojik fizik muayene bulguları diğer tez çalışmalarındakiler ile benzerdir.

Hastaların göz muayenelerinde en sık rastlanılan patolojik bulgular sıklık sırasına göre; korneada bulanıklık (%38,9), kırma kusurları (%18,9), strabismus (%10), glokom (%5,6), papil ödemdir (%3,3) (Tablo 4.3.4). Bu bulguların dışında bir MPS tip VI hastasında nistagmus, bir MPS tip IV hastasında ptozise, bir MPS tip VI hastasında retinal dejenerasyona, bir MPS tip II hastasında maküler katlantıya rastlanmıştır. 29 MPS hastasının incelendiği bir çalışmada patolojik göz muayenesi bulguları; korneada bulanıklık (%55), göz kapağı kalınlaşması (%24), retinal katlantı (%24), optik sinir atrofisi (%23) olarak bildirilmiştir (118). Valstar'ın çalışmasında yaş ortalaması 44 olan 18 MPS tip III hastasından 6'sında retinitis pigmentosa görülmüştür (46). İleri yaşta ortaya çıkan, yan görüşün bozulmasına ve gece körlüğüne sebep olan retinitis pigmentosa bulgusunun, bizim hastalarımız arasında erişkin yaş grubuna ait hasta olmadığından görülemediği düşünülmektedir. Ptozis ve nistagmusun nörolojik bulguların ağırlaştığı hastalarda görülebileceği düşünülmektedir.



Çalışma grubumuzda kaba sert saç görülme oranı %76,7 idi. MPS tip III hastalarında 14 hastada görülen sarı saç ve sarışın fenotipin literatürde bildirilmeyen bir bulgu olduğu saptandı.

Hastalarda ameliyat öyküsü sıklığı sırasıyla; adenoidektomi (%41,9) inguinal herni ameliyatı (%37,4), tonsillektomi (%20,3), timpanik membrana ventilasyon tüpü takılması (%18,9), timpanoplasti (%13,5) ve umblikal herni ameliyatı (%6,8) şeklindedir (Tablo 4.3.6). Ayrıca 4 hastaya suboksipital kraniyektomi ameliyatı, 3 hastaya skolyoz düzeltme ameliyatı yapılmıştır. Vieira'nın 113 MPS hastası üzerinde yaptığı çalışmada; adenoidektomi (%49), umblikal herni ameliyatı (%38), inguinal herni ameliyatı (%35,8), tonsillektomi (%24), timpanik membrana ventilasyon tüpü takılması (%19) oranında gerçekleştirilmiş, 2 hastaya ayak düzeltme ameliyatı, 2 hastaya skolyoz düzeltme ameliyatı, 2 hastaya ventriküloperitoneal şant ameliyatı yapılmıştır (100). Gerçekleştirilen operasyonlar literatürdeki çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yapılan bu ameliyatlar hastalığın komplikasyonlarını tedavi etmekte ve hastaların hayat kalitesini arttırmaktadır.

MPS tip III hastalarımızın 7'sinde (%29) hayatlarının bir döneminde kronik veya tekrarlayan ishal olmuştu (Tablo 4.3.7). İsveç'te 22 hastanın incelendiği bir çalışmada oran %68 verilmiştir (47). Valstar bir çalışmasında oranı %70, diğer çalışmasında %82 olarak vermiştir (44,46). Moog ve arkadaşlarının MPS tip IIIB üzerinde yaptıkları çalışmada oran %30 olarak verilmiştir (45). Literatürdeki kronik veya tekrarlayan ishallerin oranlarının bir kısmı, bizim çalışmamıza göre yüksek orandadır. MPS tip III hastalarında ishalin nedeni tam olarak açıklanamasa da, otonom sinir sistemi bozukluğu mekanizması ön planda düşünülmektedir. Tekrarlayan veya uzun süren ishalin tedavisi için, laktozsuz diyet ve yoğurt önerilmekte, laktobasillus bakterilerinin kolonizasyonunun arttırılarak ishalin önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Vakalar ilerleyen yaşlarda immobilizasyona bağlı olarak gelişen konstipasyona eğilim göstermektedir. (20,21). Bizim hastalarımızda çalışmanın yapıldığı ülkelere göre düşük oranlara rastlanmasının nedeni, yöresel beslenme şekli ve vakalarımızın yaşlarının daha küçük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ağır tutulumlu vakalarda, ailelerin mücadele ettiği birçok sorunun yanında, daha az dikkat çeken bir bulgu olabileceği düşünülmüştür.

Mukopolisakkaridoz hastalarının 76'sının 13'ünde (%17) konvülziyon öyküsü saptandı (Tablo 4.3.8). Konvülziyon tipleri 3 hastada ateşli, 10'unda ateşsizdi. Hastaların 6'sı (%25) MPS tip III tanılıydı, hepsinde konvülziyonlar ilaç tedavisi ile kontrol altına

alnabilmişti. Konvülsiyon görülme sıklığını Valstar MPS tip IIIA çalışmasında %66, MPS tip IIIB çalışmasında %50, Moog ise MPS tip IIIB çalışmasında %55 olarak vermiştir (44, 45, 46). Ülkemizde çocuk psikiyatrisi uzmanları tarafından yapılan bir ilaç çalışmasında, 12 MPS tip III hastasından birinde konvülsiyon bildirilmiştir (52). Çalışmamızdaki oran düşüklüğünün nedeni, hastaların genotip farklılıkları ve yaş ortalamalarının küçük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ağır tutulumlu MPS tip II vakalarında konvülsiyon görülmesi beklenmektedir (3). Bizim çalışmamızda MPS tip II hastalarında oran %11 çıkmıştır, Schwartz MPS tip II hastalarında oranı %13 bildirmiştir (110). Sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Hastalarda davranış sorunları sıklık sırasına göre; hırçınlık (%40), hiperaktivite (%40), huzursuzluk (%27), agresif hareketler (%23), ağlama krizleri (%18), dikkat eksikliğidir (%18) (Tablo 4.3.9). Vakaların büyük kısmını MPS tip III hastaları oluşturmaktadır. Çalışmada, öfke nöbetleri, zararlı davranışlar, dikkat eksikliği, tedirginlik, stereotipik hareketler ve periyodik çılgınlıklar gibi davranışların MPS tip III hastalarına özgü bulgular olduğu gözlemlenmiştir. MPS tip III hastalarının 23'ünde en az bir davranış sorunu görülmüştür. Valstar 44 MPS tip IIIB hastasının 41'inde davranış sorunları bulunduğunu, ortalama 5 yaşında ortaya çıkan bu davranış sorunlarının en çok rastlanılanlarının; huzursuzluk, öfkeli kişilik yapısı, agresif ve yıkıcı davranışlar, çılgılık krizleri olduğunu bildirmiştir (44). Aynı araştırmacı başka bir çalışmasında 87 MPS tip IIIA hastasından 83'ünün davranış sorunlarının hırçınlık, öfke, ani çılgınlıklar, tedirginlik, stereotipik hareketler ve kompulsif davranışlar olduğunu ifade etmiştir. 5 yaş öncesi davranış sorunu gösteren hastaların oranı %74 iken, 10 yaş öncesi davranış sorunu gösteren hastaların oranı %94' yükselmiştir (46). Ülkemizde çocuk psikiyatrisi uzmanlarının yaptığı çalışmada 12 hastada en çok, huzursuz ve kaotik davranış paterni görülmüş, birçok hastada da öfke nöbetleri ve çılgınlıklar gözlenmiştir. Hastalarda bulgu yaşı ortalama 3-5 yaşlar arasındadır, sadece bir hastada bulgu yaşı 18 ay kadar erken bildirilmiştir (52). Colville ve Bax'ın 258 MPS hastasının davranışlarını incelediği çalışmada, MPS tip I hastalarında, tedirginlik (32/49), aşırı hareketlilik (20/49), yıkıcı hareketler (4/49) bildirilmiştir. MPS tip II hastalarında, tedirginlik (35/48), aşırı hareketlilik (33/48), yıkıcı hareketler (20/48) saptanmıştır. Bu grup hastalardan yaşları daha küçük olanlarda tedirgin, korkak davranış özelliğinin diğer tiplere oranla daha çok gözlemlendiği belirtilmiştir. MPS tip III hastalarında, tedirginlik (53/96), aşırı hareketlilik (66/96), yıkıcı hareketler (55/96), MPS tip IV hastalarında, tedirginlik (9/25), aşırı hareketlilik (2/25), yıkıcı hareketler (1/25) bildirilmiştir. MPS tip III dışındaki hastaların genellikle 5 yaşından sonra belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastaların genelinde en sık görülen davranış sorunu aşırı hareketlilik olmuştur,

ev ziyaretleri sırasında fiziksel kısıtlaması olmayan hastaların sıklıkla ev içinde koşuşturdukları, oturdukları zamanlarda da çılgık atma, yanındakilerin saçını çekme gibi davranışlar gösterdiği bildirilmiştir. Fiziksel kısıtlamaları olan hastalarda ise, elbiselerini ya da diğer cisimleri emme ve ısırma davranışı sık görülmüştür. Yaşları 5-14 yaş arasında olan %70 hastada başparmak emme alışkanlığı gözlemlenmiştir (119). Bu çalışmalar bize MPS tip III hastalarında davranış sorunlarının genellikle benzer kalıplarda görüldüğünü, ancak diğer tiplerde de davranış sorunlarının görülebileceğini anlatmaktadır. Bu gibi uzun seyirli ve ilerleyici hastalıklarda, hastalığın bilinen patolojileri dışında, ailelerin ve hastaların psikolojik ve sosyal yönden desteklenmesinin önemi büyüktür. MPS hastalarının büyük kısmında zeka etkilenmemektedir, ancak fiziksel kısıtlamalar gelişimi engellemekte, yaşlarına göre daha geri görülmelerine neden olmaktadır. Özellikle davranış sorunları ön planda olan MPS tip III hastalarının destek tedavisine gereksinimleri değerlendirilmelidir.

Uyku problemi değerlendirilen 57 hastanın, en sık sorununun %45,6 oranında uykuya dalamama olduğu görüldü (Tablo 4.3.10). Gece sık uyanma, gün içinde uyuklama, sabahın erken saatinde uyanma ve gece terörü diğer uyku problemleri arasındaydı. MPS tip III'te uykuya dalamama problemi %81,8 oranında görülmekteydi (Tablo 4.3.10). Tüm MPS hastalarının %19,3'ü, MPS tip III hastalarının ise %40,9'u uyku sorunu nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. En sık kullanılan ilaçlar, antihistaminikler, antipsikotikler ve melatonin idi. Gece horlaması en sık MPS tip IV, MPS tip I ve MPS tip II olmak üzere hastaların %48'inde bulunmaktaydı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 12 MPS hastasından 9'unda farklı uyku sorunları bildirilmiştir (52). Valstar çalışmasında 92 MPS tip IIIA hastasının 79'unda ortalama 4 yaşında başlayan uyku sorunundan bahseder (46). Diğer çalışmasında 44 MPS tip IIIB hastasını incelemiş, uykuya zor dalma ve uykuda yürüme yakınmalarının %63 oranında görüldüğünü rapor etmiştir. Ayrıca hastalarının uyku bozukluklarının, çeşitli davranış problemleriyle birlikte epizodlar halinde görüldüğünü, semptomsuz dönemlerin de olduğunu ifade etmiştir (44). Bax ve Collevile çalışmasındaki MPS tip I hastalarının %59 oranındaki uyku problemlerinin daha çok, öksürük ve uyku apne sendromu nedeniyle oluştuğunu belirtmişlerdir. MPS tip II hastalarında %32 oranında görülen uyku problemlerinin toplumda 3 yaş için verilen %13 oranından daha sık olduğunu bildirmişlerdir (%32). Bu araştırmacılara göre MPS tip III uyku problemlerini en fazla görüldüğü gruptur. Ailelerin en sık yakınmalarının gece boyu ayakta durma (%45), evin içinde dolaşma (%38), bazı hastalarda da gece yarısından sonra şarkı söyleme ve bağırma (%15) olduğunu bildirmişlerdir. MPS tip VI hastalarında uyku probleminin görülme sıklığı diğer tiplere göre daha azdır (119). Fraser ve

arkadaşları 141 MPS tip III hastasında uyku problemi sıklığını %91,5, ilaç kullanımını %77,5 olarak bildirmektedir. Melatonin ve antihistaminik ilaçların en yaygın kullanıldığını, melatonin ve benzodiazepin grubu ilaçların en etkili ilaçlar olduğunu gözlemlemişlerdir (91). Çalışmamızda da sık rastlanılan uyku sorunlarının sadece gece değil, gündüz de, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini bozan bir faktör olduğu görülmüştür. Çalışma sırasında hastaların belirli periyotlarla sorunsuz uydukları, böyle zamanlarda ertesi gün davranış sorunlarının azaldığı aileler tarafından ifade edilmiştir. MPS tip I, tip II ve tip VI hastalarında uykuda horlama, uyku apne belirtisi ve uyku kalitesini bozan bir faktör olarak önemlidir, gereğinde cerrahi yaklaşım hastaların yaşam kalitelerini arttıracaktır. Apne dışında uyku sorunları yaşayan hastalara ilaç tedavisi denenmelidir. Uyku düzeninin sağlanmasıyla zihinsel fonksiyonlarda düzelme görülebilmektedir. İlaç etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk tercih edilmesi gereken ilacın melatonin olması gerektiği, eğer fayda görülemezse diğer ilaçların verilebileceği bildirilmiştir (91). Ayrıca ailelerin uyurgezerlik, uyuyamama gibi davranışlar gösteren çocukları için, evlerinde güvenlik artırıcı düzenlemeleri yapmaları ebeveynlere hatırlatılmalıdır.

Beslenme güçlüğü MPS hastalarında sık görülen bir sorundur (Tablo 4.3.12). Beslenme öyküsü alınan 54 MPS hastasının %35'inde beslenme sorunu bulunmaktaydı. En çok MPS tip III hastalarının (%82,6) beslenme sorunları yaşadığı görüldü. MPS tip III hastalarından 23'ü beslenme zorluğu yaşamaktaydı, biri nazogastrik tüple, biri gastrostomi tüpü ile beslenmekteydi. Moog'un erişkin döneme ulaşmış 20 MPS tip IIIB hastasında yaptığı çalışmada 16 hastada yutma zorluğu, 6 hastada gastrostomi aracılığı ile beslenme bildirilmektedir (45). Malm 22 MPS tip III hastasının 30 yıllık izleminde, gastrostomi tüpünün kullanılma oranını %50 olarak vermiştir (47). Holt MPS tip II hastalarında yutma güçlüğü'nün %48 oranında olduğunu, %29 hastanın ebeveyni yardımıyla beslendiğini bildirmiştir (111). Bizim çalışmamızda da beslenme güçlüğüne literatürdeki oranlara benzer şekilde sıkça rastlanmıştır. Hastaların yaşları ilerleyip bulguları ağırlaştıkça, beslenme problemi de ağırlaşmakta ve sonunda gastrostomi tüpüne gereksinim duyulmaktadır.

Hastaların %43'ünde gelişim basamaklarında gecikme görülmektedir (Tablo 4.3.14). Geç konuşma %15,6, geç yürüme %8,9, konuşma ve yürümenin birlikte gecikmesi %18,9 oranında görülmüştür. MPS tip II hastalarında gelişim basamaklarının %60 oranında normal geliştiği, %40'ında konuşmanın geciktiği görülmüştür. MPS tip III hastalarının %65,4'ünün normal gelişim basamaklarını gösterdiği, %11,5'inin geç konuştuğu, %23'ünün hem geç konuştuğu hem de geç yürüdüğü görülmüştür. Hastaların 36'sında WISC-R testi uygulanmış

olup, 25'inde (%69,4) test anormal sonuçlanmıştır (Tablo 4.3.15). MPS tip III hastalarından WISC-R testi normal sonuçlanan olmamıştır. MPS tip IV grubunda ise sadece birinde anormal sonuçlanmıştır. Denver gelişimsel tarama testi II uygulanan 44 hastada, farklı parametrelerde anormal sonuçlar alınmıştır (Tablo 4.3.16). Daha sıklıkla MPS tip I, MPS tip II, MPS tip III hastalarında test anormal sonuçlanmış olup, MPS tip IV ve MPS tip VI hastalarının motor gelişimlerdeki geriliğin kişisel sosyal ve dil gelişimindeki geriliğe oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Albano ve arkadaşları MPS hastalarında gelişme geriliği oranını %42 olarak (8/19) bildirmiştir (104). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında zeka geriliği %59,6 oranında saptanırken (92), Emre ve arkadaşlarının çalışmasında %23,7 oranındadır (94). Literatürde zeka geriliğinin daha çok MPS tip IH, tip II (ağır), tip III ve tip VII hastalarına özgü bir klinik bulgu olduğundan bahsedilir (3). Schwartz 77 MPS tip II hastasını hafif ve ağır tutulumlu hastalar olarak karşılaştırmış, ağır tutulumlu hastalarda zeka geriliğini %100, dil gelişiminde geriliği %90 oranında saptamıştır. Hafif tutulumlu 17 hastadan 5'inde düşük okul başarısı, 3'ünde normal okula hiç gidememe, %41'inde dil gelişiminde gerilik bildirilmektedir. Ağır tutulumlu hastalarda nörodejenerasyonun görülmeye başladığı yaşı 6,2 yaş olarak vermiştir. Schwartz yüksek idrar GAG atılımının, dil gelişiminde gerilik, zeka geriliği ve düşük okul başarısı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (110). Holt ve arkadaşları MPS tip II hastalarında yaptığı çalışmada, dil gelişimindeki geriliğin hastalığın ağır formlarında daha fazla olduğu, bunda işitme kaybının etkili olabileceği, ince motor hareketlerin kaba motora göre daha çok etkilendiği, motor gelişimin 48.ay civarında etkilendiği bildirmişlerdir (111). Meyer ve arkadaşlarının 89 MPS tip III hastasında yaptığı nörolojik skorlamada; gelişim basamaklarının normal gelişimi %26 oranında, geç konuşma %40, geç yürüme %7, geç konuşma ve yürüme %26 oranında bildirilmiştir. Hastaların %75'inde gece idrar kaçırma, %65'inde gündüz de idrar kaçırma saptanmıştır (103). Malm MPS tip III hastalarında, kaba motor gelişimin 6-7 yaşına kadar normal geliştiğini, dil gelişiminin ise hastaların yarısında geciktiğini bildirmektedir. Hastalarından sadece biri normal zeka kapasitesine sahip olduğu için normal eğitim veren okula gidebilmiştir (47). Türkiye'de IQ testi sonucu 70'in üzerinde olan çocukların normal okula, 50-70 arasında olan çocuklar hafif zeka geriliği nedeniyle öğrenim becerilerini geliştirebilmesi için okulların kaynaştırma sınıfına veya özel eğitim merkezlerine, 50'nin altında olan çocukların ise özel eğitim merkezlerine gitmelerine izin verilir. Çalışmamızda hastaların %44'ü normal eğitim veren okullara, %55'i özel eğitim merkezlerine gitmekteydi (tablo 4.3.11). MPS tip III hastalarımızın ise tümü özel eğitim merkezlerinde eğitilmekteydi. Bilişsel fonksiyonlar ve fiziksel kapasite MPS hastalarında birbiri ile etkileşen iki önemli

değişkendir. Farklı tiplerde, değişik oranda merkezi sinir sistemi ve duyu organı tutulumu gözlenmiştir. Hastaların rutin poliklinik takibi sırasında, zeka testleri uygulanmalı ve eğitim durumları öğrenilmeli, işitme cihazı ve benzeri gereksinimleri karşılanmalıdır. Hastaların bağımlı yaşam tipinden ve çeşitli davranış sorunlarından kurtulmasının önemli bir yolu da, hastalığın ağırlığına göre alacağı eğitim şeklidir. Böyle bir eğitim, ailelerin ve hastanın konforu için tedavinin bir parçası gibi gözükmetedir.

Çalışmada toplam 41 hastanın kraniyal MRG değerlendirildi (Tablo 4.4.1). Bu MRG'lerden 3'ü normaldi. En sık tarif edilen patolojik bulgu, ak maddedeki perivasküler genişlemelerdi. MPS tip II hastalarında hidrosefali, mega sisterna magna, ak maddede gliotik odaklar ve serebral kortikal atrofi sıkça görüldü. MPS tip III hastalarında ise ak maddede perivasküler genişlemeler, serebral kortikal atrofi ve myelinizasyonda gecikme daha sık bulgular olarak karşımıza çıktı. MPS tip VI hastalarında ak maddede perivasküler genişlemeler, hidrosefali, araknoid kist sıkça görüldü. Vedolin ve arkadaşlarının 60 MPS hastasındaki (MPS tip I, tip II ve tip IV ) çalışmada, bu grup içerisinde en çok ak madde lezyonlarını ve en düşük beyin parankim hacmini MPS tip II hastalarında bildirmektedir. Spektroskopik MRG ile ölçülen metabolit oranlarının hastanın yaşı ile bağlantısı olmadığını göstermiştir. MRG bulgularının yoğunluğu ile enzim aktivitesi ve idrar GAG atılımı arasında bir bağlantı olmadığını söylemiştir (120). Matheus ve arkadaşlarının 6 MPS tip I, 12 MPS tip II hastasının MRG bulgularını incelediği çalışmada en çok; ak maddede anormal sinyaller, kortikal sulkuslarda genişleme, supratentöryal ventriküllerin boyutlarında artış, perivasküler alanda genişleme ve subaraknoid aralıkta genişleme görülmüştür. Periventriküler boşluktaki genişlemeden biriken mukopolisakkaritleri sorumlu tutarken, diğer bulguların bozulan beyin omurilik sıvısı akımı nedeniyle olduğunu düşünmüşlerdir. Bu çalışmada da MRG bulgularının yoğunluğu ile klinik belirtilerin ağırlığı arasında bir bağlantı gösterilememiştir (121). Holt'un MPS tip II hastalarında yaptığı çalışmada; 26 MRG tetkikinden 22'sinde (%85) patolojiye rastlanmış, en çok serebral parankimal atrofi (%28), hidrosefali (%12) ve büyük ventrikül boşluklarına (%9) rastlanmıştır. Tüm hastaların ventriküllerinde genişleme görülürken, sadece birinde zeka geriliği görülmesi dikkati çekmiştir (111). MPS tip II hastalarında, beyin parankim hacmi ve ventrikül boşluklarının ölçümü ile kognitif fonksiyonların bağlantısını araştıran bir çalışmada, kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların beyin parankim hacminin az, ventrikül hacminin artmış olduğu gözlenmiş, bu farkın 7 yaşın altında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (122). Farklı MPS tiplerinden 20 hastanın MRG bulgularının incelendiği bir çalışmada, zeka geriliği olan hasta grubunun hepsinde ciddi ak madde tutulumu görülmüş,

zeka geriliği olmayan 5 hastada da hafif ak madde lezyonları görülmüştür. Diğer kraniyal MRG bulguları için, iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Zeka geriliğinin özellikle ak madde tutulumu ile bağlantılı olduğunu ifade edilmiştir (123). MPS tip III hastalarında çeşitli oranlarda serebral korteks ve korpus kallozumun atrofik değişiklikleri görülmüş, görüntüleme bulgularının nörolojik belirtilerden bile önce başlayabileceği düşünülmüştür. Ancak klinik fenotip şiddeti ile MRG bulguları arasında bir bağlantı görülemediği. Bu nedenle, MRG ile nörolojik tutulum gösterilebilmesine karşın, nörolojik tutulumun ilerlemesi ile ilgili bilgi verilemeyeceği ifade edilmiştir (124). Vedolin'in yaptığı çalışmada 17 MPS tip VI hastasında değişik oranlarda ak madde tutulumu ve ventrikül genişlemesi görülmüş. Kognitif fonksiyonların etkilenmemiş olduğu ve heparan sülfat birikiminin olmadığı MPS tip VI hastalarında lezyonların varlığının sebebi anlaşılamamıştır (120). Çalışmamızda da literatürdeki gibi; MRG bulgularının geniş bir çeşitlilikte görülmesine karşın, ak maddeyi ilgilendiren lezyonların, zeka geriliğinin ağır olduğu tiplerde daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm dünyada yapıldığı gibi, periyodik aralıklarla yapılan görüntülemelerin, spinal kord basısı, hidrosefali gibi, tedavi edilebilir patolojilerin saptanması ve izlenmesi konusunda öneminin büyük olduğunu düşünülmüştür.

Çalışmada 19 spinal MRG'den 7'si normaldi (Tablo 4.4.2). MPS tip IV ve tip VI hastalarında görülen foramen magnum daralması ve spinal kord basısı en sık görülen bulgulardı. MPS tip IV hastalarında yapılan bir çalışmada, 11 hastanın kraniyal MRG'de patolojiye rastlanmazken, tüm hastaların odontoid çıkıntısının anormal yerleşimli olması dikkati çekmiştir. Bu hastalarda çeşitli oranlarda spinal kord basısı görülmüştür. Basının ciddiyeti ile semptomların şiddeti arasında bağlantı gösterilmiştir (125). Foramen magnum daralması, kalınlaşan ligamentler ve spinal kord basısı MPS tip VI hastalarında sık görülen bulgular olup, intrakraniyal basınç artışı geliştiğinde optik atrofi ve körlüğü neden olabilir (26). En uygun cerrahi zamanını belirlemek için, hastalar henüz semptomatik olmadan görüntülemelerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmada 17 hastanın 10'unda EEG normaldi (Tablo 4.4.3). Konvülsiyon öyküsü olan 13 hastanın 6'sında ateşsiz konvülsiyonlar bildirilmişti. MPS tip III hastalarımızdan ikisinin EEG'sinde keskin dalga aktivitesi, birinde parsiyel epilepsi bulgusuna rastlandı. Konvülsiyon öyküsü olan 2 MPS tip IV hastasının EEG'si normaldi. Ateşli konvülsiyon öyküsü olan MPS tip I hastasının EEG'sinde hızlı zemin aktivitesi görülmüştür. Ateşli konvülsiyon öyküsü olan MPS tip VI hastalarından 2'sinde keskin dalga aktivitesi görüldü. Ateşsiz konvülsiyonu olan bir MPS tip II hastasında disritmik EEG bulgusuna rastlanmıştır.

Literatürde 61 MPS hastasının incelendiği bir çalışmada, 13 hastada konvülsiyon öyküsüne rastlanmış, %70'inde ilaçla kontrol altına alınabilen fokal nöbetler gözlenmiştir. MPS tip I hastalarında 2/17, MPS tip II hastalarında 5/16, MPS tip III hastalarında 6/13 oranında konvülsiyon bildirilirken 11 MPS tip IV ve 4 MPS tip VI hastasında konvülsiyona rastlanmamıştır (126). MPS tip IIIA hastalarının uyku ve uyanıklık EEG'lerinin incelendiği bir çalışmada, en sık bulguların; normal uyku evrelerinin ilerlemesinde bozulma, normal uyku dikenlerinde verteks dalgalarının kaybı, uyku evrelerinin uzunluğunda değişiklik, delta dalgalarında düşük amplitüd gözlenmiştir (127). Bir başka çalışmada 13 MPS tip III hastası incelenmiş, 7'sinin EEG'si normal görülmüş, diğer EEG tetkikleri yaygın aktivite yavaşlaması şeklinde sonuçlanmıştır. Aynı hastalarda uyarılmış görsel potansiyel analizleri ve uyarılmış işitsel beyin sapı analizleri normal sonuçlanmıştır. Bu hastalarda EEG'nin ilk bozulan nörofizyolojik analiz olduğu sonucuna varılmıştır (128). Başka bir çalışmada 16 MPS hastasının EEG'sinde, normal zemin aktivitesi 6/16, düzensiz zemin aktivitesi 1/16, fokal ve multifokal epileptik odaklar 2/16 oranında bulunmuştur (129). Mukopolisakkaridoz hastalarında literatürde bildirildiği ve bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, konvülsiyonlar sık olmasa da görülebilmektedir. Hastaların nörolojik takibinde EEG'nin çekilmesi, klinik olarak ortaya çıkmayan epileptik aktivitenin görülmesini sağlayacak, böylece bir kısım uyku ve davranış bozukluğunun erken tedavisine olanak tanıyacaktır.

MPS hastalarından EMG tetkiki yapılan 12 hastanın 8'inde karpal tünel sendromuna rastlanmıştır (Tablo 4.4.4). MPS tip VI hastalarından 5'i, MPS tip I hastalarından ikisi ve MPS tip III hastalarından birinde EMG tetkikleri anormal sonuçlanmıştır. Literatürde karpal tünel sendromunun daha çok MPS tip I, tip II ve MPS tip VI hastalarında olduğu bildirilir (3). Yuen ve arkadaşlarının çalışmasında 10 MPS hastasında karpal tünel sendromu saptanmıştır. Hastaların farklı tiplere göre dağılımı değerlendirildiğinde; 7 MPS tip II, 2 MPS tip I ve 1 MPS tip VI bildirilmiştir. Karpal tünel sendromunda ortalama 6 yaşında ortaya çıkan ilk bulgular bilateral bilek ağrısı, gece rahatsızlık ve sık uyanma, aileler tarafından fark edilen elini kullanmama, kanatıncaya kadar el kemirme ve tırnak yeme, parestezi ve dokunmaya karşı hassasiyet şeklindedir. Bu yaş grubunda karpal tünel sendromunun en sık sebebi mukopolisakkaridozlardır (41). Wraith ve arkadaşları 18 EMG analizinden 17'sinde karpal tünel sendromu saptamıştır (42). Bulguların yavaş gelişmesi, hastaların yakınmalarını anlatamaması, servikal spinal daralma gibi ek sorunlar hastalığın saptanmasını zorlaştırmaktadır. Erken tanı ve tedavi önemlidir, bu nedenle EMG incelemesi hastalarda bulgular başlamadan önce planlanmalıdır.



Mukopolisakkaridoz hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğu sık görülmektedir. Kemik dokunun büyümesi ve mineralizasyonu, GAG depolanmasından etkilenir. MPS tip I, tip II ve tip VI hastalarında daha sık gözlenir. MPS tip III ve tip IV hastalarında nadiren rastlanır. Hastaların, eklem sorunları nedeniyle hareket yeteneklerindeki kısıtlılık, beslenme sorunları, güneş ışınlarından yeterli faydalanamama, pubertenin gecikmesi, seks hormonlarının azlığı, antiepileptik ilaç kullanımı gibi durumlar nedeniyle de kemik mineralizasyonu bozulmaktadır (3). Hastalarımızın DEXA sonuçlarında 31 hastanın 12'sinde düşük kemik mineral yoğunluğuna rastlanmıştır (Tablo 4.4.7). Kemik mineral yoğunluğu düşük saptanan hastaların tiplere göre dağılımı; 7 MPS tip VI, 3 MPS tip IV, 1 MPS tip III ve 1 MPS tip II'dir. Fung ve arkadaşlarının enzim yerine koyma tedavisi alan 10 MPS tip VI ve 4 MPS tip II hastasında DEXA ve bilgisayarlı tomografi yöntemini karşılaştırmış, çalışmanın sonuçlarında; doğru sonuçlara ulaşmak için elde edilen değerleri boya göre düzeltilmesi gerektiğini, DEXA yönteminin enzim yerine koyma tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğu ölçümü için kullanılabilir yöntem olduğunu ve D vitamini eksikliğinin sık görülen bir durum olduğunu bildirmiştir. Ayrıca MPS tip VI hastalarında kafatasında kalınlık artışı ve büyüme nedeniyle tüm vücut BMD ölçümü için mümkünse kafatasının daha az kullanılması önerilmiştir (130). MPS tip III hastalarında yapılan bir çalışmada heparan sülfatın kemikte biriken bir GAG olmamasına karşın, bu hastalarda da ileri dönemlerde diğer faktörler nedeniyle düşük kemik mineral yoğunluğu görülebileceği belirtilmiştir (131). Mısır'da yapılan bir çalışmada 10 MPS hastasından üçünde BMD düşük bulunmuştur (132). Çalışmamızda da MPS tip VI başta olmak üzere, farklı tipte MPS hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğu ölçülmüştür. Düşük kemik mineral yoğunluğu ölçülen hastalarda kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, parathormon, 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin değerlendirilip, gerekiyorsa kalsiyum ve D-vitamini desteği başlanması, yaşam şekli değişiklikleri ve fizik tedavi önerilmelidir. Her ne kadar osteopeni terimi kullanılsa da, GAG birikimi, beslenme yetersizliği, hareket kabiliyetinde azalma gibi pek çok faktörün birlikteliği aslında kemiğin mikro-mimari yapısını bozmaktadır, devam eden gelişimsel bir süreç nedeniyle osteomalazi teriminin kullanılması daha doğru olacaktır. Tüm MPS tiplerinde DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir. Osteomalazik hastalarda kemik ağrıları ve kırıklara eğilimin artması hasta konforunu oldukça etkilemektedir, bu hastalara gerektiğinde D vitamini ve kalsiyum desteği verilmelidir. Literatürde özellikle enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda, birçok değişkenin yanında bu ayrıntının sıkça atlandığı bildirilmektedir (132).

Çalışmada 62 hastanın idrar GAG atılımı ölçülmüş, bunların 44'ünde (%71) artışa rastlanmıştır (Tablo 4.4.8). En fazla atılım gözlenen MPS tip II hastaları olmuştur. MPS alt tipi bilinmeyenlerin yarısında, MPS tip I ve tip VI hastalarının 1/3'ünde atılımda artış görülmemiştir. Normalde sağlıklı kişilerde idrarla günde 3-15 mg arasında idrar GAG atılımı gerçekleşir. Bu miktar yaşa göre farklılık gösterirken, eklem hastalığı gibi durumlarda artar. Atılan miktar ilk yaşta en yüksek düzeydedir. 20 yaşa kadar idrarla atılan GAG miktarı azalır ve sonraki yıllarda sabit düzeylerde kalır. Normalde atılan GAG'ın %80'ini kondroitin-4-sülfat oluşturur. Daha az miktarlarda heparan ve dermatan sülfat atılır (133). Spot testlerde yalancı negatiflik ve pozitiflik olabilir. Gallegos en çok MPS tip III ve MPS tip IV'te yalancı negatiflikler bildirmektedir (133). Kantitatif ölçüm olan türbidite testlerinde yalancı negatiflik olmadığı, ancak MPS tip IV'te yaşla azalan keratan sülfat atılımı nedeniyle 9 yaş üstü bireylerde türbidite testinde bile yalancı negatiflik olabileceği bildirilmektedir (3,133). İdrarda en yüksek GAG atılımları MPS tip IH, tip II ve tip VI da görülmektedir (133). Albano ve arkadaşlarının farklı MPS tipleriyle yaptığı çalışmada hastaların %71'inde artmış atılım görülmüştür (104). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında hastaların %80'inde idrarda artmış idrar GAG atılımına rastlanmıştır (92). Çalışmamızda literatürdeki oranlara benzer sonuçlar bulunmuştur. Hastalarda kesin tanı yönteminin enzim analizi olduğu bilinmeli ve klinik bulguların varlığında normal idrar sonuçları hastalığı dışlatmamalıdır.

Mukopolisakkaridoz hastalıklarının henüz tanımlanmadığı dönemlerde bu hastalarda iskelet sistemindeki sorunların daha çok dikkat çekmesi nedeniyle tanıda iskelet displazileri ve hipotiroidi düşünülürdü. Mukopolisakkaridozlarda ortopedik sorunlar, çoğu zaman aileler tarafından erken fark edilir. MPS tip III dışında tanı sırasında, hemen bütün tiplerde tipik iskelet deformitelerinden bazıları bulunur (134). Dizostozis multipleks terimi MPS hastalarına özgü bir takım radyolojik bulguları özetlemek için kullanılır. Bunlar; kalvaryumda genişleme ve kalınlaşma, J sella, ovoid şekilli vertebralar ve vertebralarda anterior gagalaşma (özellikle alt torakal ve üst lomber), uzun kemiklerin diafizinde genişleme ve kısılma, metafizlerde düzensizlik, asetabular sığlaşma, femur başında hipoplazi, koksa valga deformitesi, metakarpların proksimal uçlarında sivrileşme, falanksların proksimal uçlarında genişleme, klavikulalarda kısılma ve kalınlaşma, kostalarda kalınlaşma şeklinde özetlenebilir (3). Radyolojik olarak MPS tiplerini ayırmak zor olsa da, MPS tip IH, tip IV ve tip VI hastalarında genellikle dizostozis multipleks bulguları ağır ve benzer şekildedir. MPS tip II'de bulgular genellikle daha hafiftir. En hafif bulgular kalvaryumda kalınlaşma, ovoid vertebra ve ilerleyen yaşlarda eklem kısıtlılığı şeklinde MPS tip III'te görülür. Dizostozis multipleks

bulgularına ek olarak MPS tip IV hastalarında platispondili de önemli ve sık görülen bulgudur (135). Hastaların düz grafilerinde en sık bulgular; kostalarda kalınlaşma (%89), kemik shaftlarında genişleme (%81,6), uzun kemiklerde tubulasyon yetersizliği (%78,9), vertebra korpuslarında anterior gagalaşma (%70,6), metakarp ve falankslarda kısalma ve kalınlaşma (%63), iliak kanatlarda yassılaşıma (%62,9), falanksların proksimal uçlarında genişleme (%60,9), metakarpların distal uçlarında genişleme (%56,5), metakarpların proksimal uçlarında sivrileşme (%54,3), diafizlerde kısalma ve genişleme (%54,3), asetabular sığlaşma (%53,4), J sella (%51,9), platispondili (%44,1), ovoid vertebra (%41,2), koksa valga deformitesi (%40), hipoplazik vertebra (%38,2), kalvaryumda genişleme (%37) olmuştur (Tablo 4.4.10, 4.4.11, 4.4.12, 4.4.13, 4.4.14, 4.4.15, 4.4.16). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan diğer tez çalışmasında sıklık sırasına göre düz grafi bulguları; metakarp proksimal uçlarında sivrileşme (%80), falanks proksimal uçlarında genişleme (%60), asetabular hipoplazi (%60), ovoid vertebra (%57,5) şeklindedir ve hastaların %95'inde 'dizostozis multipleks'e ait en az bir belirtinin bulunduğundan bahsedilmektedir (92). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir tez çalışmasında en sık bulgular; odontoid çıkıntının hipoplazisi (%87,5), kostalarda genişleme (%79,5), dorsolomber gibbus (%76,5), asetabular hipoplazi (%75,8), J sella (%72,7), vertebranın anteriora gagalaşması (%71), ovoid vertebra (%67,5) şeklindedir (101). Albano ve arkadaşları inceledikleri MPS hastalarının %89'unda dizostozis multipleks bulgularına rastlamıştır (104). Wraith'in 82 MPS tip II hastası üzerinde yaptığı çalışmada kifoz ve/veya skolyoz oranı %39 olarak verilmiştir (70). Moog'un 20 erişkin MPS tip IIIB hastasında yaptığı çalışmada; 15'inde kalvaryumda genişleme, 17 hastada sakral çıkıntı, 8'inde kifoz ve/veya skolyoz gözlenmiştir. Moog 8 el grafisi değerlendirmiş, hiç birinde dizostozis multipleks bildirmemiştir. Ayrıca hastaların 7'sinde değişik yaşlarda (dağılım: 7-55 yaş) artrit bildirmiştir (45). Valstar 92 MPS tip IIIA hastasının 10'unda skolyoz, 17'sinde eklem kontraktürü saptamış, el, ayak ve dirseklerin en sık tutulan eklemler olduğunu bildirmiştir (46). Çalışmamızda radyolojik bulgular literatürde bildirilen oranlara benzerlik göstermektedir. Hastalarımızda göğüs deformitesi sık görülen bir fizik muayene bulgusu olmasına rağmen, lateral göğüs grafileri çekilmemiş olduğundan bulguların radyolojiye yansımadağı düşünülmüştür. Sık görülen ve hasta konforunu bozan ortopedik sorunların genellikle tedavisi cerrahi yöntemlerle olmaktadır. İzlem önerileri tanı sırasında servikal spinal, kafa, el-el bileği, ön kol, ayak ve kalça grafileri çekilmesi ve yıllık aralar ile kalça grafisi ve torakolomber spinal MRG tetkiklerinin yapılması şeklindedir (134). Önemli olan girişim için en uygun zamanı belirlemek ve geri dönüşümsüz noktaya ulaşmadan, erken dönemde önlem almaktır. Mobilitesi azalan hastaların deformiteleri ağırlaşmakta ve bakımları

zorlaşmaktadır. Bu nedenle eklem sorunları için fizik tedavinin sağlayacağı faydalar önemszenmelidir. MPS'de inflamatuvar eklem hasarı teorisi üzerinde duran bir çalışmada; MPS'li hayvanların sinovyasında biriken GAG nedeniyle, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin 50 kata kadar artış gösterdiği saptanmıştır. Bu teoriye göre anti-TNF ilaçların eklenmesi tedavinin başarısını arttıracaktır (55). Anti-inflamatuvar tedavi ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim vardır.

İletim tipi, mikst tip ve sensörinöral tip işitme kaybı bütün MPS tiplerinde görülür. Sık geçirilen orta kulak infeksiyonları, kemikçiklerdeki deformiteler ve olası iç kulak anomalileri işitme kaybının etiolojisindeki önemli nedenlerdir (64). Temporal kemikte ve kokleanın içinde anormal kemikleşme görülebilmektedir. Aynı zamanda tüy hücrelerinin disfonksiyonu sensörinöral komponenti de beraberinde getirmektedir (65). Anormal işitsel beyin sapı yanıtlarının; orta kulak, koklea, 8. sinir ve alt beyin sapı anomalilerinin ortak etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (64). Çalışmamızda 62 hastaya işitme analizi yapılabilirken, koopere olamayan 28 hastaya yapılamamıştır. İşitme kaybı saptanan 54 hastadan (%87,1) 25'inde hafif (%40,3), 20'sinde orta (%32,3), 9'unda ağır işitme kaybı (%14,5) saptandı (Tablo 4.4.17). İşitme analizi yapılan MPS tip II ve MPS tip III hastalarının tümünde farklı derecelerde işitme kaybı görüldü. MPS tip I hastalarından birinin işitme testi normal sonuçlandı. MPS tip IV hastalarında %60, MPS tip VI hastalarında %88,9 sıklığında işitme kaybına rastlandı. İşitme kaybının oluşum mekanizmalarına bakıldığında, 54 hastanın 30'unda iletim tipi (%55,6), 10'unda sensörinöral tip (%18,5), 14'ünde mikst tip kayıp (%25,9) görülmüştür (Tablo 4.4.18). Sensörinöral tip kayıpların yarısını MPS tip III hastaları oluşturmaktadır. İşitme kayıpları olan hastalardan 14'üne ventilasyon tüpü takılmış, 9'una işitme cihazı önerilmiştir (Tablo 4.4.19).

Ülkemizde MPS hastalarında odyolojik bulguları araştıran bir yüksek lisans tezinde, MPS hastalarında işitme kaybı insidansı % 90,5 (48/53) bulunmuştur. MPS tip I, tip II ve tip III hastalarında işitme kaybı sıklığı %100, MPS tip IV'te %60 ve MPS tip VI'da ise %89 oranındadır ve en sık mikst tip işitme kaybına (%58) rastlamıştır (8). Gardiyanoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında işitme kaybı oranı %25,4 bildirilmiştir (93). MPS hastalarında odyolojik incelemenin yapıldığı 2 çalışmada iletim tipi işitme kaybı %70 ve %80 oranında bildirilmiştir (64,65). Wold ve arkadaşları MPS tip I, tip II ve tip VI hastalarında yaptığı çalışmada %78 işitme kaybına rastlamış; bunların %71'i mikst tip, %14'ü sensörinöral tip, %14'ü iletim tipi işitme kaybıdır (136). Benzer bir çalışmada 21 MPS hastasının odyolojik bulguları incelenmiş, %45 işitme kaybına rastlanmıştır. MPS tip I'de %33, MPS tip II'de %80, MPS tip VI'da %50 hastada işitme kaybı görülmüştür (137). Holt çalışmasında 50 MPS

tip II hastasının %96'sında işitme kaybının olduğunu belirtmiştir (111). Schwartz 77 MPS tip II hastasında %59 oranında işitme kaybı saptamıştır (110). MPS tip III hastalarında yapılan bir çalışmada işitme kaybı 18 hastanın 6'sında bildirilmiştir (47). Literatürde farklı MPS tiplerinde işitme kaybı sıklığı %25 ile %96 arasında değişmektedir. MPS'de sıklıkla görülen zeka geriliğinin, işitme testlerinin uygulanmasını güçleştirmesi sebebiyle bu oranların daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (64). Çalışmalar mikst tip işitme kayıplarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Zeka geriliği nedeniyle teste kooperasyonlarındaki zorlukların yanı sıra, sahip oldukları orta kulakta negatif basınç, adenoid vejetasyonu, hırıltılı solunum gibi faktörler elektrofizyolojik test yöntemlerinin uygulanmasında ve MPS hastalarının işitmelerine ilişkin tanısında kısıtlamalara sebep olmaktadır. Merkezi sinir sisteminde biriken mukopolisakkaritler, beyin sapı işitsel cevabının da etkilenmesine yol açmakta ve odyolojik değerlendirme sonuçlarının yorumlanmasında güçlük yaratan faktörlerdendir (8). Literatürde MPS hastalarında kullanılan subjektif test yöntemlerine ilişkin bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada da hastaların kooperasyonuna göre test yöntemi seçildiğinden bahsedilirken, test yönteminin kronolojik yaşla uygunluğu değerlendirilmemiştir (137). Pack çalışmasında, bir MPS tip II hastasının gelişim geriliği ve sık üst solunum yolu infeksiyonu geçirmesi sebebiyle, iki yıllık periyot boyunca, defalarca test etmek zorunda kaldığını bildirmiştir (138). En doğru işitme eşiklerinin saptanabilmesi için; çocukların davranışlarının çok iyi gözlemlenmesi, sese olan tepkilerinin çok iyi anlaşılması ve çocukla iyi iletişim kurulmasının payı büyüktür. Ventilasyon tüpü, tüm MPS tiplerinde akut ve kronik orta kulak infeksiyonlarının uzun dönem yan etkilerini en aza indirir. İşitme kaybı olan MPS hastaları genellikle işitme cihazından fayda görürler (3, 8, 64). Aileler çocukların en başta bunu kabul etmeyeceklerini bilip, onları işitme cihazı kullanmaya teşvik etmelidirler.

Mukopolisakkaridozlarda kardiyak tutulum, hemen tüm tiplerde görülür ve önemli bir mortalite nedenidir. Glikozaminoglikanların endokard ve miyokarda birikmesi sonucu kalp kapak hastalıkları ve miyokarda hipertrofi gelişir (56). Çalışmamızda 72 hastanın ekokardiyografik incelemeleri değerlendirildi. İzlemede ekokardiyografisi iki kez çekilen 34 hasta, üç kez çekilen 9 hasta, 4 kez ve üzeri çekilen 5 hasta mevcuttu. Ekokardiyografi sonucu 19 hastada normaldi. Tutulumların en çok mitral kapakta ve sıklıkla mitral kapak yetersizliği şeklinde olduğu görüldü (%56,9) (Tablo 4.4.20). Aort kapak yetersizliği %36,1 oranı ile ikinci sıklıktaydı. 7 hastada sol ventrikül hipertrofisi, 3 hastada kardiyomyopatiye rastlandı. Kardiyak tutulumların daha çok MPS tip II ve MPS tip VI hastalarında yoğunlaştığı görüldü. En az kardiyak tutulumu MPS tip III hastalarında rastlandı. Hastaların poliklinik izleminde ekokardiyografi değerlendirmelerinde 17 hastada (%50) ilerleme, 11 hastada stabil

seyir, 6 hastada ise gerileme saptandı (Tablo 4.4.21). Mohan ve arkadaşlarının MPS'li 99 hastada yaptığı çalışmada; sırasıyla en sık mitral yetersizlik (%29), aort yetersizliği (%16) ve mitral darlık (%12) saptanmış, mitral kapak tutulumunun çoğunlukla MPS tip I, tip II ve tip III'de, aort kapak tutulumunun tip II ve tip IV'te görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada kapak tutulumlarının ve sol ventrikül hipertrofinin yaş ile doğru orantılı arttığı, kapak tutulumlarında bu artış riskinin yılda %7 ile %16 olduğu saptanmıştır (58). Bir başka çalışmada mitral ve/veya aort yetersizliği sıklığı MPS tip I'de %89, MPS tip II'de %94, MPS tip III'te %66, MPS tip IV'te %33 olarak bildirilmiştir (59). Son yıllarda Brezilya'da 26 MPS hastasının kardiyak değerlendirmesinde; hastaların sadece 6'sında kardiyak yakınma mevcutken, 16'sında muayenede üfürüme rastlanmış, 5 hastada normal ekokardiyografik sonuçlara ulaşılmış, %60'ında mitral kapakta, %35'inde aort kapağında tutulumla, %43'ünde sol ventrikül yetmezliğine ve %36'sında pulmoner hipertansiyona rastlanmıştır. Dermatan sülfat birikiminin mitral ve aort kapak tutulumları ve pulmoner hipertansiyon için predispozisyon yarattığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. En ciddi kardiyak tutulum MPS tip VI hastalarında saptanmıştır (139). Yaş dağılımı 14-60 yaş olan 20 erişkin MPS tip IIIB hastalarında yapılan bir çalışmada 1 hastada mitral yetersizlik, 3 hastada kardiyomyopati, 4 hastada atriyal fibrilasyon, 1 hastada geçirilmiş myokard infarktüsü saptanmıştır (45). Bu çalışma sonucunda MPS tip III hastalarında kardiyak tutulumun az olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak MPS tip III hastalarında da kardiyak muayene ve tetkikler ihmal edilmemelidir.

Mukopolisakkaridozlu hastalarda en sık görülen kalp tutulumu sırasıyla mitral ve aort kapaklarında deformasyonla giden tutulumdur (56). Hastalarda mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörlerinin düşük ejeksiyon fraksiyonu, ileri yaş ve MPS tip I olduğu belirtilmektedir (57). Pulmoner hipertansiyonun ilerleyen yıllarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına neden olduğu, dolayısıyla morbidite ve mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir (139). Sistemik ve pulmoner hipertansiyona, koroner arter tutulumuna bağlı iskemi ve kardiyomyopati oluşabilir (57). Bu nedenle kardiyak inceleme mümkün olan en erken zamanda yapılmalı, pulmoner hipertansiyon tedavi edilmelidir (139). Kalp tutulumu, asemptomatik kapak tutulumlarından ileri derece sol ventrikül yetersizliği, kalp yetersizliği ve erken yaşta ölüme sebep olacak kadar ciddi olabilir (57). Son yıllarda enzim yerine koyma tedavileri ile sol ventrikül hipertrofinin azalması ve sistolik fonksiyonların düzelmesine rağmen kapaklardaki sorunların düzelmediği bildirilmektedir (60). Bir çalışmada ise enzim yerine koyma tedavisinin kardiyak tutulumda düzelmeye sağlamadığı, kemik iliği naklinin ise kardiyak tutulumda stabilizasyon sağladığı belirtilmiştir (61). MPS'de kapak tutulumu ilerleyicidir ve hastalarda cerrahi müdahaleye gereksinim duyulabilir. Birkaç yıl önce,

İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde 12 yaşında konjestif kalp yetersizliği olan MPS tip I hastasında mitral ve aort kapak replasmanı başarıyla gerçekleştirilmiştir (140). Genellikle hastalara yılda bir kez kardiyak inceleme önerilmektedir. Elektrokardiyogram, ekokardiyografi ve hipertansiyon kontrolü izlemde önem taşır (3). Subakut bakteriyel endokarditi önlemek için cerrahi girişimlerde ve dış çekimlerinde antibiyotik profilaksisi verilmelidir (4).

Hastaların son kontrollerindeki hayat kalitesi skorları ortalama ve standart sapma değeri  $5,1 \pm 3,1$  (medyan 4, dağılım: 0 - 13) saptandı (Tablo 4.4.22). Bu skora sistemine en ağır etkilenmeyi gösteren değer 19 iken, hasta grubumuzda en yüksek 13 puan saptandı. Tipler içinde MPS tip III hastalarının hayat kalitelerinin daha çok etkilendiği görüldü. MPS tip I, II ve VI hastalarının hayat kalitesi skorları medyan değerleri sırasıyla 4,5, 4,5 ve 4 olarak birbirine yakın değerlerdeydi. Hayat kalite skoru düşük olan MPS tip I grubunun yaş ortalaması da düşüktü. Diğer gruplara göre yaş ortalaması daha büyük olan MPS tip IV grubunda hayat kalite skoru en iyi değerdeydi ( $3,7 \pm 1,9$ ) (Tablo 4.4.22). Bu skora sistemi literatürde hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, X'e bağlı kalıtılan adrenolökodistrofi hastalarında gerçekleştirilmiş, çalışmamızda bu skora sistemi hastalarımızda kullanılmıştır (90). Japonya'da yapılan bir çalışmada 27 MPS tip II hastasında kognitif ve motor becerilerle günlük yaşam aktiviteleri, skora sistemiyle incelenmiş, ağır ve hafif tip hastalar normal çocuklarla karşılaştırılmış. Ağır tip hastaların 7 yaş civarında bir plato çizdiği, hafif tiptekilerin ise normal çocuklarla paralel bir eğri çizdiği görülmüştür (141). Bizim çalışmamızda da zeka geriliğinin ön planda, somatik bulguların daha geri planda olduğu MPS tip III hastalarında hayat kalitesinin daha çok etkilendiği görülmüştür. Erken tanı ve tedavi ile hastaların yaşam kalitesinin artacağı düşünülmektedir.

Çalışmada incelenen 90 MPS hastasında ek bazı hastalıklara rastlanmıştır (Tablo 4.4.23). En sık ek organ tutulumu böbreklerde olup, 6 hastada yerleşim anomalileri, hipoplazi ve pelviyektazi gözlenmiştir. Literatürde böbrek sorunlarının MPS ile birlikteliği, deneysel olarak MPS tip I yapılmış kedilerde gösterilmiştir. MPS tip I kedinin böbrek histolojisinde, renal tubuler nekroz ve interstisyel alanda makrofaj birikimi görülmüştür (142). Kronik diyareli bir MPS tip III hastasında geçici renal tubuler disfonksiyona bağlı kan asit-baz dengesinde bozulma ve elektrolit dengesizliği gelişmiştir (143). Bunun dışında 16. kromozomun 24.3 alt bölgesinde lokalize olan mutasyonuyla MPS tip VIA geliştiği ispatlanmış GALNS geniyle aynı lokalizasyonda bulunan renal dipeptidaz (DPEP I) ve adenoil fosforibozil transferaz (APRT) genlerinden bahseden bir çalışma mevcuttur (144).

Hastalarımızdan GALNS geninde mutasyon tespit edilen hastanın ek olarak bilier atrezisi mevcuttu. Literatürde; APRT gen mutasyonu renal taş oluşumuna neden olurken, renal dipeptidaz eksikliği bugüne kadar bir hastada tanımlanmış olup, aynı hastada motor-mental gerilik ve sağırılık görülmüştür (145,146). Bizim hastamızda bilier atrezi ve zeka geriliği mevcuttu, anne ve babası arasında 1.derece kuzen evliliği olduğundan ek hastalıkların, diğer bir hatalı gen kalıtımıyla geliştiği düşünülmüştür.

Yenidoğan döneminde tarama ile tanı konan belirgin biotidinaz eksikliği nedeni ile polikliniğimizden izlenen bir hastada MPS tip VI tanısı saptanmıştır. Bu hastada da görülen L321P mutasyonu dünya genelinde MPS tip VI'da saptanan en sık mutasyondur (26) Biotidinaz eksikliği ise 3. kromozomdaki BTM geninde gelişebilen yüzden fazla mutasyon sonucu ortaya çıkar (147). MPS tip VI hastalarında mutasyonlar 5. kromozomdaki ARSB geninde gerçekleşir (26). Bu hastanın ebeveynleri arasında olan birinci derece akraba evliliği böyle bir birlikte görülme durumuna yol açmış olabilir.

Hipertansiyon için izlemde 24 saatlik tansiyon takibi yapılan 10 hastadan 4'ünde sistemik hipertansiyon saptandı. Bu hastaların biri MPS tip I, biri tip II, biri tip III ve diğeri tip VI idi. Tip II ve VI hastası enzim yerine koyma tedavisi almış, ekokardiyografide saptanan hafif kapak tutulumları izlemde gerilemiş, pulmoner hipertansiyon gelişmemiştir. Bir çalışmada 8 MPS tip I hastasının 18 yıllık izleminde %33 hastanın hipertansiyon geliştirdiği, bir kısmında abdominal aort koarktasyonu saptandığı bildirilmiştir (148). Literatürde MPS tip II ve MPS tip VI hastaları için kardiyak bulguların insidansı verilmekte olup bu hastalarda sistemik hipertansiyon oranı bildirilmemiştir. Uyku apne sendromunun ise hipertansiyonla ilişkisini gösteren çalışma mevcuttur (149). Hipertansiyon sendromu saptanan hastalarımızda da uyku apne sendromu bulguları vardı, fakat tanının kesinleştirilebilmesi için polisomnografi yapılması gerekir. Sonuç olarak her muayenede tansiyon ölçümü, her tipte mukopolisakkaridoz hastasında kardiyovasküler sistem muayenesinin bir parçası olmalıdır. Hastaların enzim yerine koyma tedavisi alırken de hipertansiyon geliştirebilmesi mümkündür.

Çalışmaya dahil olan 15 hasta enzim tedavisi almaktaydı. Bunlardan 4'ü MPS tip II, 11'i MPS tip VI hastalarıydı (Tablo 4.5.1). Polikliniğimizde MPS tip II tanısı ile enzim tedavisi alan 4 hastanın tedaviye başlama yaşı ortalama  $14 \pm 3,9$  yıl, tedavi alma süreleri ortalama  $2,1 \pm 0,6$  yıl bulundu. 11 MPS tip VI hastasının tedaviye başlama yaşı ortalama  $5,9 \pm 3,8$  yıl, tedavi alma süreleri ortalama  $3,4 \pm 1,7$  yıl olarak bulundu (Tablo 4.5.2). Enzim tedavisi alan MPS tip II ve MPS tip VI hastalarının başvuru ve tedavi başlangıcından en az 6



ay – 1 yıl sonraki değerleri karşılaştırıldığında boy, tartı, vücut kitle indeksi ve baş çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmemiştir (Tablo 4.5.3 ve Tablo 4.5.4). Enzim tedavisi başlangıcında ve tedavi süresince karaciğer ve dalak boyutları ultrasonografi (USG) ile takip edilmiştir. Organ boyutlarında 11 hastanın 9'unda azalma, 2 hastada ise artış görülmüştür (Tablo 4.5.5). Karaciğer ve dalak boyutlarında MPS tip II hastalarının tümünde azalma görülürken MPS tip VI hastalarının %71,4'ünde görülmüştür. Enzim öncesi ve sonrası bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,237$ ). Enzim tedavisi alan 15 MPS hastasının tedavi sırasındaki ekokardiyografilerinde %40'ında bulgulara ilerleme, %26,7'sinde stabil seyir, %33,3'ünde düzelme görülmüştür (Tablo 4.5.6). MPS tip II hastalarının 2'sinde bulgulara ilerleme, birinde stabil seyir, birinde gerileme gözlenmiştir. MPS tip VI hastalarının 4'ünde ilerleme, 3'ünde stabil seyir ve 4'ünde gerileme gözlenmiştir. Enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda enzim tedavisi öncesi ve sonrası hayat kalitesi skorları değerlendirildiğinde enzim öncesi skor ortalama  $4,6 \pm 1,4$  iken, tedavi sonrası iyileşme göstererek  $3,1 \pm 1,4$ 'e gerilediği görüldü.

Bu zamana kadar elde edilen deneyimlere göre; MPS tip II hastalarında enzim tedavisi ile ilk 2 ayda, günlük aktivitelere katılmak için artan bir enerji durumu, karaciğer ve dalak boyutlarında küçülme ve idrar GAG atılımının normale dönüşü ile 6. aylarda pulmoner fonksiyonlarda ve dayanıklılık testlerinde stabilleşme gözlemlendiği bildirilmektedir. Düzelme 12-18. aylarda daha belirginleşirken tedavinin ilerleyen aylarında eklem kontraktürlerinde azalma ve büyümede hızlanma bildirilmemektedir. Bu süreden sonra hastalar açısından kazançlarda bir duraksama meydana gelir ve bulgular genellikle sabit kalır (70).

Literatürde MPS tip VI hastalarının enzim yerine koyma tedavisi ile akciğer kapasitesinde artış, 12 dakika yürüme testi ve 3 dakika merdiven çıkma testi gibi dayanıklılık testlerinde düzelme ve idrar GAG atılımlarında azalma tespit edilmiştir (150,151). Ortalama tedaviye başlama yaşları 12 olan hasta grubunda, pulmoner fonksiyonların düzelmesiyle birlikte, enzim tedavisi almayan hastalara göre büyümenin de olumlu yönde etkilendiği gözlemlenmiştir (150). Çalışmamızda tedavi alan hastaların büyümeleri değerlendirilirken, ölçümlerin o yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması nedeniyle sonuçlarda anlamlı bir düzelme görülmediği düşünülmüştür. Hacettepe Üniversitesi'nde MPS tip VI hastalarında enzim tedavisinin etkinliğinin incelendiği yan dal tez çalışmasında, tedaviye başlangıç yaşı ortalama 5,5 yıl olarak verilmiş, ortalama 18 aylık bir tedavi alma süresinden sonra, enzim tedavisi öncesi ve sonrası boy, kilo, vücut kitle indeksi rakamlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada enzim tedavisi ile kardiyak bulgulara,

işitme kayıplarında, solunum fonksiyon testlerinde düzelme görülmemiş, idrar GAG atılımında azalma ve dayanıklılık testlerinde düzelme görülmüştür (67). MPS tip VI hastalarında hepatosplenomegali genelde hafif derecede olduğu için enzim tedavisi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan bir ölçüt olmadığı düşünülmektedir. Scarpa ve arkadaşları, çalışmasında 9 hastanın tümünde hepatosplenomegali saptamış, iki hastada tedaviye rağmen karaciğer ve dalak boyutları artmış, beş hastada azalmış, iki hastada ise stabil kalmış olduğunu bildirmişlerdir (152). Çalışmamızda MPS tip II hastalarında organomegalinin tüm hastalarda, MPS tip VI hastalarının ise %70'inde küçüldüğü görülmüştür, bulgular literatürle benzerdir.

Scarpa ve arkadaşlarının çalışmasında 9 MPS tip VI hastasının 8'inin ekokardiyografik değerlendirmesi yapılmış ve enzim yerine koyma tedavisi sonrasında hastaların kalp kapağı tutulumunda, 3 hastada ilerleme, 1 hastada gerileme, 4 hastada stabil seyir gözleendiği belirtilmiştir (152). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında MPS tip VI hastalarında kardiyak bulgular üzerinde bir düzelme olmadığı bildirilmiştir (67). Çalışmamızda iki ve daha fazla ekokardiyografi çekilen 11 MPS tip VI hastasının 4'ünde bulgularda ilerleme, 4'ünde gerileme, 3'ünde stabil seyir gözlenmişti. Enzim alan MPS tip II hastalarının 4'ünde tekrarlanan ekokardiyografilerinde 2'sinde bulgularda ilerleme, 1'inde gerileme, 1'inde stabil seyir görüldü. Bu nedenle çalışmamızda da enzim yerine koyma tedavisinin kardiyak bulgular üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlandı ( $p=0,880$ ). Ancak bu konuda kesin bir yargıya varmak için, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Enzim yerine koyma tedavisinin etkinliğinin artırılması için, erken yaşta henüz organ disfonksiyonları gelişmeden başlanmasının önemi vurgulanmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm lizozomal depo hastalıkları gibi mukopolisakkaridozlar da, kronik, ilerleyici, multisistem tutulumu gösteren bir kalıtsal metabolizma hastalıklarıdır. Etkilenen bireyler doğumda genellikle normaldir. Mukopolisakkaridozlarda tanı, hastalıktan şüphelenilmesi ile başlar. Fizik muayenedeki bulgular, idrarda özgün glikozaminoglikan varlığı ve atılan glikozaminoglikanın tipinin belirlenmesi ile desteklenir. Tıp dünyasında lizozomal depo hastalıklarına olan ilgi, teknik gelişmeler, erken tanı koyma zorunluluğu ve enzim yerine koyma tedavileri ile birlikte artmıştır. Teknolojik kapasitenin artışı, genişletilmiş yenidoğan tarama programları sayesinde, erken tanı ve semptom öncesi tedavi gerçekleşmiş, birçok doğumsal metabolizma hastalıklı bireyin kaderi değişmiştir. Mukopolisakkaridozları da bu grup içine dahil edebilmenin pratik ve uygun bir yaklaşım olup olmayacağını incelemek, çeşitli ülkelerdeki bilim adamlarının zihnini meşgul eden bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Lizozomal depo hastalıklarının her birinin tek başına görülme sıklığı az olsa da, bu başlık altında yer alan hastalıkların birlikte görülme sıklıklarının beyaz ırk için 7700 canlı doğumda 1 olduğu batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin daha sık görüldüğü toplumlarda bu oran için daha yüksek bir beklenti söz konusudur. Bu nedenle lizozomal depo hastalıkları yenidoğan tarama programları için cazip bir adaydır. Bu soru yanıtlanmadan önce erken dönemde alınan tanının hastanın sağ kalımına ve hayat kalitesine olan etkisinin bilinmesi gereklidir. Mukopolisakkaridoz grubu oldukça geniş bir yelpazede belirti veren, aynı enzim eksikliklerinin farklı hastalarda, farklı ağırlıkta tutulumu yol açtığı heterojen bir gruptur. İlerleyici ön madde birikimi tüm hücrelerde oluşabilir, nörolojik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi zafiyeti gibi pek çok sistemi ilgilendiren hastalık gelişimi söz konusudur. Bazı hastalarda enzim yerine koyma, hematopoetik kök hücre nakli gibi tedaviler etkili olsa da, bu yöntemlerin halen çeşitli

kısıtlılıkları vardır ve en iyi sonuç için, mutlaka erken tanı ve tedavi gereklidir. Bu durum bu hastalıkların yenidoğan tarama paneline alınması gerekliliğini destekler. Bunun kazandıracığı asıl fayda, hangi yaşta ortaya çıkacağı bilinmeyen bu hastalığın erken tanısı ile sonraki gebelikler için önlem alma olanağı tanınmasıdır.

Enzim yerine koyma gibi maliyetli, hematopoetik kök hücre nakli gibi hem maliyetli hem de yüksek morbidite, mortalite risklerini taşıyan tedavilere klinisyenlerin ayrıntılı değerlendirme ile karar vermesi beklenmektedir. Bu kararları vermeden önce, hastalığın doğal seyri ile ilgili bilgilere gereksinim vardır. Çalışmamızın önemli bir bölümünü, hastalığın ortaya çıkış şekli, fizik muayene bulguları, çeşitli organların fonksiyonlarındaki etkilenmeler, test sonuçları, ameliyatlar, elde edilen sonuçlar, sağ kalım ve hastaların yaşam kaliteleri üzerinde şekillendirdik. Özellikle mukopolisakkaridozlarda fenotip ve genotip arasındaki uyumsuzluk belirgindir, bu nedenle homozigot ikizlerle ilgili literatürde çok az sayıda bilgi mevcuttur.

Hastaların tanı yaşlarında literatürdeki rakamlara göre gecikmeler görülmüştür. Bunun nedenleri, ailelerin bulguları geç fark etmeleri, ilk basamak hekimlere geç başvurmaları, ülkede birinci ve ikinci basamakta hizmet veren sağlık ekibinde nadir görülen hastalıkların tanınmaması, ilgili merkezlerin uzaklığı, hasta yoğunluğu, kesin tanı için gereken enzimatik ve moleküler yöntemlerin az sayıda laboratuvarında ve bazı tetkikler için de yurt dışı laboratuvarlardan destek alınması gerekliliği olarak sıralanabilir. Zeka geriliği ve davranış sorunları olan, belirgin somatik yakınmaları olmayan özellikle MPS tip III hastalarının çocuk psikiyatrisi ve çocuk nörolojisi bölümlerinde tetkik edildiği, vakalarda özgün kranial görüntüleme bulgularının yönlendirilmesi sonrasında tanıya klasik yöntemlerle gidildiği gözlemlenmiştir. Hastaların tanısı için idrar örnekleri toplanması ve bu testlerin sonuçlarının yorumlanması bazı durumlarda sorun oluşturabildiğinden, daha güvenilir yöntem olan enzim analizlerinde de aynı anda birçok enzim tetkiki yapılması gerektiğinden, ilk gören hekimden, deneyimli merkezlere kadar tüm basamaklarda yapılabilecek, etkin, güvenilir, ucuz ve pratik tanı yöntemlerine gereksinim olduğu görülmüştür.

Hastaların çoğunluğunda destek tedaviler uygulanmaktadır. Kesin çözüm olanağı sunmasalar bile, bu tedavi yöntemlerinin hastaların yaşamlarında, büyük etkiler yaratabileceği unutulmamalıdır. Hastaların takip edildiği merkezlerde çok disiplinli bir ekibin gerekliliği görülmüştür. Hastalarda geri dönüşümsüz sakatlıkların gelişmemesi için semptom öncesi tedavi gereklidir, bu nedenle; her sistemin ayrıntılı muayenesi, yapılması gereken tetkiklerin

aksatılmaması, hasta yakınlarının bu belirtiler üzerinde bilinç sahibi olması gerekir. Zeka geriliği nedeniyle, en uygun değerlendirme için hasta ile iletişimin çok iyi kurulması, gerekli zamanın ayrılması, sık görülen sorunların bilinmesi ve ailelere anlatılması gerekir. Bu gibi hastalarda ailenin bakımı ve ilgisi çok önemlidir, bu nedenle ailelerin sosyal konular hakkında da görüşleri alınmalı, ailelerin stres faktörleri azaltılmalı, onlara ümitsiz bir tablo çizilmemelidir. Genetik danışmanlık ve prenatal tanı seçeneği her aileye sunulmalıdır. Yeni tedavi seçenekleri her hasta için ayrı ayrı tasarlanıp fayda zarar oranı hesaplandıktan sonra eyleme geçirilmelidir. Çeşitli hayvan deneylerinde hastalara asıl zararın madde birikimine değil, madde birikimine karşı gelişen immün yanıtın verdiği konusunda görüşler mevcuttur. Bunun için hücresel düzeyde patofizyolojik çalışmalara olanak sağlanıp yeni tedavi seçenekleri tartışılmalıdır. Enzim yerine koyma tedavisinin kısıtlandığı kan-beyin bariyerini geçememe, eklem sıvısına zayıf penetrasyon gibi sorunlar nedeniyle, intratekal ve intraartiküler tedavi seçenekleri üzerinde durulmalıdır. Sistemlerin tutulumuna göre her hasta üzerinde geliştirilecek “kokteyl” tedavilerinin hastalara infüzyonla verilebilmesi gelecekte mümkün olacaktır. Yine haftalık enzim yerine koyma tedavisinin, hastaların sosyal yaşantılarına getirdiği zorluklar nedeniyle yurtdışında uygulanan evde infüzyon tedavisi sistemleri ülkemizde de geliştirilmelidir. Hastalar arasında, hematopoetik kök hücre nakli adayları belirlenmeli, nakil öncesi destek ve enzim tedavisi almaları sağlanmalıdır. İlerleyen yıllarda hastaların sağ kalım süreleri artacak, erişkin yaşta olan hastalar ve onların dejeneratif süreçleri gelişecektir. Bu hastaların takibi için, iç hastalıkları poliklinikleri içerisinde geçiş poliklinikleri oluşturulup, diğer hekimlere de bu konuda deneyim kazandırılması amaçlanmalıdır. Biz tanıdan tetkike, takipten tedaviye kadar, her adımda çok farklı sorun barındıran bu hastalıkta birçok çıkış yolu olduğunu biliyoruz ve bunun için çalışıyoruz.

**Kaynaklar:**

1. Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *Mol Med* 1998; 76: 253-265.
2. Mucopolysaccharidosis and Oligosaccharidoses, In: Fernandes J, Sauduray JM, Vanden Berghe G, Walter JH. Editors. *Inborn Metabolic Diseases*, 4th ed. 2006: 496-507.
3. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, 2001: 3421-3452.
4. Jürgen Sprander. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed, WB Saunders, Philadelphia; 2007: 620-626.
5. Schlander M, Beck, M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25: 1285-1293
6. Boelens J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2006: 413-420.
7. Clarke LA, Portigal C. Mucopolysaccharidosis type I. *Gene Reviews*; 2002: 86-92.
8. Handan TURAN DİZDAR. Mukopolisakkaridoz hastalığında odyolojik bulgular. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek lisans tezi. Ankara 2010.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clauge AE, et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*.1999; 281: 249-254

10. Aypar E, Coşkun T, Emre S. Mukopolisakkaridozlarda tarama. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 245-257
11. Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha iduronidase in chorionic villi. *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15: 224-227
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009; 123: 19–29
13. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2003; 5: 286 –294
14. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 24
15. Walkley SU. Pathogenic cascades in lysosomal disease – why so complex? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009; 32: 181–189
16. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 101-104
17. Skugewa K, Song XQ, et al. Hunter disease in a girl caused by R468Q mutation in the iduronate-2-sulfatase gene and skewed inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. *Hum Mutat* 1997; 10: 361-367
18. Scarpa et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011; 6: 72-78
19. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1577-1581.
20. Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 104–111
21. Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, et al. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 240–252

22. Meyer A, Kossow K, Gal A, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics*. 2007; 120: 1255–1261
23. Yogalingam G, Hopwood J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Human Mutation*. 2001; 18: 264-281
24. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 165-174
25. Northover H, Cowie R, Wraith J. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1996; 19: 357-365
26. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5: 1-20
27. Guigliani R, Harmatz P, et al. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120; 405-418
28. Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, et al. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as nonimmune hidrops fetalis. *Europ J Pediat*. 2003; 162: 520-521
29. Natowicz M, Short M, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335: 1029
30. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 58: 127-130
31. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, et al. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol*. 2002; 43: 40-43
32. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatrics*. 2009; 155: 32-46
33. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *The British Journal of Radiology*. 2011; 469–477
34. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet*. 2004: 224-231



35. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004; 46: 666-672.
36. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Clin Radiol*. 1996; 51: 719-723
37. Rasalkar DD, et al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *The British Journal of Radiology*. 2011; 469-477
38. Levin TL, Berdon WE, Lachman RS, et al. Lumbar gibbus in storage diseases and bone dysplasias. *Pediatric Radiol*. 1997; 27-29
39. Killedar S, DiRosario J, Divers E, et al. Mucopolysaccharidosis IIIB, a lysosomal storage disease, triggers a pathogenic CNS autoimmune response. *Journal of Neuroinflammation*. 2010; 7: 39
40. Robertson et al. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *European Journal of Pediatrics*. 1998. 157: 653-655
41. Yuen A, Dowling G, Johnstone B, et al. Carpal tunnel syndrome in Children With Mucopolysaccharidoses. *J Child Neurol*. 2007; 22: 260-261
42. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 962-963
43. Valstar MJ, Marchal JP, et al. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 43
44. Valstar MJ, Bruggenwirth HT, et al Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 759-767
45. Moog U, van Mierlo I, et al. Is Sanfilippo Type B in Your Mind When You See Adults With Mental Retardation and Behavioral Problems? *American Journal of Medical Genetics*. 2007; 145: 293-301
46. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010; 68: 876-887
47. Malm G, Månsson JE. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. *Acta paediatrica*. 2009: 1253-1257

48. Zheng Y, Ryazantsev S, Ohmi K, et al. Retrovirally transduced bone marrow has a therapeutic effect on brain in the mouse model of mucopolysaccharidosis IIIB. *Mol Genet Metab.*2004; 82: 286-295
49. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Desjarlais T, et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells benefits an animal model of Sanfilippo type B. *Stem Cells Dev.*2005; 14: 383-394
50. Banecka JJ, Piotrowska E, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis, which corrects storage in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses, acts by influencing an epidermal growth factor-dependent pathway. *J Biomed Sci.* 2009; 16: 26
51. de Ruijter J, Valstar MJ, Narajczyk M, Wegrzyn G, et al. Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial. *Ann Neurol.* 2012 ; 71: 110-120
52. Kalkan Ucar S, Ozbaran B, Demiral N, et al. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status. *Brain Dev.* 2010; 32: 156-161
53. Guffon N, Bin-Dorel S, Decullier E, et al. Evaluation of miglustat treatment in patients with type III mucopolysaccharidosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2011; 159: 838-844
54. Lachman R, Martin K, Castro S, et al. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine.* 2010; 3: 109-118
55. Simonaro CM, Angelo M, Xingxuan He, et al. Mechanism of Glycosaminoglycan-Mediated Bone and Joint Disease. *The American J of Pathology.*2008. Vol 172.
56. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet.* 1990; 27: 94-100
57. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders-clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 534-538
58. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Pediatr.* 2002; 91: 799-804
59. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr.*1995; 154: 98-101

60. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 416-418
61. Fesslova V, Corti P, Sersale G, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young.* 2009; 19: 170-178
62. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51: 1-17
63. Bothun ED, Decanini A, Summers G, et al. Outcome of Penetrating Keratoplasty for Mucopolysaccharidoses *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 138-144
64. Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, et al. Otologic and Laryngologic Manifestations of Mucopolysaccharidoses After Bone Marrow Transplantation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2005; 118: 30-36
65. Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway Management in Children with Mucopolysaccharidoses. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2009; 135: 73-79
66. Walker R. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Pediatric Anesthesia.* 1997; 7: 421-426
67. Mukopolisakkaridoz tip VI hastalarında enzim replasman tedavisi sonuçları. Üniversitesi Tıp Fakültesi. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi. Yandal Uzmanlık Tezi. Dr. Mustafa Kılıç. Ankara. 2011
68. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004; 144: 581–588
69. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006; 8: 465-473
70. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008, 167: 267-277
71. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *The Journal of Pediatrics.* 2006; 148: 533

72. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of Enzyme Replacement and Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Therapy for Hurler Syndrome. *Bone Marrow Transplantation*.2008; 41: 531-535
73. Gassas A, Sung L, Doyle JJ, et al. Life-threatening pulmonary hemorrhages post bone marrow transplantation in Hurler syndrome. Report of three cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*.2003; 32: 213-215
74. Herskhovitz E, Young EP, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*.1999; 22: 50-62
75. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1099-1105
76. Turbeville S, Nicely H, Rizzo J, et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of Mucopolysaccharidosis VI *Mol Genet Metab*. 2011; 102: 111–115
77. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006; 12: 184-194
78. Sands MS, Barker JE, Vogler C, et al. Treatment of murine mucopolysaccharidosis type VII by syngeneic bone marrow transplantation in neonates. *Lab Invest*. 1993; 68: 676-686
79. Muenzer J, The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The Journal of Pediatrics*.2004; 144: 27-34
80. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al.Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1960-1969
81. Keeling KM, Brooks DA, Hopwood JJ, et al. Gentamicin-mediated suppression of Hurler syndrome stop mutations restores a low level of alpha-L-iduronidase activity and reduces lysosomal glycosaminoglycan accumulation. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 291-299
82. Ponder KP, Wang B, Wang P, et al.Mucopolysaccharidosis I cats mount a cytotoxic T lymphocyte response after neonatal gene therapy that can be blocked with CTLA4-Ig. *Mol Ther*. 2006; 14: 5-13

- 83.** Di Domenico C, Villani GR, Di Napoli D, et al. Gene therapy for a mucopolysaccharidosis type I murine model with lentiviral-IDUA vector. *Hum Gene Ther.* 2005; 16: 81-90
- 84.** Baloghova J, Elston DM. Mucopolysaccharidoses Types I-VII Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/1115193-treatment>
- 85.** Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Narajczyk M, et al. Effects of flavonoids on glycosaminoglycan synthesis: implications for substrate reduction therapy in Sanfilippo disease and other mucopolysaccharidoses. *Metab Brain Dis.* 2011; 26: 1–8
- 86.** Goksen et al. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescent *Journal of Clinical Densitometry.* 2006; 9: 84–90
- 87.** Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408
- 88.** Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008; 51: 1-14
- 89.** Gökçay G, Furman A, Neyzi O, Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *The Authors Journal Compilation. Child: Care and Development.* 2008; 34.4: 454-463
- 90.** Baumann M, Kronke GC, Diedrichs AW, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 6-14
- 91.** Fraser J, Gason AA, Wraith JE, et al. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 1239-1242
- 92.** Mukopolisakkaridozlu olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi. Dr.Gazi Uyanık. Çocuk Sağlığı Enstitüsü. Uzmanlık tezi. 2005. İstanbul.
- 93.** Gardiyanoglu R. 118 mukopolisakkaridoz vakasının klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi - 1999 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara.
- 94.** Emre S, Terzioğlu M, Coşkun T, et al. Biochemical and molecular analysis of mucopolysaccharidoses in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics* 2002; 44: 13-17.

95. Coelho J, Wajner M, Burin M, et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *European journal of pediatrics* 1997; 156: 650-654.
96. Michelakakis H, Dimitriou E, Tsagaraki S, et al. Lysosomal storage diseases in Greece. *Genetic counseling* 1995; 6: 43
97. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
98. Swiedler S, Beck M, Bajbouj M, et. al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005; 134: 144-150.
99. Azevedo A, Schwartz I, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clinical genetics* 2004; 66: 208-213.
100. Vieira T, Schwartz I, Munoz V, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis? *American Journal of Medical Genetics*.2008; 146A: 1741–1747
101. 40 mukopolisakkaridozis vakasında klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Dr. Alpaslan Akmansoy. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Uzmanlık tezi, 1988. İstanbul
102. D'aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry *European Journal of Pediatrics*. 2012 Jun; 171: 911-919
103. Meyer A, Kossow K, Gal A, et al. Scoring evaluation of natural course of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. *Pediatrics*.2007; 120: 1255-1260
104. Albano LMJ, Sugayama SSM, Bertola DR, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin*. 2000; 55: 213-218
105. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008; 146: 1286-1293
106. Polgreen LE, Tolar J, Plog M, et al. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 1005-1011

107. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983; 25: 481-489
108. Schulze G, Jones SA, Roberts J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 203–208
109. Nashed A, Al-Saleh S, Gibbons J. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 544-550
110. Schwartz I, Ribeiro MG, Mota JG, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica.* 2007; 96: 63-70
111. Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural Progression of Neurological Disease in Mucopolysaccharidosis Type II. *Pediatrics.* 2011; 25: 1258-1265
112. Altuncu E, Kavuncuoğlu S, et al. The incidence of low birth weight in 5000 newborn infants and the ethiology of fetal risk factors. *Marmara medical of journal.* 2006; 19: 46-51
113. Gürel SA, Gürel H, et al. The large for gestational age infant: a study of labor, delivery and newborn characteristics. *Eastern J of Medicine.* 1996; 1: 10-13
114. Heron M, Sutton PD, Xu J, et al. Annual study of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010; 125: 4-15
115. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet.* 1985; 2: 436-437
116. Apak MY, Sümer H, Demirbağ B<sub>1</sub>, Gencer H. Mukopolisakkaridozlar. *Acta Rheumatologica Turcica.* 1978; 3: 25-44
117. Pastores GM, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab.* 2007; 91: 37-47
118. Villas-Bôas FS, Fernandes Filho DJ, Acosta AX. Ocular findings in patients with mucopolysaccharidosis. *Arq Bras Oftalmol.* 2011; 74: 430-434
119. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 73: 77-81
120. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: Effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology.* 2007; 69: 917-924

- 121.** Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004; 46: 666-672
- 122.** Fan Z, Styner M, Muenzer J, et al. Correlation of Automated Volumetric Analysis of Brain MR Imaging with Cognitive Impairment in a Natural History Study of Mucopolysaccharidosis II. *Am J of Neuroradiology*. 2010; 31: 1319-1323
- 123.** Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J of Med Gen*. 2004; 125: 224-231
- 124.** Barone R, Nigro F, Triulzi F, et al. Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Neuropediatrics*. 1999; 30: 270-274
- 125.** Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, et al. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Paediatric Neuroradiology*. 1997; 39: 381-385
- 126.** Grioni D, Contri M, Furlan F, et al. Epilepsy in mucopolysaccharidosis: clinical features and outcome. *Lisosomal Storage Disease*. 2010; 11: 73-80
- 127.** Kriel LR, Hauser WA, Sung JH, et al. Neuroanatomical and electroencephalographic correlations in Sanfilippo syndrome type A. *Arch Neurol*. 1978; 35: 838-843
- 128.** Husain AM, Escolar ML, Kurtzberg J. Neurophysiologic assessment of mucopolysaccharidosis III. *Clin Neurophysiol*. 2006; 17: 2059-2063
- 129.** Albuquerque RML, et al. Electroencephalographic features in children with mucopolysaccharidosis. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* [online]. 2010; 16: 162-166.
- 130.** Fung EB, Johnson JA, Madden J, et al. Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: A preliminary report from patients with MPS II and VI. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010; 3: 13-23
- 131.** Rigante D, Carradona P. Secondary skeletal involvement in Sanfilippo syndrome. *Oxford Journal of Medicine*. 2004; 97: 205-209
- 132.** Koura HM, El-katoury A, Abdallah NI, et al. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Mucopolysaccharidoses. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2009; 4: 100-106



- 133.** Gallegos-Arreola MP, Machorro MV, Martinez SE, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patient with mucopolysaccharidoses. *Arc Med Res.* 2000; 31: 505-510
- 134.** White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50 : 26-33
- 135.** Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50 :19-25
- 136.** Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74: 27-31
- 137.** Bicalho CG, Rezende MM, et al. The importance of the otorhinolaryngologic evaluation in mucopolysaccharidosis patients. *Intl Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 15: 290-294
- 138.** Pack, JE. Hearing Loss in Hunter Syndrome-Mucopolysaccharidosis II. *Ear and Hearing.* 1984; 5: 243-246
- 139.** Leal GN, de Paula AC, Leone C, et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiology in the Young.* 2010; 20: 254-261
- 140.** Goksel OS, El H, Tireli E, Dayioglu E. Combined aortic and mitral valve replacement in a child with mucopolysaccharidosis type I: a case report. *J Heart Valve Dis.* 2009; 18: 214-216
- 141.** Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, et al. Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. *Brain & Development.* 2007; 29: 298–305
- 142.** Cianciolo RE, Rhodes JL, Haskins ME, et al. Renal failure associated with mucopolysaccharidosis type I in a cat from a MPS I research colony. *Comp Med.* 2011; 61: 441-444
- 143.** Ramaswami U, Van'tHoff W, Clayton P, Vellodi A. Sanfilippo disease (mucopolysaccharidosis type III) presenting as transient renal tubular dysfunction. 1996; 19: 87-88
- 144.** Fukuda S, Tomatsu S, Masuno M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Submicroscopic deletion of 16q24.3 and a novel R386C mutation of n-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in a classical Morquio disease. *Human Mutation.* 1996; 7: 123-134

- 145.** Ristoff E, Larsson A. Inborn errors in the metabolism of glutathione. *Orphanet J of Rare Dis.* 2007; 2: 16
- 146.** Simmonds HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Orphanet Encyclopedia.* 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-APRT.pdf>
- 147.** Pomponio RJ, Reynolds TR, Cole H, et al. Mutational hotspot in the human biotinidase gene causes profound biotinidase deficiency. *Nature Genetics.* 1995; 11: 96-98
- 148.** Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, et al. Arteriopathy and coarctation of abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings. *American Journal of Roentgenology.* 1991; 157: 819-823
- 149.** Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000; 320: 479
- 150.** Harmatz P, Yu ZF, Guigliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010; 33: 51-60
- 151.** Harmatz P, Guigliani R, Schwartz IV, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008; 94: 469-475
- 152.** Scarpa M, Barone R, Fiumara A, et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. *European Journal of Pediatrics* 2009; 168: 1203-1206

## **7. EKLER**

# **HASTA TAKİP FORMU ÖRNEĞİ**

**MPS BİLGİ FORMU**

<b>Ad soyad:</b>	<b>Öntanı:</b>
<b>Dosya no:</b>	<b>Kesin tanı:</b>
<b>Protokol no:</b>	<b>TANI ŞEKLİ:</b> Enzimatik Moleküler İdrar mps Elektroforez paterni
<b>TC no:</b>	
<b>Cinsiyet:</b> K            E	
<b>Tarih:</b>	
<b>Doğum tarihi:</b>	
<b>Başvuru tarihi:</b>	
<b>Tel:</b>	
<b>Adres:</b>	<b>Tanı yaşı:</b>

<b>ÖYKÜ</b>	
<b>Başvuru şikayeti:</b>	
<b>İlk şikayet:</b>	
<b>Bulguların baş.yaşı:</b>	
<b>Gebelikte komp:</b>	
<b>Doğumda komp:</b>	
<b>Gestasyon yaşı:</b>	
<b>Doğum şekli:</b>	NSD            C/S

Doğum tartısı:					
Doğum boyu:					
Ek hastalık:					
İlaç kullanımı:					
Akraba evliliği:	Yok	1	2	3	Uzaktan
Ailede benzer vaka:					
Annede-babada hastalık:					
<b>Nöromotor gelişim</b>	<b>Mental durum</b>		<b>Ameliyat öyküsü</b>		
Baş tutma: Destekli oturma: Desteksiz oturma: Yürüme: Tek kelime: Cümle kurma: Tuvalet alışkanlığı:	-kazanılmış beceri kaybı:  -motor retardasyon: -entellektüel gerileme: -mental retardasyon: -demans:		Adenoidektomi: Tonsillektomi: Umbilikal herni: İnguinal herni: Diğer:		
Sık ÜSYE: Sık Otit: Kronik nazal akıntı: Hırıltılı solunum: Rekürren diyare: Kanama eğilimi:	Konvulsiyon: -ateşli: -ateşsiz: Uykuda horlama: Uykuda apne:		<b>Beslenme:</b> -normal: -disfaji: -yardımla: -NG tüp ile: -gastrostomi:		
<b>Davranış problemleri</b>					
-hırçınlık: -tedirginlik: -acelecilik: -huzursuzluk: -anksiyete:	-öfke nöbetleri: -periyodik çılgınlıklar: -ağlama krizleri: -agresif hareketler: -zararlı davranışlar:		-hiperaktivite: -dikkat eks: -konsantrasyon bzk: -stereotipik hareketler: -diğer:		
<b>Uyku problemleri</b>					
-uykuya dalamama: -gece sık uyanma: -sabah erken uyanma: -gün içi uyuma: -gece terörü: -tehlikeli hareketler: -diğer:	Tedavi alıyor mu? Evet Hayır		Hangi tedaviyi alıyor: -Melatonin: -Benzodiazepin: -Antihistaminik: -Davranış modifikasyonu:		
<b>Eğitim durumu:</b>					
-ilkokul: -ortaokul: -lise:	-zih.eng.okulu: -özel eğitim:		-fizik tdv: -diğer:		

<b>Fizik bakı</b>	
Tartı:	Relatif tartı:
Boy:	BMI:
Baş çevresi:	Puberte:

<b>Yüz bulguları</b>	
-depo hastalığı düşündürülen görünüm: -kaba yüz: -makrosefali: -kısa boyun: -düşük kulak: -büyük kulaklar: -hipertelorizm: -basık burun kökü: -frontal çıkıklık: -gözlerde şişlik: -mavi sklera: -kalın kaşlar:	-geniş ve öne bakan burun delikleri: -geniş ağız: -kalın dudak: -makroglossi: -gingival hiperplazi: -yüksek damak: -anormal diş yerleşimi: -diş çürümesi: -küçük diş: -mikrognati: -prognatizm: -kaba-sert saçlar:
<b>Cilt bulguları</b>	
-hipergigmentasyon: -deride sertleşme:	-hirsutizm: -diğer:
<b>KVS</b>	
Tansiyon arteryel: Kalp hızı: Üfürüm:	EKO:1-( ) 2-( )
<b>SOLUNUM</b>	
Muayene:	SFT -zorlu vital kapasite: -1snde zorlu eksp hacmi: -max.istemli vent:
<b>GİS</b>	
Abdominal distansiyon: Hepatomegali: Splenomegali:	Umblikal herni: İnguinal herni:
<b>Göz bulguları</b>	
Korneal bulanıklık: Glokom: Papil ödem: Optik atrofi:	Retinal dejenerasyon: Retinitis pigmentosa: Nistagmus: Diğer:
<b>Odyometri/BERA:</b>	<b>Cihaz kullanıyor mu?</b> <b>Ne zamandır?</b>
<b>Nörolojik muayene:</b>	<b>IQ testi:</b>
<b>İSKELET SİSTEMİ BULGULARI</b>	

Eklem kontraktürü: Pençe eli deformitesi: Kısa-künt el parmakları: Ulnar deviasyon: Elbileğinde genişleme: Ayaklarda genişleme: Dizlerde şişlik: Pes planus:	Genu valgum deformitesi: Pektus karinatum: Pektus ekskavatum: Kifoza: Lomber kordoz artışı: Skolyoz: Gibbosite:
<b>RADYOLOJİK BULGULAR (Disostozis multipleks)</b>	
<b>Kraniyum</b> -kalvariumda kalınlaşma: -parsiyel kraniyostenoz: -sella deformitesi: -odontoid hipoplazi: -atlanto-aksiyal subluksasyon:	<b>Vertebralar</b> -ovoid cisim: -anterior gagalaşma: -platispondili: -anterior dilsiz çıkıntı: -anterior bikonveksite:
<b>Pelvis</b> -asetabular sığlaşma: -iliak kanatlarda yassılaşıma: -koks valga deformitesi: -pelviste kadeh görünümü:	<b>Tubuler kemikler</b> -femur epifizinde küçülme, düzensizlik: -uzun kemiklerin diafizinde kısıalma ve genişleme: -ulna ve radius distalinde 'V' şekli: -metakarp proksimal uçlarında sivrileşme: -metakarp distal uçlarında genişleme: -falanks proksimal uçlarında genişleme: -metakarp ve falankslarda kısıalma-kalınlaşma:
<b>Diğer</b> -klavikulada kısıalma, kalınlaşma: -kostalarda genişleme: -kostalarda 'tırpan bıçağı' görünümü:	<b>Kranial MR:</b>
<b>Spinal MR:</b>	<b>DEXA:</b> <b>25-OH D VİT:</b> <b>Ca:</b> <b>P:</b> <b>PTH:</b> <b>ALP:</b>
<b>EEG:</b>  <b>EMG (sinir iletisi, karpal tünel sendromu):</b>	<b>WBC(10<sup>3</sup>/mcl):</b> <b>RBC(10<sup>6</sup>/mcl):</b> <b>HGB(g/dl):</b> <b>HCT(%):</b> <b>PLT(10<sup>3</sup>/mcl):</b> <b>NEU(%):</b> <b>LENF(%):</b> <b>MCV(fl):</b> <b>AST(U/L):</b> <b>ALT(U/L):</b>
<b>TANI</b>	
İdrar GAG:  Elektroforez/ TLC:  Enzim analizi:	

Moleküler:
<b>ENZİM TEDAVİSİ</b>
Kaç doz: Başlangıç tarihi: Süre: Dayanıklılık testi: Total anti-ASB antikoru: <b>ERT sonrası iyileşme:</b> -büyüme -uyku apnede düzelme -solunum fonks düzelme -disfajide düzelme -sık enfeksiyon -nörokognitif fonks:
-eklem hareket açıklığında düzelme -organomegalide,karın şişliğinde gerileme -işitmede düzelme -eko bulguları -ağrı -kronik ishal
Takip eden bilim dalları ve ek hastalıklar:
<b>ÖLÜM</b>
Ölüm yaşı: Ölüm nedeni: Hastanede/ evde:

### MPS KLİNİK SKORLAMA SİSTEMİ

Tutulan yer	Nörolojik bulgu	Puan
<b>Motor bulgu</b>	Hafif motor bulgu; hiperrefleksi, ince motor bozukluk, koşma zorluğu, hafif serebellar bulgular, nistagmus veya diğer durumlar	<b>1</b>
	Yürüme zorluğu(spastisite ve/veya serebellar bulgular), destek gerekmez	<b>2</b>
	Yürüme zorluğu, destek gerekir	<b>3</b>
	Tekerlekli sandalye gerekir	<b>4</b>
	İstemli hareket yok	<b>5</b>
<b>Duyma veya duyma işlevinde sorunlar</b>	Hafif duyma kaybı	<b>1</b>
	Ciddi duyma işlevinde sorun	<b>2</b>
	Sağırılık	<b>3</b>
<b>Görme sorunu</b>	Hafif görme bozukluğu, görme keskinliğinde azalma,görme alanı kaybı,okuma sorunları vb	<b>1</b>
	Ciddi görme sorunu	<b>2</b>
	Kortikal körlük	<b>3</b>
<b>Konuşma sorunları</b>	Hafif disfazi, disartri	<b>1</b>
	Ciddi disfazi, disartri	<b>2</b>
	Konuşamama	<b>3</b>



<b>Yutma sorunu</b>	Disfaji	<b>1</b>
	Enteral beslenme	<b>2</b>
<b>İnkontinans</b>	Aralıklı	<b>1</b>
	Devamlı	<b>2</b>
<b>Konvulsiyon</b>	Ateşsiz(>1)	<b>1</b>
<b>Toplam</b>		

ERT öncesi:

ERT sonrası:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Nihal BİNBOĞA**

**(2012)**

**İş Adresi** : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul

**İş Tel.** : 0 212 414 20 00/ 32536

**Ev Adresi** : Kiptaş Merkez Evleri A8 Blok Daire:27 Topkapı/İstanbul

**Ev Tel.** : 0 212 665 52 20

**Cep Tel.** : 0 535 459 07 11

**D.Tarihi** : 28.07.1983

**D. Yeri** : Karabük

- İlk Öğretim : 1989-1997 Mimar Sinan İlköğretim Okulu  
Lise : 1997-2001 Mustafa Yazıcı Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi  
Üniversite : 2001-2007 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Y. Lisans : 2007-halen İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü  
Yabancı Dil : İngilizce

### **BİLİMSEL ÇALIŞMALAR**

- 1- Nihal Madak, Hasan Önal, Erdal Adal, Banu Küçükemre Aydın, Feryal Gül, Firdevs Baş, Feyza Darendeliler, Rüveyde Bundak, Nurçin Saka, Hülya Günöz, Mozaik Turner Sendromlu Vakada Disgerminom ve Gonadoblastom, 2010.
- 2- Nihal Madak Binboğa, Banu Küçükemre Aydın, Firdevs Baş, Feyza Darendeliler, Rüveyde Bundak, Nurçin Saka, Hülya Günöz, Noonan Sendromu Tanılı 18 Vakanın Değerlendirilmesi, 2010.
- 3- Nihal Madak Binboğa, Demet Demirkol, Agop Çıtak, Ahmet Nayır, Pulmoner Ödem ve Kalp Yetersizliği ile Başvuran Akut Glomerulonefrit Vakası, 2011.
- 4- Nihal Madak Binboğa, Sema Anak, İnfeksiyon Hastalıklarında Hematolojik Bulgular, 2011.
- 5- Nihal Binboğa, Rukiye Eker Ömeroğlu, Yakup Ergül, Melike Ersoy, Mehmet Cihan Balcı, Mübeccel Demirkol, Gülden Gökçay, Mukopolisakkaridoz Tanılı 22 Vakada Kardiyak Tutulum, 2012.

### **BİLİMSEL AKTİVİTELER**

- 1- 33.Pediatric Günleri ve 12. Pediatric Hemşireliği Kongresi, Düzenleme Kurulu Üyesi, İstanbul, Nisan 2011.

### **KATILDIĞI KURSLAR**

- 1- ‘Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu’, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Mart 2008
- 2- ‘Antibiyotik Kursu’ 30.Pediatric Günleri, İstanbul; Nisan 2008
- 3- ‘Çocuk ve Adölesanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu’ Çocuk ve Adölesan Diyabetikler Derneği, İstanbul; Mart 2009
- 4- ‘Çocukluk Çağında Nörolojik Değerlendirme Kursu’ 31. Pediatric Günleri, İstanbul; Nisan 2009
- 5- ‘Neonatal Resüsitasyon Programı’, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Ocak 2010

Dr Nihal Binboğa

05.09.2012

**Gülden GÖKÇAY**

**(2012)**

### **1. KİŞİSEL BİLGİLER:**

Doğum Tarihi ve Yeri : 21.01.1959, İstanbul  
 Yabancı Dil : İngilizce  
 Yazışma Adresi : İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beslenme - Metabolizma BD  
 İş telefonu : 0212 631 07 31  
 GSM : 0532 302 5355  
 e-posta :guldenkokcay@superonline.com

## 2. ÖĞRENİM GÖRDÜĞÜ KURUMLAR:

2.1. Tıpta uzmanlık eğitimi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 1987-1991

2.2.1. Tıp eğitimi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 1978-1984

2.3. İstanbul Özel Amerikan Robert Lisesi 1976-1978

2.4. İngiliz Erkek Lisesi 1975-1976

2.5. İngiliz Kız Ortaokulu

2.6. Fatih İlkokulu

## 3. ÇALIŞTIĞI KURUMLAR:

3.1. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

(öğretim üyesi) 1998-2012

3.2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı (uzman doktor) 1991-1998

3.3. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (tıpta uzmanlık eğitimi) 1987-1991

3.4. Zonguldak Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı 1984-1986 (Mecburi Hizmet)

## PROF. DR. GÜLDEN GÖKÇAY'IN YAYINLARI:

### A. ULUSLARARASI YAYIN VE ETKİNLİKLER

#### A.2. Kitap içinde bölüm yazarlığı

1. Demirkol M, Erturan Z, Hüner G, Baykal T, Kurdoğlu G, Anđ Ö. The state of cystic fibrosis in Turkey. In: *Cystic Fibrosis Pulmonary Infections: Lessons from Around the World*. Bauernfeind A, Marks MI, Strandvik B (editors). Birkhauser Verlag, Basel/Switzerland, p: 189-201 (1996).

**A.3.a. SCI Expanded, Social Science Citation Index (SSCI), “Arts and Humanities Citation Index” (AHCI) kapsamındaki dergilerde yayınlanmış özgün araştırma, makale, derleme**

1. Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. Partial biotinidase deficiency is usually attributable to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Hum Genet* 102 (5): 571-575 (1998).
2. Hüner G, Podskarbi T, Schütz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients: a novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. *J Inherit Metab Dis* 21: 445-446 (1998).
3. Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, Hüner G, Baykal T, Wolf B. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis* 23: 120-128 (2000).
4. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, Javaheri R, Xia X, Nance WE, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Coşkun T, Tokatlı A, Ozalp I, Wolf B. Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analyses of five common mutations. *Hum Hered* 50: 102-111 (2000).
5. Wolf B, Jensen K, Hüner G, Demirkol M, Baykal T, Divry P, Rolland M, Perez-Cerda C, Ugarte M, Straussberg R, Basel-Vanagaite L, Baumgartner E, Sourmala T, Scholl S, Das A, Schweitzer S, Pronicka E, Sykut-Cegielska J. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 77: 108-111 (2002).
6. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
7. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. *J Inherit Metab Dis* 26(6): 613-615 (2003).
8. Wolf B, Jensen KP, Barshop B, Blitzer M, Carlson M, Goudie DR, Gökçay GH, Demirkol M, Baykal T, Demir F, Quarry S, Shih LY, Pedro HF, Chen TH, Slonim

- AE. Biotinidase deficiency: Novel mutations and their biochemical and clinical correlates. *Hum Mutat* 17; 25(4): 413 (2005).
9. Santer R, [Gökçay G](#), Demirkol M, Gal A, Lukacs Z. Hyperchylomicronaemia due to lipoprotein lipase deficiency as a cause of false-positive newborn screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 28: 137-140 (2005).
  10. [Huner G](#), Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 28: 457-465 (2005).
  11. Baykal T, [Hüner Gökçay G](#), Ince Z, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR, Demir F, Can G, Demirkol M. Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *J Inherit Metab Dis* 28: 229-33 (2005)
  12. [Baykal T](#), [Gokcay G](#), [Gokdemir Y](#), [Demir F](#), [Seckin Y](#), [Demirkol M](#), [Jensen K](#), [Wolf B](#). Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005).
  13. [Gökçay G](#), Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic acidemias. *J Inherit Metab Dis* 29: 304-310 (2006).
  14. Yekeler E, Dursun M, Emeksiz E, Akkoyunlu M, Akyol Y, Demir F, [Gökçay G](#), Demirkol M. Prediction of premature atherosclerosis by endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in glycogen storage disease types Ia and III. *Turk J Pediatr* 49: 115-119 (2007).
  15. [Zwickler T](#), [Lindner M](#), [Aydin HI](#), [Baumgartner MR](#), [Bodamer OA](#), [Burlina AB](#), [Das AM](#), [DeKlerk JB](#), [Gökçay G](#), [Grünewald S](#), [Guffon N](#), [Maier EM](#), [Morava E](#), [Geb S](#), [Schwahn B](#), [Walter JH](#), [Wendel U](#), [Wijburg FA](#), [Müller E](#), [Kölker S](#), [Hörster F](#). Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 31(3):361-7 (2008).

16. [Gorzelay K](#), [Dursun A](#), [Coşkun T](#), [Kalkanoğlu-Sivri SH](#), [Gökçay GF](#), [Demirkol M](#), [Feyen O](#), [Wendel U](#). Molecular genetics of maple syrup urine disease in the Turkish population. [Gorzelay K](#), [Dursun A](#), [Coşkun T](#), [Kalkanoğlu-Sivri SH](#), [Gökçay GF](#), [Demirkol M](#), [Feyen O](#), [Wendel U](#). *Turk J Pediatr*. 51(2):97-102 (2009).
17. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydın HI, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, De Klerk JB, Dionisi-Vici C, Geb S, Gökçay G, Guffon N, Maier EM, Morava E, Walter JH, Schwahn B, Wijburg FA, Lindner M, Grünwald S, Baumgartner MR, Kölker S. [Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters](#). *J Inher Metab Dis*. 2009 Oct;32(5):630-9. Epub 2009 Jul 31.
18. [Aoyama Y](#), [Ozer I](#), [Demirkol M](#), [Ebara T](#), [Murase T](#), [Podskarbi T](#), [Shin YS](#), [Gokcay G](#), [Okubo M](#). Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: a novel mutation p.R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 AGL mutations. *J Hum Genet*. 2009 Nov;54(11):681-6. Epub 2009 Oct 16.

**A.3.b. SCI Expanded, Social Science Citation Index (SSCI), “Arts and Humanities Citation Index” (AHCI) kapsamındaki dergilerde yayınlanmış editöre mektup, teknik not, ve sağlık bilimlerinde vaka takdimi**

1. Baykal T, [Hüner G](#), Şarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish Newborns. *Acta Paediatrica* 87: 1102-1103 (1998).
2. Kilinc MO, Nimis VN, Tolun A, Estivill X, Casals T, Savov A, Dagli E, Karakoç F, Demirkol M, [Hüner G](#), Özkınaz F, Demir E, Seculi JL, Pena J, Bousuno C, Ferrer-Calvete J, Calvo C, Kremenski I. Genotype-phenotype correlation in three homozygotes for the cystic fibrosis 2183 AA -- > shows a severe phenotype. *J Med Genet* 37: 307-309 (2000).
3. Baykal T, Karaaslan I, [Gökçay G](#), Demir F, Laleli Y, Demirkol M. Hyperhydroxyprolinaemia detected in newborn screening with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 27: 781-782 (2004).
4. Aoyama Y, Endo Y, Ebara T, Murase Y, Shin YS, Podskarbi T, Ozer I, Demirkol, Gökçay G, Okubo M. A novel AGL mutation in a Turkish patient with glycogen storage disease type IIIa. *Pediatrics International*, in press.

**A.11. Uluslararası bilimsel toplantılarda (kongre, sempozyum kollokyum vb.) sözlü sunulan ve tam metni yayınlanan bildiri**

1. Demirkol M, Baykal T, Hüner G, Yalvaç S, Kurdoğlu G. The problems of newborn screening in a developing country. In: *New Horizons in Neonatal Screening*, JP Farriaux, JL Dhondt (eds). Elsevier Science B V, Amsterdam, p: 309-315 (1994).
2. Hüner G, Demirkol M, Çine N, Baykal T, Şarbat G, Çalışkan M, Aydın N, Özmen M, Seçkinli Y, Özçelik T: The PAH splicing mutation IVS10nt546 in late diagnosed PKU patients is associated with hypsarrythmia. In: *Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe*. Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 79-84 (1996).
3. Hüner G, Demirkol M. Breast-feeding and phenylketonuria. In: *Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe*. Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 101-117 (1996).
4. Hüner G, Alagöl F, Tanakol R, Baykal T, Yalvaç S, Şarbat G, Oğuz H, Shin YS, Podskarbi T, Azizlerli H, Demirkol M. Classical galactosemia presenting as ovarian failure. In: *Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe*. Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 165-169 (1996).
5. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Şarbat G, Özenoğlu A, Shin YS. Hepatic glycogen storage disease in Istanbul. In: *Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe*. Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 136-143 (1996).
6. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Çam M, Şarbat G, Kurdoğlu G. Early response to enzyme replacement therapy in type 3b Gaucher disease. In: *Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe*. Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 201-206 (1996).



7. Özgönenel B, Hüner G, Nayır A, Bilge I, Yalvaç S, Şarbat G, Emre S, Şirin A, Demirkol M. Classical galactosemia with bilateral hydronephrosis in the neonatal period. In: ***Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe.*** Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 170-174 (1996).
8. Demirkol M, Baykal T, Hüner G, Şarbat G, İnce Z, Kurdoğlu G. Newborn screening for biotinidase deficiency: A pilot study from Istanbul. In: ***Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe.*** Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 23-26 (1996).
9. Özçelik T, Çine N, Hüner G, Baykal T, Şarbat G, Demirkol M. Molecular genetic approaches to the diagnosis of phenylketonuria in Istanbul. In: ***Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe.*** Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 73-78 (1996).
10. Coşkun T, Seyrantepe V, Erkul E, Özgüç M, Demirkol M, Shin YS, Büyükgebiz B, Aydoğdu SO, Hüner G, Baykal T, Podskarbi T, Özalp İ. Clinical evaluation and mutational analysis of Turkish galactosemia patients. In: ***Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism: Contributions to an Equal Opportunity for Children in Asia and Europe.*** Demirkol M, Shin YS (editors). Ufuk Press, Istanbul, p: 60-65 (1996).
11. Hüner G. Trends in Cystic Fibrosis: Clinical diagnosis and Epidemiology in Turkey. ***European Society of Chemotherapy Infectious Diseases 6<sup>th</sup> Scientific Meeting.*** Istanbul, p: 41-43 (1999).
12. Sperl W, Gökçay G. Protein restriction in MMA and PA. Publication of Workshop Results. **38th EMG Meeting**, Istanbul May 26-28, p: 17-24 (2006).
13. Demirkol M, Kalkanoğlu Sivri S, Tümer L, Aydın a, Çoker M, Hasanoğlu A, Baykal T, Gökçay G, Topçu M, Coşkun T. Epidemiology of organic acidurias. Book of Abstracts. **38th EMG Meeting**, Istanbul May 26-28, p: 25-27 (2006).

#### **A.12. Uluslararası bilimsel toplantılarda sözlü sunulan ve özeti yayımlanan bildiri**

14. Demirkol M, Baykal T, Hüner G, Şarbat G, İnce Z, Cantez T. Five years' experience in newborn screening for biotinidase deficiency in Istanbul. *Enzyme Protein* 49: 186-187 (1996).
15. Hüner G, Şarbat G, Baykal T, Serdaroğlu P, Akbaş F, Shin YS, Pehlivanoglu E, Demirkol M. A Turkish infant combined liver and muscle phosphorylase b kinase deficiency and Duchenne muscular dystrophy. *4<sup>th</sup> Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism* Munich, Abstract Book, p: 28-29 (1996).
16. Demirkol M, Aydınli N, Baykal T, Çalışkan M, Şarbat G, Hüner G, Özmen M. Die Frühdiagnose eines Biotinidasemangels nach "Metabolic Stroke". 11. *Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für paediatrische Stoffwechselstörungen* (APS) Fulda (1997).
17. Hüner G, Shin YS, Podskarbi T, Şarbat G, Baykal T, Baysal SU, Demirkol M. Clinical and Laboratory Observation in Patients with Liver Phosphorylase B Kinase Deficiency in Twelve Patients. *Asian European Workshop on Inborn Errors of Metabolism, the 6<sup>th</sup> Annual Meeting*. Chunchon, Korea, Abstract Book, p: 20 (1999).
18. Demirkol M, Baykal T, Sewell A, Hüner G, Şarbat G, Dönmez S, Baysal Uğur S, Böhles H.J.; Diagnosis and treatment of organic acidemias: Eight years experience in Istanbul. *7<sup>th</sup> Asian European Workshop on Inborn Errors of Metabolism*, Antalya, Abstract Book, p: 12 (2000).
19. Şarbat G, Baykal T, Aydınli N, Hüner G, Calay M, Mitchell G, Çalışkan M, Baysal Uğur S, Demirkol M. Clinical biochemical findings and neurologic outcome in 8 Turkish patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *7<sup>th</sup> Asian European Workshop on Inborn Errors of Metabolism*, Antalya, Abstract Book, p: 15 (2000).
20. Hüner G, Kuru N, Dönmez S, Şarbat G, Baykal T, Seçkin Y, Özer I, Baysal SU, Demirkol M. Breast-Feeding Experience in Phenylketonuria. *7<sup>th</sup> Asian European Workshop on Inborn Errors of Metabolism*, Antalya, Abstract Book, p: 29-30 (2000).
21. Demirkol M, Hüner G, Kuru N, Dönmez S, Baykal T, Seçkin Y. Feasibility of breast-feeding in inborn errors of metabolism: Experience in phenylketonuria. *17<sup>th</sup> International Congress of Nutrition*. August 27-31, 2001, Vienna. *Ann Nutr Metab* 45 (Suppl 1): 497-8 (2001).

22. Unterreithmeier B, Hüner G, Demirkol M, Shin YS. Fructose-1,6-bisphosphates in leukocytes and cultured monocytes: Implication for the diagnostic use without liver biopsy. *Laboratorine Medicina. 8<sup>th</sup> Annual Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism (AEWIEM)*. Vilnius, Lithuania, 8<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> September, Abstracts, S66 (2002).
23. Hüner G, Demirkol M, Baykal T, Podskarbi T, Dönmez S, Seçkin Y, Shin YS. Galactosemia: Clinical experience in diagnosis and treatment in İstanbul. *8<sup>th</sup> Annual Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism (AEWIEM)*. Vilnius, Lithuania, 8<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> September, Abstracts, S61 (2002).
24. Dönmez S, Demirkol M, Karaağaoğlu N, Baykal T, Hüner G, Kuru N, Seçkin Y, Karaağaoğlu A. The nutritional status of pre-school children with classical phenylketonuria on the period of early treatment. *IV<sup>th</sup> International Nutrition and Dietetics Congress*, Antalya, Turkey. 2-5th April. Abstract Book, p: 163 (2003).
25. Gökçay G, Baykal T, Demir F, Seçkin Y, Demirkol M. Breast feeding experience in organic acidemias. *SSIEM 42nd Annual Symposium*, Paris, France, 6-9 September, *J Inherit Metab Dis* 28 (Suppl 1) p: 45 (2005).
26. Demirkol M, Kalkanoğlu Sivri HS, Tumer L, Aktuğlu Zeybek C, Coker M, Baykal T, Biber G, Tokatlı , Gokcay G, Hasanoğlu A, Aydın A, Topcu M, Coskun T. Turkish Experience on the epidemiology of organic acidurias. *10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM), J Inherit Metab Dis.* 29 (Suppl 1) p: 52 (2006).

**A.13. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve tam metni ya da özeti yayınlanan poster**

27. Demirkol M, Baykal T, Hüner G, Tosun N, Kurdoğlu G. Cystic fibrosis: does an undiagnosed patient group still exist in Turkey? *XI<sup>th</sup> International Cystic Fibrosis Congress*. Dublin, Ireland, Abstract Book. TP 108 (1992).
28. Kurdoğlu G, Hüner G, Demirkol M, Baykal T, Neyzi O. Breast feeding and growth. *20<sup>th</sup> International World Congress of Pediatrics*. 6-10<sup>th</sup> September, Rio de Janeiro, Brasil (1992).
29. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Kurdoğlu G, Sewell AC, Böhles HJ. Wolman disease (lysosomal acid lipase deficiency) with fulminant hepatic failure. *The*

- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 30<sup>th</sup> Annual Meeting*. Leuven. Abstract Book, p: 190 (1992).
30. Demirkol M, Shin YS, Hüner G, Baykal T, Kurdoğlu G. Argininosuccinase Deficiency in Two Siblings: One with unusual Clinical Findings as Cataract and Migraine. *The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 31<sup>st</sup> Annual Meeting*, Manchester, Abstract Book, p: 031 (1993).
31. Çoban A, Can G, İnce Z, Hüner G, Üçsel R, İzgi N. Brain abscesses in neonates- a report of 7 cases. Prenatal and Neonatal Medicine. *The International Journal of Basic and Clinical Research and Practice. Abstracts of the Xvth European Congress of Perinatal Medicine* Glasgow, Abstract Book, p: 217 (1996).
32. Taner Z, Hüner G, Şarbat G, Baykal T, Erturan Z, Anğ Ö, Demirkol M. Haptoglobin in assessment of acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *International Cystic Fibrosis Symposium* Munich, Abstract Book, p: 33 (1996).
33. Baykal T, Sewell A, Demirkol M, Hüner G, Şarbat G, Böhles HJ. Four Turkish patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), 35<sup>th</sup> Annual Symposium*. Goetheburg, Sweden, Abstract Book, p: 39 (1997).
34. Parman Y, Hüner G, Demirkol M, Tükel T, Said G. Clinicopathological study of hereditary sensory autonomic neuropathy with anhidrosis. A case report. *Journal of Neurology* 245 (6/7): 448 (1998).
35. Erturan Z, Şalcıoğlu M, Aktaş Z, Akbulut K, Hüner G, Anğ Ö. Microbiologic data overview of Turkish cystic fibrosis patients in one center in Istanbul. *European Society of Chemotherapy Infectious Diseases 6<sup>th</sup> Scientific Meeting*. Istanbul, Abstract Book, p: 113 (1999).
36. Hüner G, Yapıcı Üçgül Z, Sewell A, Baykal T, Aydınlı N, Eraksoy M, Böhles HJ, Demirkol M. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: Findings in 4 Turkish Patients. *The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), 37<sup>th</sup> Annual Symposium*. Genova, Italy, Abstract Book, p: 116 (1999).
37. Demirkol M, Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Kuru N, Wolf B. Mutations causing profound biotinidase deficiency in symptomatic children in whom diagnosis and treatment are delayed. *VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism*. Cambridge, UK. *J Inherit Metab Dis* 23 (Suppl 1): 86 (2000).

38. Şarbat G, Hüner G, Baykal T, Dönmez S, Ruiten J.P.N, Wanders R.J.A, Demirkol M. Neonatal onset succinyl-CoA: acetoacetate transferase deficiency diagnosed at the age of 2 years. *VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism*. Cambridge, UK. *J Inherit Metab Dis* 23 (Suppl 1): 113 (2000).
39. Hüner G, Şarbat G, Baykal T, Podskarbi T, Shin YS, Demirkol M. Liver phosphorylase deficiency: A potentially life-threatening disease during infections. *VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism*. Cambridge, UK. *J Inherit Metab Dis* 23 (Suppl 1): 170 (2000).
40. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Podskarbi T, Shin YS, Seçkin Y, Dönmez S, Han G. Clinical and biochemical findings in 27 late diagnosed patients with homocystinuria. *SSIEM 39<sup>th</sup> annual Symposium*. Prague, Czech Republic. *J Inherit Metab Dis* 24 (Suppl 1): 48 (2001).
41. Hüner G, Shin YS, Podskarbi T, Baykal T, Demirkol M. Uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency in two siblings with cataract and ovarian failure. *SSIEM 40<sup>th</sup> Annual Symposium* Dublin, Republic of Ireland, 3-6 September, *J Inherit Metab Dis* 25 (Suppl 1), 131 (2002).
42. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Kuru N, Donmez S, Seçkin Y. Problem solving in inborn errors of metabolism (IEM): Fifteen years experience in newborn screening, diagnosis and therapy in Istanbul. *ICIEM IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism*. Brisbane, Queensland, Australia. *J Inher Metab Dis* 26 (Suppl 2): 4 (2003).
43. Seçkin Y, Oktay A, Demirkol M, Hüner G, Kuru N, Donmez S, Baykal T. Nutritional education program for 4-6 year group children with phenylketonuria (PKU). *ICIEM IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism*. Brisbane, Queensland, Australia. *J Inherit Metab Dis* 26 (Suppl 2): 34 (2003).
44. Baykal T, Hüner G, Demirkol M, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency with early onset necrotizing encephalopathy and lethal outcome. *ICIEM IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism*. Brisbane, Queensland, Australia. *J Inherit Metab Dis* 26 (Suppl 2): 42 (2003).
45. Hüner G, Baykal T, Demirkol M. Response to therapy in two cases with severe cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *ICIEM IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism*. Brisbane, Queensland, Australia. *J Inherit Metab Dis* 26 (Suppl 2): 76 (2003).

46. Donmez S, Demirkol M, Karaağaoğlu N, Baykal T, Hüner G, Baykal T, Kuru N, Seçkin Y. Nutrition, growth and development of pre-school, classical phenylketonuria (PKU) patients and their healthy siblings. *ICIEM IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism*. Brisbane, Queensland, Australia. *J Inherit Metab Dis* 26 (Suppl 2): 207 (2003).
47. Baykal T, Gökçay G, Demir F, Demirkol M. Biotinidase deficiency: 31 patients detected by family studies of probands. *SSIEM 41<sup>th</sup> Annual Symposium* Amsterdam, The Netherlands, 31 August-3 September, *J Inherit Metab Dis* 27 (Suppl 1): 82 (2004).
48. Gökçay Huner G, Demirkol M, Baykal T, Demir F, Fowler B. Severe Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: Response to therapy in four patients. *SSIEM 41<sup>th</sup> Annual Symposium* Amsterdam, The Netherlands, 31 August-3 September, *J Inherit Metab Dis* 27 (Suppl 1): 232 (2004).
49. Demirkol M, Celik S, Gökçay G, Özer I, Baykal T, Karadağ H, Köse R. Expanded newborn screening experience in Istanbul. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Hamburg, Germany, 4-7 September, *J Inherit Metab Dis* 30 (Suppl 1): 3 (2007).
50. Gorzelany K, Dursun A, Coskun T, Gökçay GF, Demirkol M, Wendel U. Molecular genetics of maple syrup urine disease (MSUD) in Turkish Patients. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Hamburg, Germany, 4-7 September, *J Inherit Metab Dis* 30 (Suppl 1): 25 (2007).
51. Zwickler T, Linder M, Aydın H, Baumgartner MR, Bodamer O, Burlina A, Das AM, deKlerk JBC, Gökçay G, Grunewald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Parbel S, Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Hoffmann GF, Koelker S, Hoerster F. Current diagnostic and therapeutic strategies in isolated methylmalonic acidurias- results from 16 European metabolic centres. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Hamburg, Germany, 4-7 September, *J Inherit Metab Dis* 30 (Suppl 1): 34 (2007).
52. Caliskan B, Oflaz H, Demirkol M, Baykal T, Ozer I, Polat N, Gurdal A, Gokcay G. Endothelial Dysfunction in Patients with Homocystinuria and Their Parents. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Lisboa, Portugal, 2-5 September, *J Inherit Metab Dis* 31 (Suppl 1) (2008).

53. Ozer I, Baykal T, Gokcay G, Kose R, Celik S, Demirkol M. Biotinidase deficiency: the results of local newborn screening study pioneered nationwide screening. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Lisboa, Portugal, 2-5 September, *J Inherit Metab Dis* 31 (Suppl 1) (2008).
54. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Baumgartner MR, Burlina AB, deKlerk JBC, Dionisi-Vici C, Gökçay G, Grünewald S, Guffon N, Morava E, Walter JH, representant of Düsseldorf, Wijburg F, Lindner M, Kölker S. Implication of age cohort, onset type, enzymatic subgroup and cobalamin responsiveness for long-term outcome in isolated methylmalonic acidurias. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* Lisboa, Portugal, 2-5 September, *J Inherit Metab Dis* 31 (Suppl 1) (2008).

## B. ULUSAL YAYIN VE ETKİNLİKLER

### B. 2. Kitap bölüm yazarlığı

1. Hüner G, Demirkol M. Adölesan döneminde beslenme ilkeleri. *Ergenlik döneminde beslenme ve yeme bozuklukları*. F. Çuhadaroğlu (düzenleyen). Ayrıntı Basımevi, Ankara, s: 1-9 (1997).
2. Demirkol M, Uğur S, Hüner G, Baykal T, Şarbat G. Bölüm 6: Metabolizma. *Pediatride Rutinler*. Ö Devocioğlu, T Cantez (düzenleyenler). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s:151-172, (2000).
3. Demirkol M, Uğur S, Hüner G, Baykal T, Şarbat G. Bölüm 5: Nutrisyon. *Pediatride Rutinler*. Ö Devocioğlu, T Cantez (düzenleyenler). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. S:131-150, 2000.

4. Demirkol M, Hüner G, Baykal T, Baysal S U, Şarbat G. Bölüm 11: Metabolizma Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed) *Pediatric 1*. Cilt, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s: 651-731, (2002).
5. Hüner G. Avitaminoz ve hipervitaminozlar. Neyzi O, Ertuğrul T (eds.) *Pediatric 1*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. S: 232-242 (2002).
6. Demirkol M, Hüner G. Beslenme. Cantez T. Ömeroğlu RE, Baysal SU, Oğuz F (eds) *Pediatric Öğrenci Ders Kitabı*. s: 127-164 (2003).
7. Demirkol M, Hüner G, Baykal T. Doğumsal Metabolizma Hastalıkları. Cantez T. Ömeroğlu RE, Baysal SU, Oğuz F (eds) *Pediatric Öğrenci Ders Kitabı*. s: 165-176 (2003).
8. Demirkol M, Hüner G. Yeme Bozuklukları. *Ergen Sağlığı ve Gelişimi Kaynak Kitabı*. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, s: 331-343 (2004).
9. Demirkol M, Gökçay G, Baykal T. Bölüm 5: Nutrisyon. *Pediatric Rutinler*. Devecioğlu Ö, Öneş Ü, Ünüvar E (düzenleyenler). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. s: 243-281 (2005).
10. Demirkol M, Gökçay G, Baykal T. Bölüm 6: Metabolizma. *Pediatric Rutinler*. Devecioğlu Ö, Öneş Ü, Ünüvar E (düzenleyenler). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. s: 285-306 (2005).
11. Gülden Hüner Gökçay. Yoğun bakım gerektiren metabolik hastalıklar. Metin Karaböcüoğlu, Tolga F. Köroğlu (ed.) Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008, 567-575.

### B. 3. Yurt içi hakemli dergilerdeki yayımlar

1. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Yenidoğanlarda ve konjenital metabolik hastalık şüphesi olan hastalarda biotinidaz eksikliği taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 41: 305-312 (1998).
2. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Doğumsal metabolik hastalıklar: Selektif tarama. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 61: 3, 379-383 (1998).



3. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Doğumsal metabolik hastalıkların tanısında idrarda organik asit analizi. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 61: 4, 438-442 (1998).
4. Baykal T, Hüner G, Çakmakçı T, Pekyalçın G, Şarbat G, Kuru N, Demirkol M. İstanbul İlinde fenilketonüri yenidoğan taraması sonuçları. *Biyokimya Dergisi* 23; 2: 43-46 (1998).
5. Hüner G, Baykal T, Şarbat G, Demirkol M. Glycogen storage disease type Ia: response to therapy. *Med Bull* İstanbul 32; 2: 185-188 (1999).
6. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. The cost-benefit evaluation of newborn screening for biotinidase deficiency in Turkey. *Med Bull* İstanbul 32; 2: 170-173 (1999).
7. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. The effect of storage conditions on the biotinidase activity detected with Guthrie cards. *Med Bull* İstanbul 32; 2: 43-46 (1999).
8. Hüner G, Baykal T, Taner Z, Şarbat G, Erturan Z, Anđ Ö, Demirkol M. Assessment of acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Med Bull* İstanbul 32(1): 35-39 (1999).
9. Hüner G. Doğumsal metabolik hastalık açısından ne zaman hangi tetkikler istenmeli. *Çocuk Dergisi* 1(3): 189-195, (2001).
10. Hüner G. Hafif orta malnütrisyonu yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2(3): 144-150 (2002).
11. Demir F, Gökçay G. Karaciğerde fosforilaz ve fosforilaz b kinaz eksikliğine bağlı glikojen depo hastalıklarında klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 5(1): 36-40 (2005).
12. Demir F, Gökçay G. Belirgin biyotinidaz eksikliği olan geç tanılı hastalarda klinik ve moleküler değerlendirme. *Çocuk Dergisi* 5(1): 51-54 (2005).
13. Gökçe M, Tatlı B, Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M, Hüner G, Ünüvar A. Akut venöz sinus trombozunda çoklu etioloji. *Türk Pediatri Arşivi* 40: 46-9 (2005).
14. Gökdemir Y, Gökçay G. Karaciğer fosforilaz eksikliği: Enfeksiyonlar sırasında hayatı tehdit edebilen bir hastalık. *Çocuk Dergisi* 5(4): 275-277 (2005).

15. Demir F, Gökçay G. Geç tanılı 27 homosistinüri vakasının klinik ve biyokimyasal değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 5(2): 106-108 (2005).

**B. 6. Ulusal bilimsel toplantılarda (kongre, sempozyum, kolokyum, vb) sözlü sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanmış konferans, panel konuşması**

1. Hüner G., Demirkol M. Kistik Fibrozda Tanısal Kriterler ve Nütrisyonel Tedavi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri. *III. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Nutrisyon Sempozyumu*. Ankara, s: 84-99 (1996).
2. Hüner G. Beslenmede vitaminler ve diğer antioksidanlar. *V. Ulusal Metabolik hastalıklar ve Beslenme Kongresi*. Balcalı, Adana, s: 113-121 (1999).
3. Hüner G. Hasta çocuğun beslenmesi. *ANKEM Dergisi* 16 (No.3): 258-263 (2002).
4. Hüner G. Çocuk Ağız Diş Sağlığı: Pediatristin Görüşü. *17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi*, Antalya, s: 81-85 (2002).
5. Demirkol M, Baykal T, Hüner G. Metabolizma Hastalıklarının kontrolünde İstanbul İlinde iletişim. *23. Pediatri Günleri ve 3. Pediatri Hemşireliği Günleri*, Program ve Özet Kitabı. İstanbul, s: 84-94 (2002).
6. Hüner G. Anne ve çocuk sağlığında çinko desteğinin güncel yeri. *7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi*. Cumhuriyet Üniversitesi Kültür Merkezi, Sivas, s: 2003.
7. Hüner G. Metabolik Bozukluklar ve Otizm. *I. İstanbul Otizm Sempozyumu, Gelişimsel Nöropsikiyatri Toplantıları- I*, Özet Kitapçığı, s: 10 (2003).
8. Gökçay G. Metabolik hastalıklarda acil tedavi. 26. Pediatri Günleri ve 5. Pediatri Hemşireliği Günleri, Bilimsel Program ve Özet Kitabı. İstanbul, s: 123-128 (2004).
9. Hüner G. Çocuklarda beslenme ve enfeksiyon ilişkisi. *ANKEM Dergisi* 18 (Ek2): 26-31 (2004).
10. Gökçay G. Koruyucu hekimlikte D vitamini: Raşitizmin önlenmesi. 27. Pediatri Günleri ve 6. Pediatri Hemşireliği Günleri, Bilimsel Program ve Özet Kitabı. İstanbul, s: 119-125 (2005).
11. Gökçay G. Galaktozemi. *VIII. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi*, Ankara, s: 101-105 (2005).
12. Gökçay G. Enfeksiyon hastalıklarında beslenme. *4. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*. Özet Kitabı. İstanbul, s: 163-171 (2005).

13. Gökçay G. Enfeksiyon hastalıklarında metabolik yanıt ve beslenme ilkeleri. *11. Mersin Pediatri günleri 9. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Sempozyumu*. Özet kitabı. Mersin s: 103-112 (2006).
14. Pınar A, Çobanoğlu P, Gökçay G., Demirkol M. Gencin beslenmesi. IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, İstanbul, s: 186-188 (2007).
15. Gökçay G. B12 ve folik asit eksiklikleri ülkemizde sorun mu? IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, İstanbul, s: 197-200 (2007).
16. Gökçay G. Okulda beslenme eğitimi. IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, İstanbul, s: 183-185 (2007).
17. Gökçay G. Nörometabolik hastalıklar: Yeni tedaviler. 6. Çocuk Nörolojisi Günleri, İstanbul, s: 15-19 (2007).
18. Gökçay G, Demirkol M. Bebek ve küçük çocuk beslenmesi: birlikte tartışalım. 30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul (2008).
19. Gökçay G. Doğumsal Metabolik Hastalıklara yaklaşım. I. Çocuk Sağlığı Bahar Toplantısı, Kocaeli, s: 1-12 (2008).

#### **Ulusal bilimsel toplantılarda sözlü sunulan tam metni yayınlanmış bildiri**

20. Darendeliler F, Hüner G., Günöz H, Saka N, Neyzi O, Şirin A, Oğuz G. Alström sendromu. *XXVII. Türk Pediatri Kongresi, Pediatrik Hepatoloji, Türk Pediatri kurumu Yayınları* No: 31: 431-438 (1988).

#### **Ulusal bilimsel toplantılarda sözlü sunulan özeti yayınlanmış bildiri**

21. Can G, Hüner G., Çelenk A. Prematürelde hipotermi- mortalite ilişkisi. *XXXI. Milli Pediatri Kongresi*, İzmir, Kongre Kitabı, s: 109 (1988).
22. Çoban A, Hüner G., Kebudi R, Can G. Hiyalen membran hastalığı ve erken sepsis ilişkisi. *XXXIII. Milli Pediatri Kongresi*, Bursa, Kongre Kitabı, s: 99 (1989).
23. Baykal T, Çakmakçı T, Pekyalçın G, Hüner G., Şarbat G, Demirkol M. İstanbul ilinde fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği yenidoğan taraması sonuçları. *XIV. Ulusal Biokimya Kongresi ve Klinik Laboratuarda Otomasyon Sempozyumu*, İzmir, Kongre Kitabı, s: B109 (1997).

24. Baykal T, Hüner G, Kuru N, Demirkol M. Dokuz yıllık sonuçlar ışığında biotinidaz eksikliği yenidoğan taramasının ülkemiz için önemi. **1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi**. 19-23 Nisan Kuşadası, Program ve Özet Kitabı, s: 70 (2000).
25. Sönmezer G, Demir F, Gökçay G, Baykal T, Demirkol M. Konjenital glikozilasyon bozukluğu tip II: vaka sunumu. **VIII. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi**, Ankara, s: 16 (2005).
26. **Özer I, Gökçay G, Baykal T , Demirkol M. Erişkinlerde Kalıtsal Metabolik Hastalıklar: İstanbul Deneyimi. 44. Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Haziran, İstanbul 2008.**

#### **B. 8. Ulusal bilimsel toplantılarda özeti veya tam metni yayınlanmış poster**

27. Tanman B, Hüner G, Okur Ö. 100 Sağlıklı yenidoğanda 24 saatlik ambulatuar EKG takibi. **II. Ulusal Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kongresi**, Antalya, Kongre Kitabı, s: 21 (1992).
28. Demirkol M, Hüner G, Bilgen H, Anak S, Baykal T, Kurdoğlu G, Gedikoğlu G. Kemik iliği transplantasyonunda total parenteral nütrisyon uygulamaları. **VII. Pediatrik Tümörler Kongresi**, İstanbul, Kongre Kitabı, s: P38 (1993).
29. Kayserili H, Elkabez B, Hüner G, Demirkol M, Yüksel A, Apak MY. Alfa-1-Antitripsin eksikliğinde moleküler incelemeler ve prenatal tanı. Türkiye Milli Pediatri Derneği, İstanbul Şubesi 16. **Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kongresi**, İstanbul, Kongre Kitabı (1994).
30. Özenoğlu A, Hüner G, Demirkol M. Fenilketonürlü hasta ailelerine verilen düzenli grup eğitiminin ailelerin beslenme bilgi düzeylerine etkisi. **II. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi**, Ankara, Kongre Kitabı, s: M-6.1 (1995).
31. Yılmaz K, Anak S, Şahin K, Hüner G, Özenoğlu A, Şarbat, G. Demirkol M. Bir protein enerji malnütrisyonlu olguda nütrisyonel tedaviye yanıtı ilerleyici miyelodisplastik kemik iliği değişiklikleri. **2. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi**, İstanbul, Kongre Kitabı, s: 89 (1996).

32. Seçkin Y, Hüner G, Özenoğlu A, Baykal T, Şarbat G, Demirkol M. Fenilketonürlü çocuğa sahip annelerin kaygı düzeylerini etkileyen faktörler. **19. *Pediatric Günleri***, İstanbul, Kongre Kitabı, s: 19 (1997).
33. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, İltter M, Demirkol M. Ülkemizde biotinidaz eksikliği taraması sonuçları ve önemi. **XLI. *Milli Pediatric Kongresi***, Van, Kongre Kitabı, s: B6 (1997).
34. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Doğumsal metabolik hastalıklar: Selektif tarama. **XIV. *Ulusal Biokimya Kongresi ve Klinik Laboratuvar Otomasyon Sempozyumu***, İzmir, Kongre Kitabı, s: C-210 (1997).
35. Şarbat G, Hüner G, Baykal T, Kuru N, Demirkol M. Erken sütçocukluğu döneminde metabolik koma nedeni olan doğumsal metabolizma hastalıkları. **XLII. *Milli Pediatric Kongresi***, Kayseri, s: C7 (1998).
36. Seçkin Y, Şarbat G, Kuru N, Hüner G, Baykal T, Demirkol M. Otistik geç tanıli fenilketonürlü çocukların tedavi sürecindeki davranış değişiklikleri. **IV. *Çocuk Nörolojisi Günleri***, 11-14 Kasım, İstanbul (1998).
37. Şarbat G, Boneval C, Hüner G, Demirkol M. Kronik intestinal pseudoobstrüksiyon olgularında evde nütrisyonel tedavi uygulaması. **XVI. *Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi***, Antalya, Kongre Kitabı, p: 98 (1998).
38. Sadıkoğlu B, Kayserili H, Hüner G, Tükel T, D'Alessio M, Apak MY. Pilor atrezisi ile birlikte junctional epidermolizis bülloza saptanan bir olgu. **3. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi**, Marmaris, p: 95 (1998).
39. Karatekin G, Salihoğlu Ö, Baykal T, Hüner G, Nuhoğlu A, Demirkol M. Biotinidaz eksikliği taraması ve hastanemizdeki sıklığı. **V. *Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi***. Balcalı, Adana, Kongre Kitabı, s: 201 (1999).
40. Şarbat G, Baş F, Hüner G, Darendeliler F, Demirkol M. Sütçocukluğu döneminde hipodipsik hipernatremi sendromu. **III. *Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi***. Balcalı, Adana, Kongre Kitabı, s: 313 (1999).
41. Şarbat G, Hüner G, Dönmez S, Özer I, Baykal T, Demirkol M. Sütçocukluğu döneminde iki ciddi hipertrigliseridemi vakasında tedavi yaklaşımı. **22. *Pediatric Günleri, 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı***. 18-21 Nisan, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, s: 266 (2000).
42. Özer I, Hüner G, Şarbat G, Demirkol, M. Ağır protein enerji malnütrisyonlu hastalarda yeniden beslenmenin elektrolit dengesine etkileri. **22. *Pediatric Günleri***,

- 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı*. 18-21 Nisan 2000, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, s: 265 (2000).
43. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. İdrarda organik asit analizi: Doğumsal metabolik hastalık tanısında 1402 uygulamanın değerlendirilmesi. **1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi**. 19-23 Nisan Kuşadası, Program ve Özet Kitabı, s: 106 (2000).
44. Şarbat G, Dolar O, Hüner G, Dönmez S, Gün F, Salman T, Demirkol M. Ağır gastrointestinal disfonksiyonlu bir gastroşizis vakasında nütrisyonel tedavi. **4. Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi**. 10-13 Mayıs, Bursa, p: 98 (2000).
45. Özer I, Şarbat G, Hüner G, Dönmez S, Baykal T, Demirkol M. Evde ve hastanede enteral beslenme: Sekiz yıllık deneyim. **4. Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi**. 10-13 Mayıs, Bursa, p: 97 (2000).
46. Torun E, Tatlı B, Aydın N, Baykal T, Hüner G, Özmen M. Hidroksiglutarik asidüri- iki kardeş olgu sunumu. **23. Pediatri Günleri ve 3. Pediatri Hemşireliği Günleri**, 10-13 Nisan, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, s: 341 (2001).
47. Altay Ö, Hüner G, Baykal T, Demirkol M. Reye-benzeri sendroma neden olan doğumsal metabolik hastalıklar **24. Pediatri Günleri ve 4. Pediatri Hemşireliği Günleri** 15-18 Nisan, Kongre Kitabı, s: 47 (2002). (Gürson Vakfı. En iyi poster ödülü).
48. Dönmez S, Demirkol M, Karaağaoğlu N, Baykal T, Hüner G, Kuru N, Seçkin Y. Okul öncesi klasik fenilketonüri hastalarının beslenme, büyüme ve gelişme durumunun sağlıklı kardeşleri ile karşılaştırılması. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 183 (2003).
49. Sönmezer G G, Baykal T, Hüner G, Demirkol M. İki vaka nedeniyle ağır metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 184 (2003).
50. Yıldız E, Hüner G, Dönmez S, Baykal T, Seçkin Y, Demirkol M. Glikojen depo hastalığı (GDH) tip IA ve III karşılaştırılması: 14 yıllık deneyim. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 199 (2003).

51. Sancaklı Ö, Hüner G, Baykal T, Demirkol M. Süt çocukluğu döneminde tedaviye yanıtız karbonik anhidraz II enzim eksikliği. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 205 (2003).
52. Dönmez S, Hüner G, Baykal T, Seçkin Y, Demirkol M. Mut– metilmalonik asidemide anne sütü ile beslenme uygulaması. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 216 (2003).
53. Hançerli S, Parman T, Dönmez S, Hüner G, Demirkol M. Vaka sunumu: Anoreksiya nervosa tedavisinde multidisipliner yaklaşım. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 213 (2003).
54. Çardak ÖK, Hüner G, Dönmez S, Demirkol M, Süoğlu Ö, Gün F, Sökücü S, Salman T. Doğumsal metabolik hastalıklarda perkütan endoskopik gastrostomi uygulaması. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 210 (2003).
55. Çardak ÖK, Dönmez S, Hüner G, Demirkol M, Süoğlu Ö. Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumunda yaşayan kistik fibrozlu bir vaka ışığında perkütan endoskopik gastrostominin beslenme tedavisine katkısı. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 209 (2003).
56. Hançerli S, Dönmez S, Hüner G, Demirkol M. Vaka sunumu: Chanarin-Dorfman hastalığında beslenme tedavisinin değerlendirilmesi. **7. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi** 11-14 Haziran, Sivas, Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s: 208 (2003).
57. Aktan P, Öğrendil Ö, Özer I, Gökçay G, Baykal T, Demirkol M. Geç tanılı biyotinidaz eksikliği: vaka sunusu. **IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi**, İstanbul, s: 287 (2007).
58. Yıldız E, Özer I, Gökçay G, Demirkol M. Mitokondriyal hastalıklarda arginin kullanımı. **IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi**, İstanbul, s: 292 (2007).
59. Yıldız E, Özer I, Gökçay G, Demirkol M. Glikojen sentetaz eksikliği: vaka sunusu. **IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi**, İstanbul, s: 294 (2007).

## **B.9. Ulusal Bilimsel Dergilerde Editörlük**

Çocuk Dergisi Editör Yardımcılığı.

## **B.12. Ulusal ve bildiri kitaplı bilimsel toplantılarda panel başkanlığı, oturum başkanlığı**

**47. Milli Pediatri Kongresi:** Beslenmede güncel yaklaşım Panel Başkanlığı, Çırağan Oteli, İstanbul. 21-23 Ekim 2003.

**Uluslararası Katılımlı VI. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi:** “MSUD in Patients of Turkish Origin” Oturum Başkanlığı. Hacettepe Kültür Merkezi, Ankara, 7-8 Haziran 2001.

**Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi.** Oturum Başkanlığı, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 11-14 Haziran 2003.

**Pediatri Günleri,** Poster Sunumu Yönetimi Crowne Plaza Hotel, İstanbul, 15-18 Nisan 2002.

**VIII. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi,** Klinik Beslenme Uygulamaları –Deneyimler- Oturum Başkanlığı, Ankara, Nisan 2005.

**IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi,** Sağlıklı yaşam becerisi- beslenme, eğitim ve aktivite. Panel başkanlığı, İstanbul, 2007.

## **Düzenlediği kongre ve toplantılar**

IX. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, Kongre sekreteri , İstanbul, (2007).

## **Uzmanlık Tezleri**

Çalışkan B. Homozigot homosistinüride invazif olmayan tanı yöntemleri ile aterosklerozun değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi, İstanbul, 2008.



## BİLİMSEL ATIFLAR

### E.2. SCI Expanded SSCI, AHCI kapsamındaki dergilerde yapılan atıflar

1. Laszlo A, Schuler EA, Sallay E et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (7): 693-698, 2003. Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
2. Dobrowolski SF, Angeletti J, Banas RA, Taylor EW. Real time PCR assays to detect common mutations in the biotinidase gene and application of mutational analysis to newborn screening for biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 78 (2): 100-107 (2003). Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
3. Brenner C. Catalysis in the nitrilase superfamily. *Curr Opin Struct Biol* 12 (6): 775-782 (2002). Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
4. Funghini S, Donati MA, Pasquini E, et al. Two new mutations in children affected by partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25 (4): 328-330 (2002). Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
5. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTBD9 causing biotinidase deficiency. *Human Mutation* 18(5): 375-381 (2001). Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
6. Bock A, Zeithofer J, Widhalm K. Visual evoked potential changes in asymptomatic children with biotinidase deficiency. *Wien Klin Wochenschr* 113 (13-14): 527-530 (2001). Atıf yapılan yayın: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H

mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).

7. Mulh ML, Moslinger D, Item CB, et al. Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet* 9 (4): 237-243 (2001). Atif yapilan yayin: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
8. Levy HL, Albers S. Genetic screening of newborns. *Annu Rev Genom Hum G* 1: 139-177 (2000). Atif yapilan yayin: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
9. Melendez RR. Importance of biotin metabolism. *Rev Invest Clin* 52 (2): 194-199 (2000). Atif yapilan yayin: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
10. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, et al. Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analysis of five common mutations. *Human Heredity* 50(2): 102-111 (2000). Atif yapilan yayin: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
11. McMahon RJ. Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 22: 221-239 (2002). Atif yapilan yayin: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene (vol 102. pg 571, 1998) Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (6): 712 (1998).
12. Kobza K, Camporeale G, Rueckert B, et al. [K4, K9 and K18 in human histone H3 are targets for biotinylation by biotinidase](#) *Febs Journal* 272 (16): 4249-4259 (2005). Atif yapilan yayin: Swango KL, Demirkol M, Huner G, et al. [Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene.](#) *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).

13. Milankovics I, Kamory E, Csokay B, et al. [Mutations causing biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in Western Hungary](#). *Molec Genet Metab* 90 (3): 345-348, 2007. *Atif yapılan yayın*: Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. Swango KL, Demirkol M, Huner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. *Human Genetics* 102 (5): 571-575 (1998).
14. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation *Eur J Pediatr* 161: S10-S19 Suppl. 1 OCT (2002). *Atif yapılan yayın*: Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
15. Ghosh A, Shieh JJ, Pan CJ, et al. The catalytic center of glucose-6-phosphatase-HIS176 is the nucleophile forming the phosphohistidine-enzyme intermediate during catalysis. *J Biol Chem* 277 (36): 32837-32842 (2002). *Atif yapılan yayın*: Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
16. Shieh JJ, Terzioğlu M, Hiraiwa H, et al. The molecular basis of glycogen storage disease type Ia. *J Biol Chem* 277 (7): 5047-5053 (2002). *Atif yapılan yayın*: Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
17. Terzioğlu M, Emre S, Ozen H, et al. Glucose-6-phosphatase gene mutation in Turkish patients with glycogen storage disease type Ia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24 (8): 881-882 (2001). *Atif yapılan yayın*: Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
18. Janecke AR, Mayatepek E, Utermann G. Molecular genetics of type I glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 73 (2): 117-125 (2001). *Atif yapılan yayın*: Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-

- 6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
19. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, et al. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur J Pediatr* 159 (5): 322-330 (2000). *Atif yapılan yayın:* Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
20. Takahashi K, Akanuma J, Matsubara Y, et al. Heterogeneous mutation in the glucose-6-phosphatase gene in Japanese patients with glycogen storage disease type Ia. *Am J Med Genet* 92 (2): 90-94 (2000). *Atif yapılan yayın:* Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
21. Miltenberger-Miltenyi G, Szonyi L, Balogh L, et al. [Mutation spectrum of type I glycogen storage disease in Hungary.](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 939-944 (2005).  
*Atif yapılan yayın:* Huner G, Podskarbi T, Schutz M, et al. [Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients: A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene](#) *J Inherit Metab Dis* 21 (4): 445-446 (1998).
22. Ozen H. [Glycogen storage diseases: New perspectives.](#) *World Journal of Gastroenterology* 13(18): 2541-2553 (2007). *Atif yapılan yayın:* Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. Huner G, Podskarbi T, Schutz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (4): 445-446 (1998).
23. Pomponio RJ, Coskun T, Demirkol M, et al. [Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children.](#) *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23 (2): 120-128 (2000).  
*Atif yapılan yayın:* Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. *Acta Paediatrica* 87 (10): 1102-1103 (1998).
24. Moslinger D, Stockler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. [Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria.](#) *Eur J Pediatr* 160 (5): 277-

- 282 (2001). *Atif yapılan yayın: Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns*. Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. *Acta Paediatrica* 87 (10): 1102-1103 (1998).
25. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 46 (7): 481-84 (2004). *Atif yapılan yayın: Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns*. Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. *Acta Paediatrica* 87 (10): 1102-1103 (1998).
26. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005). *Atif yapılan yayın: Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns Acta Paediatrica* 87 (10): 1102-1103 (1998).
27. Genc GA, Sivri-Kalkanoglu HS, Dursun A et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 71(2): 333-339 (2007). *Atif yapılan yayın: Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns*. Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. *Acta Paediatrica* 87 (10): 1102-1103 (1998).
28. Nance WE. The genetics of deafness. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 9 (2): 109-199 (2003). *Atif yapılan yayın: Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analysis of five common mutation*. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, Javaheri R, Xia X, Nance WE, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Coşkun T, Tokatlı A, Ozalp I, Wolf B. *Human Heredity* 50 (2): 102-111 (2000).
29. McMahon RJ. Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 22: 221-239 (2002). *Atif yapılan yayın: Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analysis of five common mutation*. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, Javaheri R, Xia X, Nance WE, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Coşkun T, Tokatlı A, Ozalp I, Wolf B. *Human Heredity* 50 (2): 102-111 (2000).
30. Kammesheidt A, Kharrazi M, Graham S, et al. Comprehensive genetic analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator from dried blood specimens - Implications for newborn screening *Genetics in Medicine* 8(9): 557-562 (2006). *Atif yapılan yayın: Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analysis of five common mutation*. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, Javaheri R, Xia X, Nance WE, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Coşkun T, Tokatlı A, Ozalp I, Wolf B. *Human Heredity* 50 (2): 102-111 (2000).

31. [Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, G Bradley S, Michele A LP.](#) Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3): 934-63. *Atıf yapılan yayın:* Fine mapping of the human biotinidase gene and haplotype analysis of five common mutation. Blanton SH, Pandya A, Landa BL, Javaheri R, Xia X, Nance WE, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Swango KL, Demirkol M, [Hüner G](#), Coşkun T, Tokatlı A, Ozalp I, Wolf B. *Human Heredity* 50 (2): 102-111 (2000).
32. McMahon RJ. Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 22: 221-239 (2002). *Atıf yapılan yayın:* Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, [Hüner G](#), Baykal T, Wolf B. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23 (2): 120-128 (2000).
33. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTBD9 causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 18(5): 375-381 (2001). *Atıf yapılan yayın:* Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, [Hüner G](#), Baykal T, Wolf B. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23 (2): 120-128 (2000).
34. Baykal T, [Gokcay G](#), Gokdemir Y, et al. [Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005). *Atıf yapılan yayın:* Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, [Hüner G](#), Baykal T, Wolf B. [Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children](#) *J Inherit Metab Dis* 23 (2): 120-128 (2000).
35. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S, et al. [Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years.](#) *Developmental Medicine and Child Neurology* 48 (6): 413-416 (2006). *Atıf yapılan yayın:* Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, [Hüner G](#), Baykal T, Wolf B. [Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children](#) *J Inherit Metab Dis* 23 (2): 120-128 (2000).
36. Mikati MA, Zalloua P, Karam P, et al. [Novel mutation causing partial biotinidase deficiency in a Syrian boy with infantile spasms and retardation.](#) *Journal of Child Neurology* 21(11): 978-981 (2006). *Atıf yapılan yayın:* Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, [Hüner G](#), Baykal T, Wolf B. [Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children](#) *J Inherit Metab Dis* 23 (2): 120-128 (2000).
37. Yetgin S, Aytac S, Kalkanoglu S, et al. [Biotinidase deficiency and juvenile myelomonocytic leukemia in a Turkish infant of consanguineous parents.](#) *Pediatric Hematology and Oncology* 24(5-8): 453-455 (2007). *Atıf yapılan yayın:* Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M,

- Tokatlı A, Özalp I, Hüner G, Baykal T, Wolf B. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23 (2): 120-128 (2000).
38. Sivri HSKL, Genc GA, Tokatlı A, et al. [Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation](#). *J Pediatr* 150(4): 439-442 (2007). *Atıf yapılan yayın*: Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. Pomponio RJ, Coşkun T, Demirkol M, Tokatlı A, Özalp I, Hüner G, Baykal T, Wolf B. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23 (2): 120-128 (2000).
39. Gilbert F. Cystic fibrosis carrier screening: Steps in the development of a mutation panel. *Genet Test* 5 (3): 223-227 (2001). *Atıf yapılan yayın*: Genotype-phenotype correlation in three homozygotes and nine compound heterozygotes for the cystic fibrosis mutation 2188 AA→ G shows a severe phenotype. Kilinc MO, Nimis VN, Tolun A, Estivill X, Casals T, Savov A, Dagli E, Karakoç F, Demirkol M, Hüner G, Özkınaz F, Demir E, Seculi JL, Pena J, Bousuno C, Ferrer-Calvete J, Calvo C, Kremenski I. *Journal of Medical Genetics* 37 (4): 307-309 Apr (2000).
40. Martin MP, Pascal V, Yeager M, et al. [A mutation in KIR3DS1 that results in truncation and lack of cell surface expression](#). *Immunogenetics* 59 (10): 823-829 (2007). *Atıf yapılan yayın*: Genotype-phenotype correlation in three homozygotes and nine compound heterozygotes for the cystic fibrosis mutation 2188 AA→ G shows a severe phenotype. Kilinc MO, Nimis VN, Tolun A, Estivill X, Casals T, Savov A, Dagli E, Karakoç F, Demirkol M, Hüner G, Özkınaz F, Demir E, Seculi JL, Pena J, Bousuno C, Ferrer-Calvete J, Calvo C, Kremenski I. *Journal of Medical Genetics* 37 (4): 307-309 Apr (2000).
41. arzi L, Ferraguti G, Stamato A, et al. [Does cystic fibrosis neonatal screening detect atypical CF forms? Extended genetic characterization and 4-year clinical follow-up](#). *Clinical Genetics* 72(1): 39-46 (2007). *Atıf yapılan yayın*: Genotype-phenotype correlation in three homozygotes and nine compound heterozygotes for the cystic fibrosis mutation 2188 AA→ G shows a severe phenotype. Kilinc MO, Nimis VN, Tolun A, Estivill X, Casals T, Savov A, Dagli E, Karakoç F, Demirkol M, Hüner G, Özkınaz F, Demir E, Seculi JL, Pena J, Bousuno C, Ferrer-Calvete J, Calvo C, Kremenski I. *Journal of Medical Genetics* 37 (4): 307-309 Apr (2000).
42. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16 (7): 441-445 (2005). *Atıf yapılan yayın*: Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. Wolf B, Jensen K, Hüner G,



- Demirkol M, Baykal T, Divry P, Rolland M, Perez-Cerda C, Ugarte M, Straussberg R, Basel-Vanagaite L, Baumgartner E, Sourmala T, Scholl S, Das A, Schweitzer S, Pronicka E, Sykut-Cegielska. *Molecular Genetics and Metabolism* 77 (1-2): 108-111 (2002).
43. Laszlo A, Schuler EA, Sallay E, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (7): 693-698 (2003). *Atıf yapılan yayın:* [Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency](#). Wolf B, Jensen K, Hüner G, Demirkol M, Baykal T, Divry P, Rolland M, Perez-Cerda C, Ugarte M, Straussberg R, Basel-Vanagaite L, Baumgartner E, Sourmala T, Scholl S, Das A, Schweitzer S, Pronicka E, Sykut-Cegielska. *Molecular Genetics and Metabolism* 77 (1-2): 108-111 (2002).
44. Kobza K, Camporeale G, Rueckert B, et al. [K4, K9 and K18 in human histone H3 are targets for biotinylation by biotinidase](#) FEBS JOURNAL 272 (16): 4249-4259 (2005). *Atıf yapılan yayın:* Wolf B, Jensen K, Huner G, et al. [Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency](#) *Molecular Genetics And Metabolism* 77 (1-2): 108-111 (2002).
45. Wolf B. [Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism](#). *Journal Of Nutritional Biochemistry* 16 (7): 441-445 (2005). *Atıf yapılan yayın:* Wolf B, Jensen K, Huner G, et al. [Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency](#). *Molecular Genetics and Metabolism* 77 (1-2): 108-111 (2002).
46. Pindolia K, Jensen K, Wolf B. [Three dimensional structure of human biotinidase: Computer modeling and functional correlations](#). *Molec Genet Metab* 92(1-2): 13-22 (2007). *Atıf yapılan yayın:* Wolf B, Jensen K, Huner G, et al. [Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency](#). *Molec Genet Metab* 77 (1-2): 108-111 (2002).
47. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E et al. Hyperhydroxyprolinaemia: a new case diagnosed during neonatal screening with tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 19(6): 863-864 (2005). *Atıf yapılan yayın:* Hyperhydroxyprolinaemia detected in newborn screening with tandem mass spectrometry. Baykal T, Karaaslan I, Gokcay G, Demir F, Laleli Y, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27: 781-782 (2004).
48. Rice GE, Georgiou HM, Ahmed N, et al. [Translational proteomics: Developing a predictive capacity - A review](#). *Placenta* 27: S76-S86 Suppl. A (2006).



- Atif yapılan yayın:* Hyperhydroxyprolinaemia detected in newborn screening with tandem mass spectrometry. Baykal T, Karaaslan I, Gokcay G, Demir F, Laleli Y, Demirkol M. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27: 781-782 (2004).
49. Makhseed N, Vallance HD, Potter M, et al. Carnitine transporter defect due to a novel mutation in the SLC22A5 gene presenting with peripheral neuropathy. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27(6): 778-780 (2004). *Atif yapılan yayın:* Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26(6): 613-615 (2003).
50. Olpin SE. [Fatty acid oxidation defects as a cause of neuromyopathic disease in infants and adults](#) *Clinical Laboratory* 51 (5-6): 289-306 2005 *Atif yapılan yayın:* Spiekerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. [Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2](#). *J Inherit Metab Dis* 26 (6): 613-615 (2003).
51. Filippo CAD, Pasquali M, Longo N. [Pharmacological rescue of carnitine transport in primary carnitine deficiency](#). *Human Mutation* 27 (6): 513-523 (2006).  
*Atif yapılan yayın:* Spiekerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. [Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2](#). *J Inherit Metab Dis* 26 (6): 613-615 (2003).
52. Longo N, Filippo CAD, Pasquali M. [Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle](#) *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics* 142C (2): 77-85 (2006). *Atif yapılan yayın:* Spiekerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. [Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2](#). *J Inherit Metab Dis* 26 (6): 613-615 (2003).
53. Vijay S, Patterson A, Olpin S, et al. [Carnitine transporter defect: Diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants](#) *J Inherit Metab Dis* 29( 5): 627-630 (2006). *Atif yapılan yayın:* Spiekerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. [Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2](#). *J Inherit Metab Dis* 26 (6): 613-615 (2003).

54. Shekhawat PS, Srinivas SR, Matern D, et al. [Spontaneous development of intestinal and colonic atrophy and inflammation in the carnitine-deficient jvs \(OCTN2\(-/-\)\) mice](#). **Molec Genet Metab** 92(4): 315-324 (2007). *Atif yapılan yayın*: Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. *J Inher Metab Dis* 26(6): 613-615 (2003). Srinivas SR, Prasad PD, Umapathy NS, et al. [Transport potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB\(0,+\)](#). **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology** 293(5): G1046-G1053 (2007). *Atif yapılan yayın*: Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. *J Inher Metab Dis* 26(6): 613-615 (2003).
55. Yamak AA, Bitar F, Karam P, et al. [Exclusive cardiac dysfunction in familial primary carnitine deficiency cases: a genotype-phenotype correlation](#). **Clinical Genetics** 72(1): 59-62 (2007). *Atif yapılan yayın*: Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. *J Inher Metab Dis* 26(6): 613-615 (2003).
56. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, et al. [Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency](#). **Molec Genet Metab** 90(4): 441-445 (2007). *Atif yapılan yayın*: Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. Spiekerkoetter U, Hüner G, Baykal T, Demirkol M, Duran M, Wanders R, Nezu J, Mayatepek E. *J Inher Metab Dis* 26(6): 613-615 (2003).
57. Dayangac D, Erdem H, Yılmaz E, Sahin A, Sohn C, Ozguc M, Dork T. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of vas deferens **Human Reproduction** 19(5): 1094-1100 (2004). *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. **Am J Med Genet** 113: 250-257 (2002).

58. Caridi G, Berdeli A, Dagnino M, Di Duca M, Mir S, Cura A, Ravazzolo R, Ghiggeri GM. Infantile steroid-resistant nephrotic syndrome associated with double homozygous mutations of podocin. *American Journal of Kidney Diseases* 43(4): 727-732 (2004). Atıf yapılan yayın: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
59. Audrezet M, Chen JM, Raguene O, Chuzhanova N, Giteau K, Le Marechal C, Quere I, Cooper DN, Ferec C. Genomic rearrangements in the CFTR gene: Extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. *Human Mutations* 23(4): 343-357 (2004). Atıf yapılan yayın: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
60. Lao O, Andres AM, Mateu E, Bertranpetit J, Calafell F. Spatial patterns of cystic fibrosis mutation spectra in European populations. *European Journal of Human Genetics* 11(5): 385-394 (2003). Atıf yapılan yayın: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
61. Kralovicova J, Lei HX, Vorechovsky I. [Phenotypic consequences of branch point substitutions](#) *Human Mutation* 27 (8): 803-813 (2006). Atıf yapılan yayın: Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. [Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients.](#) *American Journal of Medical Genetics* 113 (3): 250-257 (2002).
62. Elahi E, Khodadad A, Kupersmidt I, et al. [A haplotype framework for cystic fibrosis mutations in Iran.](#) *Journal of Molecular Diagnostics* 8 (1): 119-127 (2006). Atıf yapılan yayın: Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. [Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients.](#) *American Journal of Medical Genetics* 113 (3): 250-257 (2002).
63. Marcus-Soekarman D, Offermans J, Van den Ouweland AMW, et al. [Hyperechogenic fetal bowel: counseling difficulties](#) *European Journal Of Medical Genetics* 48 (4): 421-

- 425 (2005). *Atif yapılan yayın*: Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. [Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients.](#) *American Journal of Medical Genetics* 113 (3): 250-257 (2002).
64. Lakeman P, Gille JJP, Dankert-Roelse JE, et al. [CFTR mutations in Turkish and north African cystic fibrosis patients in Europe: Implications for screening.](#) **Genetic Testing 12(1): 25-35 (2008).** *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
65. Tuncbilek E, Ozguc M. [Application of medical genetics in Turkey](#) **Turk J Pediatr 49(4): 353-359 (2007).** *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
66. Anderson DS, Adhikari P, Weaver KD, et al. [The Haemophilus influenzae hFbpABC Fe3+ transporter: Analysis of the membrane permease and development of a gallium-based screen for mutants.](#) **Journal of Bacteriology 189(14): 5130-5141 (2007).** *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
67. Guran T, Ersu R, Karadag B, et al. [Association between inflammatory markers in induced sputum and clinical characteristics in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis.](#) **Pediatric Pulmonology 42(4): 362-369 (2007).** *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. *Am J Med Genet* 113: 250-257 (2002).
68. Alonso MJ, Heine-Suner D, Calvo M, et al. [Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry.](#) **Annals of Human Genetics 71: 194-201 (2007).** *Atif yapılan yayın*: Highest heterogeneity for cystic fibrosis 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in turkish patients. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E,

Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, Cogulu O, Hüner G, Karakoc F, Tolun A. Am J Med Genet 113: 250-257 (2002).

69. Heath ML, Sidbury R. [Cutaneous manifestations of nutritional deficiency](#). *Current Opinion in Pediatrics* 18 (4): 417-422 (2006). *Atif yapılan yayın:* [Baykal T](#), [Gokcay G](#), [Gokdemir Y](#), [Demir F](#), [Seckin Y](#), [Demirkol M](#), [Jensen K](#), [Wolf B](#). Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005).
70. Sedel F, Fontaine B, Saudubray JM, et al. [Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metabolism: A diagnostic approach](#). *J Inherit Metab Dis* 30(6): 855-864 (2007). *Atif yapılan yazı:* [Baykal T](#), [Gokcay G](#), [Gokdemir Y](#), et al. [Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005).
71. Genc GA, Sivri-Kalkanoglu HS, Dursun A et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 71(2): 333-339 (2007). *Atif yapılan yazı:* [Baykal T](#), [Gokcay G](#), [Gokdemir Y](#), et al. [Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (6): 903-912 (2005).
72. Heath ML, Sidbury R. [Cutaneous manifestations of nutritional deficiency](#). *Current Opinion in Pediatrics* 18 (4): 417-422 (2006). *Atif yapılan yayın:* [Santer R](#), [Gokcay G](#), [Demirkol M](#), et al. [Hyperchylomicronaemia due to lipoprotein lipase deficiency as a cause of false-positive newborn screening for biotinidase deficiency](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (2): 137-140 (2005).
73. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, et al. [Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment](#). *Human Mutation* 27 (8): 748-759 (2006). *Atif yapılan yayın:* [Baykal T](#), [Gokcay GH](#), [Ince Z](#), et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (2): 229-233 (2005).
74. Pasquali M, Mosen G, Richardson L, et al. Biochemical findings in common inborn errors of metabolism. *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics* 142C(2): 64-67 (2006). *Atif yapılan yayın:* [Baykal T](#), [Gokcay GH](#), [Ince Z](#), et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) *J Inherit Metab Dis* 28 (2): 229-233 (2005).

75. Wilcken B. [The consequences of extended newborn screening programmes: Do we know who needs treatment?](#) **J Inherit Metab Dis** 31(2): 173-177 (2008).  
*Atif yapılan yayın:* Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) **J Inherit Metab Dis** 28 (2): 229-233 (2005).
76. Wolfe LA, Finegold DN, Vockley J, et al. [Potential misdiagnosis of 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase deficiency associated with absent or trace urinary 3-methylcrotonylglycine](#) **Pediatrics** 120(5): E1335-E1340 (2007). *Atif yapılan yayın:* Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) **J Inherit Metab Dis** 28 (2): 229-233 (2005).
77. Casella EB, Nudelman V, Felix MM, et al. [Acute necrotizing encephalopathy: patient with a relapsing and lethal evolution.](#) **Arquivos de Neuro-Psiquiatria** 65(2A): 358-361 (2007). *Atif yapılan yayın:* Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) **J Inherit Metab Dis** 28 (2): 229-233 (2005).
78. Chu CH, Cheng D. [Expression, purification, characterization of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase \(MCCC\).](#) **Protein expression and purification** 53(2): 421-427 (2007).  
*Atif yapılan yayın:* Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. [Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome](#) **J Inherit Metab Dis** 28 (2): 229-233 (2005).
79. MacDonald A, Depondt E, Evans S, et al. [Breast feeding in IMD.](#) **J Inherit Metab Dis** 29 (2-3): 299-303 (2006). *Atif yapılan yayın:* Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis** 28: 457-465 (2005).
80. Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, et al. [Breast feeding in organic acidaemias.](#) **J Inherit Metab Dis** 29 (2-3): 304-310 (2006). *Atif yapılan yayın:* Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis** 28: 457-465 (2005).
81. Kanufre VC, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, Silveira AM. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. **J Pediatr (Rio J)** 83(2): 1-6 (2007). *Atif yapılan yayın:* Demirkol M, Huner G, Donmez S, Baykal T, Seçkin Y. Feasibility of breast-feeding in inborn errors of metabolism: experience in phenylketonuria. **Ann Nutr Metab.** 45(Suppl 1): 497-8 (2001).

- 82.** Kanufre VC, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, Silveira AM. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. **J Pediatr (Rio J)** 83(2):1-6 (2007). *Atıf yapılan yayın:* Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 28: 457-65 (2005).
- 83.** Isaacs JS, Zand DJ. [Single-gene autosomal recessive disorders and Prader-Willi syndrome: An update for food and nutrition professionals.](#) **J Amer Diet Assoc** 107(3): 466-478 (2007). *Atıf yapılan yayın:* Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 28: 457-65 (2005).

Prof Dr Gülden Gökçay

05.09.2012