

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI POMPE HASTALIĞI' NDA SEMPTOM TARAMASI
İLE TANI ALGORİTMASI OLUŞTURULMASI

Dr. Uğur Can KARA

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2019

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI POMPE HASTALIĞI' NDA SEMPTOM TARAMASI
İLE TANI ALGORİTMASI OLUŞTURULMASI

Dr. Uğur Can KARA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selda Fatma BÜLBÜL

KIRIKKALE

2019

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Uğur Can KARA'nın " Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Uğur Can KARA uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:26.07.2019

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D
NEONATOLOJİ UZMANI
Dip. No: 3598

Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonataloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI
Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji B.D.
Diploma No: 22/2119

Dr. Öğr. Gör. Cihat ŞANLI
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Metabolizma Uzmanı
Dip. No: 4924

(Kurum Dışından Üye)

Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca benim için örnek teşkil eden bir akademisyen olan, bilimsel ve manevi konularda bana yol gösteren, çocuk hekimi olmama vesile olan, uzmanlık eğitimi sürecimde her zaman yanımda olan, hastaları için ışık olan, hastalarına ve öğrencilerine sonsuz emek veren, benim çocuk metabolizma bölümünü sevmeme sebep olan, örnek bir kadın ve örnek bir insan kıymetli hocam Prof. Dr. Selda Fatma BÜLBÜL'e minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesi birinci sınıfta kendisini tanıma onuruna erdiğim, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, gerek asistanları gerekse de öğrencileri için adaletli bir yol gösterici olan, her türlü konuda desteğini esirgemeyen ve meslek hayatımda örnek alacağım anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU'na minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gönüllerimizin beraber olduğu, gerek tıp öğrencisi olduğum dönemde gerekse de asistanlık eğitimim boyunca her türlü konuda yanımda olan, tanımaktan onur duyduğum, gerek mesleki deneyim ve tecrübeleri gerekse de hasta ve yakınlarına olan naif yaklaşımıyla benim için örnek teşkil eden, öz abim gibi hissettiğim çocuk kardiyoğlu hocam sevgili Dr. Öğr. Üyesi Cihat ŞANLI'ya minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beridir her konuda emeklerini ödeyemeyeceğim, tecrübeleri ve mesleki birikimleri bana örnek olan, beraber çalışmaktan onur duyduğum bölümümüzün değerli hocaları Prof. Dr. Fulya GÜLERMAN'a, Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK'a, Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜR'e, Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR'a, Doç. Dr. Nilüfer Güzoğlu'na, Doç. Dr. Dilek AZKUR'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül ALPCAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Serkan TURSUN'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde çocuk bölümünü tercih etmemde bana yol gösteren, bilimsel ve manevi her konuda emeğini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, kardeşi olmaktan onur ve şeref duyduğum canım abim Uz. Dr. Umut KARA'ya minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın son dönemine kadar emeklerini, yardımlarını asla ödeyemeyeceğim, yüreklerinde Anadolu'yu hissettiğim, insalıklarını, vicdanlarını, iyiliklerini her daim örnek alacağım, benim bugünlere gelmemde ve her türlü maddi manevi zorluğu aşmamda sonsuz katkıları olan, elimden tutan, güzel yürekli insanlar canım annem emekli öğretmen Hüriyet KARA'ya ve canım babam emekli astsubay Halit KARA'ya minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KARA, U., Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

Giriş ve Amaç: Bir diğer adı Asit Maltaz eksikliği de olan Pompe Hastalığı lizozomal asit α -1,4 glukozidaz enziminin tam veya kısmi eksikliğinden kaynaklanan bir glikojen depo hastalığıdır. Hastalığın bir yaşından sonra görülen formu Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı olarak adlandırılır. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nın klinik belirti ve bulguları çeşitlilik gösterdiğinden dolayı tanı ve tedavi sürecinde geç kalınabilir.

Bu çalışmanın amacı Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Kardiyoloji bölümlerine herhangi bir nedenle başvuran tanıda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı düşünülen hastaların erken tanı almasını sağlamak ve hazırlanan semptom belirleme listesinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2018-2019 yılları arasında Kırıkkale ilinde yaşayan 1 yaşından büyük olup Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Kardiyoloji bölümlerine başvuran 3000 hastaya Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı semptom belirleme listesi değerlendirme anketi uygulanmıştır. Semptom belirleme listesi değerlendirme anketine göre 1 özgül ve 2 özgül olmayan semptom ve daha fazlası ile 2 özgül semptom ve fazlası olan gönüllü 477 hastadan asit α -1,4 glukozidaz enzim düzeyi için DBS kağıdına kan örneği alınmıştır.

Bulgular: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde muayene olan ve Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı semptom belirleme listesi değerlendirme anketi uygulanan 3000 hastanın 477'sinden (%15,9) tanıda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı düşünülerek α -glukozidaz enzim düzeyi için kan örneği alınmıştır. Çalışma grubundaki 477 hastanın 304'ü (%63,7) kadın, 173'ü (%36,3) erkek cinsiyettedir. Toplam 11 hastada α -glukozidaz enzim düzeyi tekrarında da düşük olarak saptanmıştır. Çalışma grubundaki kan örneği alınan hastalarda en sık şikayet

kardiyovasküler şikayetler olurken, kan alınmayanlarda en sık şikayet solunum sistemi şikayetleri olmuştur. Kas yıkım belirteçlerinden olan CK, LDH, CK-MB ortalama değerleri enzim düzeyi düşük olan hastalarda enzim düzeyi normal olan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. İnflamatuar cevap belirteçlerinden olan prokalsitonin ortalama değeri enzim düzeyi düşük olan hastalarda enzim düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketine göre 4,5 semptom ve bulgudan fazlasına ‘‘Evet’’ cevabı verilmişse tanıda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı düşünölmeli ve α -glukozidaz enzim düzeyi çalışılmalıdır. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı’nda altın standart tanı testi enzim düşöklüğü olmasıyla birlikte çalışılan enzim düzeyinin 11 hastada iki defa normal referans değerinin altında saptanması bu hastalarda heterozigot bir mutasyon olabileceğini düşöndürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Asit α -1,4 glukozidaz, Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı, tarama, prevalans, semptom

ABSTRACT

KARA U, Making a diagnostic algorithm of Late Onset Pompe Disease with symptoms, Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Master's Thesis Kirikkale, 2019.

Introduction: Pompe Disease, also known as Acid Maltase deficiency, is a glycogen storage disease caused by a complete or partial deficiency of the lysosomal acid α -1,4 glucosidase enzyme. When diagnosed after one year of age, it is called late onset Pompe Disease. As the clinical symptoms and signs of the disease vary, the diagnosis and treatment may be delayed.

The aim of this study was to early diagnosis of patients with late onset Pompe Disease in the departments of Pediatrics, Physical Therapy and Rehabilitation and Cardiology of Kirikkale University Faculty of Medicine and to evaluate the effectiveness of the symptom checklist.

Materials and Methods: In this study, late onset Pompe Disease symptom checklist was applied to 3000 patients who older than 1 year of age and who referred to Pediatrics, Physical Therapy and Rehabilitation and Cardiology departments between 2018-2019. According to the symptom checklist, Dried Blood Spot (DBS) for acid α -1,4 glucosidase enzyme level were taken from 477 volunteer patients with 1 specific and 2 nonspecific symptoms or with 2 specific symptoms.

Results: Blood samples were taken for α -glucosidase enzyme level in 477 (15.9%) out of 3000 patients who were examined at the Kirikkale University Faculty of Medicine and who underwent a late-onset Pompe Disease symptom checklist. In the study group, 304 (63,7%) were female and 173 (36,3%) were male. In 11 patients, α -glucosidase enzyme level was also low in repeat. In the study group, cardiovascular complaints were the most common complaints in the tested patients, whereas respiratory system complaints were the most common complaints in the non-tested patients. The most common symptom in female gender was muscle pain, the most common symptom in male gender was fatigue during walking or during exercise. The mean values of CK, LDH, CK-MB were found to be lower in patients with low α -glucosidase enzyme levels compared to those with normal α -glucosidase enzyme levels. The mean value

of procalcitonin was found to be significantly higher in patients with low α -glucosidase enzyme levels compared to patients with normal α -glucosidase enzyme levels.

Conclusion: According to late onset Pompe Disease symptom checklist, if more than 4,5 symptoms and signs are answered 'Yes', the diagnosis of Late Onset Pompe Disease should be considered and α -glucosidase enzyme level should be studied. The gold standard diagnostic test for late-onset Pompe Disease is enzyme depletion. Since 11 patients have low enzyme levels, heterozygous mutation may be considered in these patients.

Keywords: Acid α -1,4 glucosidase, Late onset Pompe Disease, Screening, Prevalance, Symptom

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
RESİMLER	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nadir Hastalıklar	3
2.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar	4
2.3. Glikojen Depo Hastalıkları	5
2.4. Pompe Hastalığı	8
2.5. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı	13
2.5.1. Epidemiyoloji	14
2.5.2. Etyopatogenez	15
2.5.3. Klinik Semptom ve Bulgular	17
2.5.4. Tanı Yöntemleri	24
2.5.5. Moleküler Genetik	30
2.5.6. Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Etik Kurul Onayı	35
3.2. Çalışmanın Hipotezi	35
3.3. Çalışmanın Amacı	35
3.4. Çalışmanın Tipi	36
3.5. Çalışmanın Planı	36
3.6. Araştırma Evreni	37
3.7. Araştırma Grubu	38
3.8. Çalışma Grubu	38

3.9. Verilerin Toplanması	39
3.9.1. Anket Formu	39
3.9.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	42
3.9.3. Çalışma Grubundan Örnek Alınması	43
3.9.4. Laboratuvar İncelemeleri	44
3.10. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
4.1. Araştırma Grubu Demografik ve Klinik Özellikler	48
4.2. Çalışma Grubu Demografik ve Klinik Özellikleri	51
4.2.1. Çalışma Grubu Demografik Özellikleri	51
4.2.2. Çalışma Grubu Antropometrik Özellikleri	52
4.3. GBPH Semptom Belirleme Listesi Değerlendirilmesi	53
4.4. Enzim analiz sonuçları	54
4.5. Laboratuvar Değerleri Analiz Sonuçları	71
4.6. Tekrarlanan Enzim Analiz Sonuçları	75
4.7. Çalışma ROC Eğrisi	77
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	89
7. KAYNAKLAR	94

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BİPAP	: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokard İzoenzimi
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇSH	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
DBS	: Dried Blood Spot
EDD	: Enzim düzeyi düşük
EDN	: Enzim düzeyi normal
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ERT	: Enzim replasman tedavisi
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
FVC	: Zorlu vital kapasite
GAA	: Asit alfa Glukozidaz
GBPH	: Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı
GDH	: Glikojen depo hastalıkları
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GÖRH	: Gastroözefagial reflü hastalığı
HM	: Hepatomegali
HMG	: Hemoglobin
İBPH	: İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KMH	: Kalıtsal metabolik hastalıklar
KMP	: Kardiyomiyopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

MR	: Manyetik rezonans
MUAP	: Motor ünite aksiyon potansiyeli
PAS	: Periyodik asit-schiff
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PH	: Pompe Hastalığı
PLD	: Lipit dekstrit fosforilaz
PLT	: Trombosit
PRO-BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
ROC	: Reciever operatör characteristics curve
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart sapma
SUT	: Sağlıkta uygulama tebliği
SVT	: Supraventriküler taşikardi
UDPG	: Üridin difosfat glikoz
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Lökosit
WPW	: Wolf-Parkinson-White sendromu

ŞEKİLLER

Şekil 1: Glikojen metabolizması ve glikojen depo hastalıkları	6
Şekil 2: Pompe hastalığı tarihçesi	9
Şekil 3: Pompe hastalığında etkilenmiş kas hücresinde GAA enzim aktivitenin azalmasıyla birlikte lizozomal glikojen depolarının artması ve sonrasında artmış glikojenin kas hücresinin sitoplazmasına geçmesi	16
Şekil 4: Geç başlangıçlı bir pompe hastasında asit fosfataz boyası, hematoksilen eozin boyası ve periyodik asit-schiff reaksiyonu ile kas hücrelerinde patolojik glikojen birikiminin gösterilmesi	17
Şekil 5: GBPH’de tutulan sistemler	18
Şekil 6: GBPH’de gastrointestinal sistem tutulumu	22
Şekil 7: GBPH’de WPW sendromu	23
Şekil 8: GBPH’de tipik elektromiyografi (EMG) bulguları	27
Şekil 9: 59 yaşında geç başlangıçlı bir pompe hastasının gen ağacı ve hastada meydana gelen GAA gen mutasyonu	31
Şekil 10: Almanya’da yapılan bir çalışma sonucunda GAA gen mutasyon analizi sonuçları	32
Şekil 11: Tez çalışmasının plan-zaman çizelgesi	37
Şekil 12: GBPH için tanısal yaklaşım	42
Şekil 13: Çalışma grubu cinsiyetlerine göre dağılımı	51
Şekil 14: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ve yaş dağılımı	56
Şekil 15: Hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımı	59
Şekil 16: Hastaların cinsiyetlerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçları “Evet” cevabının dağılımı	65
Şekil 17: Hastaların enzim düzeylerine göre semptom sayılarına ilişkin ROC eğrisi	77

TABLULAR

Tablo 1: Glikojen metabolizmasındaki defekte bağlı oluşan glikojen depo hastalıkları	7
Tablo 2: Glikolitik metabolizmadaki defekte bağlı oluşan glikojen depo hastalıkları	8
Tablo 3: İBPH için tanısal yaklaşım	10
Tablo 4: İBPH’de ayırıcı tanıda dūřunūlmesi gereken hastalıklar	11
Tablo 5: GBPH’nin ayırıcı tanısı	14
Tablo 6: GBPH’nin iskelet kas sistemi semptom ve bulguları	19
Tablo 7: İtalya da yapılan bir çalışma sonucunda GAA gen mutasyonu analizi sonuçları	31
Tablo 8: Çalışmada kullanılan GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi	41
Tablo 9: 18 yaş altı ocukların VKİ persentiline göre beslenme durumu değerlendirilmesi	43
Tablo 10: 18 yař ūstū hastaların VKİ’ye göre beslenme durumu deęerlendirilmesi	43
Tablo 11: Alfa-glukozidaz lökosit çalışma prensibi	45
Tablo 12: DNA izolasyonu protokolū	45
Tablo 13: PCR termal dngū protokolū	45
Tablo 14: PCR ūrūnleri bant uzunlukları	46
Tablo 15: Sekanslama protokolū	46
Tablo 16: PCR ūrūnleri termal dngū protokolū	46
Tablo 17: Kan rneęi alınan ve alınmayan hastaların örnek alınan blūm ve başvuru Őikayetlerine göre dağılımı	49
Tablo 18: Çalışma grubu cinsiyetlerine göre dağılımı	51
Tablo 19: Çalışma grubunun yaşa göre dağılımı	51
Tablo 20: Çalışma grubunun antropometrik zellikleri	52
Tablo 21: 18 yaş altı hastaların beslenme durumunun dağılımı	52
Tablo 22: 18 yař ūstū hastaların beslenme durumunun daęılımı	52
Tablo 23: Çalışma grubunun yaş grubuna göre beslenme durumu	53

Tablo 24: GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarının dağılımı	54
Tablo 25: Hastaların alfa-glukozidaz değerlerine göre dağılımı	55
Tablo 26: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ve yaş dağılımı	55
Tablo 27: Hastaların enzim düzeylerine göre beslenme durumu değerlendirilmesi	56
Tablo 28: Hastaların enzim düzeylerine göre VKİ dağılımı	57
Tablo 29: Hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımı	58
Tablo 30: Hastaların enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetleri dağılımı	59
Tablo 31: Hastaların enzim düzeyleri, cinsiyet ve başvuru şikâyetlere göre ortalama enzim düzeyi değerlendirilmesi	60
Tablo 32: GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarının dağılımı	61
Tablo 33: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom listesi sonuçlarının değerlendirilmesi	62
Tablo 34: Hastaların cinsiyet ve GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına göre enzim miktarının değerlendirilmesi	66
Tablo 35: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre semptom sayısı, özgül, özgül olmayan semptom sayısı ve yaş parametrelerinin değerlendirilmesi	69
Tablo 36: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ile şikâyet yılının değerlendirilmesi	70
Tablo 37: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ile ek hastalık olma sonuçlarının değerlendirilmesi	71
Tablo 38: Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı	71
Tablo 39: EDD ve EDN olan hastalarda kas yıkım belirteçlerinin karşılaştırılması	72
Tablo 40: EDD ve EDN olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması	72
Tablo 41: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi	73
Tablo 42: Hastaların Troponin-T değerlerinin dağılımı	75
Tablo 43: Hastaların ikinci alfa -glukozidaz değerlerine göre dağılımı	75
Tablo 44: Alfa-Glukozidaz enzim düzeyi iki defa düşük gelen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri	76

RESİMLER

Resim 1: İBPH sistem tutulumu	11
Resim 2: Rekombinant α -glukozidaz tedavisi öncesi infantil pompe hastasının kardiyotorasik oranı yaklaşık 0.74 iken, ERT tedavisi sonrası kardiyotorasik oranı yaklaşık 0,5'e gerilemiştir	12
Resim 3: GBPH dünya üzerindeki genel popülasyonda görülme oranları	15
Resim 4: Işık mikroskopunda, kas liflerinde düşük çözünürlüklü, otofajik alanların görünümü	16
Resim 5: GBPH'de proksimal kaslar ön planda tutulur ve pelvis bölgesi kasları omuz kuşağı kaslarına göre daha fazla etkilenir	19
Resim 6: GBPH'de skolyoz ve kanat skapula	19
Resim 7: GBPH'de solunum sistemi tutulumu	21
Resim 8: Geç başlangıçlı bir pompe hastasında sol ventrikül anevrizması ve sol ventrikül dilatasyonu	23
Resim 9: Geç başlangıçlı bir pompe hastasında sol orta serebral arter anevrizması	24
Resim 10: Geç başlangıçlı bir pompe hastası ile sağlıklı bir gönüllünün akciğer manyetik rezonans (MR) görüntülerinin karşılaştırılması	26
Resim 11: GBPH olan iki kız kardeşin uyluk orta bölgesindeki kaslarının MR görüntülemesi	27
Resim 12: Geç başlangıçlı bir pompe hastasının alınan kas biyopsisi sonrası glikojen depolayan vakuollerin gösterilmesi	29
Resim 13: DBS kağıdı için örnek kan alımı	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nadir hastalıklar hayatı tehdit eden, tek tek bakıldığında toplumun küçük bir parçasını etkilediği düşünülen, ancak tamamı ele alındığında toplum sağlığı için önemli bir hastalık grubudur. Nadir hastalıkların nedenleri ve klinik bulguları çeşitlilik göstermektedir ve büyük çoğunluğunda etkilenen hastaların fiziksel ve ruhsal sağlıkları olumsuz yönde etkilenir. Nadir hastalıkların büyük çoğunluğunu kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) oluşturmaktadır. Kalıtsal metabolik hastalıkların sayısı zaman geçtikçe artmaktadır (1).

KMH'nin önemli bir grubunu oluşturan glikojen depo hastalıkları (GDH) çeşitli taşıyıcı protein ve enzimlerin glikojen metabolizması içindeki eksikliklerinden kaynaklanır. GDH temelde glikojen metabolizması ve glikolitik metabolizmadaki enzim eksikliklerine bağlı gelişen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklardan bazıları sadece karaciğeri, bazıları sadece kası etkilerken, bazıları ise hem karaciğeri hem de kası etkilemektedir. Örneğin Tip 0 (Lewis Hastalığı), Tip II (Pompe Hastalığı (PH)), Tip III (Cori-Forbes Hastalığı) ve Tip IV (Andersen Hastalığı) hem karaciğeri hem de kası etkiler. GDH ayrı ayrı incelendiklerinde nadir hastalıklar olarak görülse de hepsini beraber düşündüğümüz vakit kalıtsal metabolik hastalıkların önemli bir grubunu oluştururlar. Bir diğer adı Asit maltaz eksikliği de olan PH lizozomal Asit α -1,4 glukozidazın tam veya kısmi eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif kalıtılan bir glikojen depo hastalığıdır (1). Hastalığın 1 yaşından önce başlayan formu İnfantil Başlangıçlı Pompe hastalığı (İBPH) olarak adlandırılırken, 1 yaşından sonra tanı alan formu Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı (GBPH) adlandırılır (2). Toplumda PH insidansının yaklaşık 1/40.000 olduğu düşünülmektedir (3). PH'nin toplumdaki görülme sıklığı o topluluğunun etnik yapısına ve hastalığın klinik formlarına göre değişebilmektedir. Hollanda'da İBPH için görülme oranı 1/138.000 iken Tayvan'da yapılan bir çalışmada bu oran 1/33.333 olarak saptanmıştır (4; 5). Hastalığın Türkiye'deki sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

PH dünyanın hemen her yerinde rastlanan bir GDH olmasına rağmen, özellikle hastalığın geç başlangıçlı formu daha az tanı almaktadır. Başlangıç bulguları özgül değildir, seyrek görülen bir KMH olup ilk tanıda akla gelmediği için hastalar farklı tanıları

ile izlenir. İBPH'nin klinik belirti ve bulguları anlaşılabilir iken, GBPH klinik belirti ve bulguları daha heterojen bir tablo çizer. Bu durum tanının doğru zamanda koyulmasını engellemektedir (3).

PH'da Asit α -1,4 glukozidaz (Asit maltaz, GAA) enzim eksikliği sebebiyle birçok dokuda lizozomal glikojen birikimi söz konusudur. PH'nda intralizozomal glikojen birikimi özellikle iskelet kası, kalp kası ve düz kas hücrelerinde olur (6). İBPH, PH'nin daha ağır bir klinik tablo gösteren formudur. İBPH kardiyomegali, ilerleyici iskelet kası güçsüzlüğü, hepatomegali, ağır solunumsal enfeksiyonlar sebebiyle enzim replasman tedavisi (ERT) olmaksızın ölümcüldür (7). GBPH ise ERT almadığı takdirde iskelet kası tutulumu ve nörolojik tutulum ile birlikte solunum işlevinde görevli kaslarda ilerleyici kas gücü kaybına sebep olarak klinik veren PH'nin daha yavaş ilerleyen formudur (8).

GBPH'de hayatın ilerleyen dönemlerinde özellikle solunum sistemi komplikasyonlarına bağlı etkilenen hastaların mortalite ve morbidite oranları artacağı için hastalığa erken tanı konularak, ERT tedavisine erken başlanması ile bu komplikasyonların oluşması ve ilerlemesi engellenebilir. Klinisyenlerin özellikle GBPH hakkındaki farkındalığı düşük olduğu için literatürdeki güncel bilgilerin ve hastalık için yeni tedavi yöntemlerinin farkında olmaları önem arz etmektedir (10).

Günümüze kadar iskelet kas sistemi, nörolojik sistem ve solunum sistemi bulguları birçok KMH açısından detaylı olarak araştırılmıştır. Dünya genelince birçok merkezde bu hasta grubu için taramalar ve çalışmalar yapılmıştır (3). Ancak literatürde tek bir merkezde yapılan ve GBPH'nin araştırıldığı ve semptom taraması ile hastalığa özgül tanı algoritmasının oluşturulduğu bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada güncel literatür bilgilerinin ışığında GBPH'nin özgül semptom listesi oluşturulmuş ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kardiyoloji ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümlerinde muayene olan hastalar GBPH açısından detaylı sorgulanmış ve eğer ağırlıklı olarak PH düşünülüyorsa ileri tanı için değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışma ile GBPH için tanı algoritması oluşturulup hekimlerin ve toplumun hastalık ile ilgili farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Nadir Hastalıklar

Nadir hastalıklar toplumun fiziksel ve ruhsal sağlığı için tehdit oluşturabilecek, etkilenen hastaların yaşam kalitelerini ve yaşam sürelerini olumsuz etkileyebilecek bir hastalık grubudur. Nadir hastalıklar yıllar boyunca yeteri kadar araştırılmamış, tedavisi oldukça zor ve tedavi maliyeti yüksek olan bir hastalık grubudur.

Nadir hastalıkların tam sayısı bilinmemekle birlikte 5 ile 8 bin arasında nadir hastalık olduğu düşünölmektedir. Dünya nüfusunun %6-8 kadarının nadir hastalıklardan etkilendiği düşünölmektedir (10). Nadir hastalıklar ile ilgili birden çok tanımlama olmakla birlikte Avrupa'da görölme sıklığına göre tanımlama yapılır ve 1/2000 de daha az sıklıkta görölen hastalıklar "Nadir hastalık" olarak adlandırılır (11). Türkiye de akraba evliliklerinin diğer toplumlara göre daha fazla olmasından dolayı nadir hastalık prevalansı daha yüksektir.

Nadir hastalıkların büyük çoğunluğunda etyolojide genetik rol almaktadır ve dolayısıyla aynı ailenin birden fazla üyesi etkilenmiş olabilir. Nadir hastalıkların etkilediği bireyin belirti ve bulgularına bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi ve süresi olumsuz etkilenebilir, ölke ekonomisine katkıları azalabilir. Nadir hastalıktan etkilenen bireyin kendisi ve çevresi gerek fiziksel gerekse de ruhsal açıdan bu durumdan olumsuz yönde etkilenebilir, bu durum bakım veren kişiler için sosyoekonomik bir yük oluşturabilir ve bu hastalık grubu ile ilgili bilgi ve uzman eksikliği sebebiyle nadir hastalığı olan birey ve ailesi için ek yük oluşabilir. Nadir hastalıklardan etkilenmiş hastaların tanısı, tedavisi ile hasta yakınlarının sosyoekonomik refahını yükseltmek için mevcut koşullara ek mali ve sosyal destek kaynakları gerekebilir (12).

2.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

Nadir hastalıkların önemli bir kısmını KMH oluşturmaktadır. Günümüzde yaklaşık 700 kadar kalıtsal metabolik hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalık grubunun sayısı ve bu hastalıkların farkındalığı gün geçtikçe artmaktadır (1). Bu hastalıklardan bazıları yenidoğan döneminde ve yaşamın ilk yıllarında bulgu verirken bazıları erişkin çağda bulgu verebilmektedir. Yaşamın ilk yıllarında bulgu veren kalıtsal metabolik hastalıklara örnek olarak, Fenilketonüri, organik asidemiler, üre siklus enzim defektleri, Kistik Fibrozis, İBPH örnek verilebilir. Erişkin yaşlara gelince bulgu veren kalıtsal metabolik hastalıklara ise Fabry hastalığı, Mukopolisakkaridaz tip 8 eksikliği, otoimmünhepatit örnek verilebilir. Dolayısıyla yenidoğan döneminden yaşamın herhangi bir anına kadar kalıtsal metabolik hastalıklarla karşılaşma olasılığı vardır (13).

Kalıtsal metabolik hastalıklar vücudun birçok farklı sistemini tutarak farklı klinik belirti ve bulgular gösterdiğinden doğru tanıyı koyabilmek bazen zorlaşabilir (14). Etkilenen çoğu hasta yanlış medikal ve cerrahi tedavi alabilmektedir. Kalıcı hasarlar oluşmadan önce kalıtsal metabolik hastalık teşhisi koymak ve gerekli tedavinin başlaması önem teşkil eder. Kalıtsal metabolik hastalıklar genelde 4 klinik tablo ile kendini gösterirler. Bu 4 klinik tablo , organik asidemiler gibi antenatal ve neonatal dönemde erken bulgular verenler, früktoz intoleransı, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar gibi ataksi, kusma, asidoz ve koma gibi acil bir durumla karşımıza çıkanlar, glikojen depo hastalıkları, fenilketonüri gibi yavaş ilerleyen kronik ve ilerleyici genel bulgularla kendini gösterenler ve Fabry hastalığı, Osteogenesis imperfecta gibi belirli organ veya sistemlerde özgül ve kalıcı bulgularla seyredenlerdir (15).

Kalıtsal metabolik hastalık olduğu şüphelenilen bir hasta olması durumunda detaylı aile öyküsü alınmalı, dikkatli bir klinik değerlendirme ile kapsamlı bir fizik muayene yapılmalı ve kalıtsal metabolik hastalıklar açısından ilgili uzman ile görüşülerek gerekli metabolik tetkikler alınmalıdır. Daha sonrasında ise gerekmesi durumunda düşünülen kalıtsal metabolik hastalığa yönelik enzim analizi ve gen analizi yapılmalıdır (16).

KMH'nin tedavisinin gecikmesi durumunda etkilenen bireyde ciddi sağlık problemlerine neden olabilirler. Bu hasta grubunun tedavileri yaşam boyu ERT ve

gerektiğinde hastalığa özgül diyet olabileceği için bu hastaların tedavileri doktor, diyetisyen, hasta ve ailesi olarak aşamalı ve disiplinli bir şekilde uygulanmalıdır.

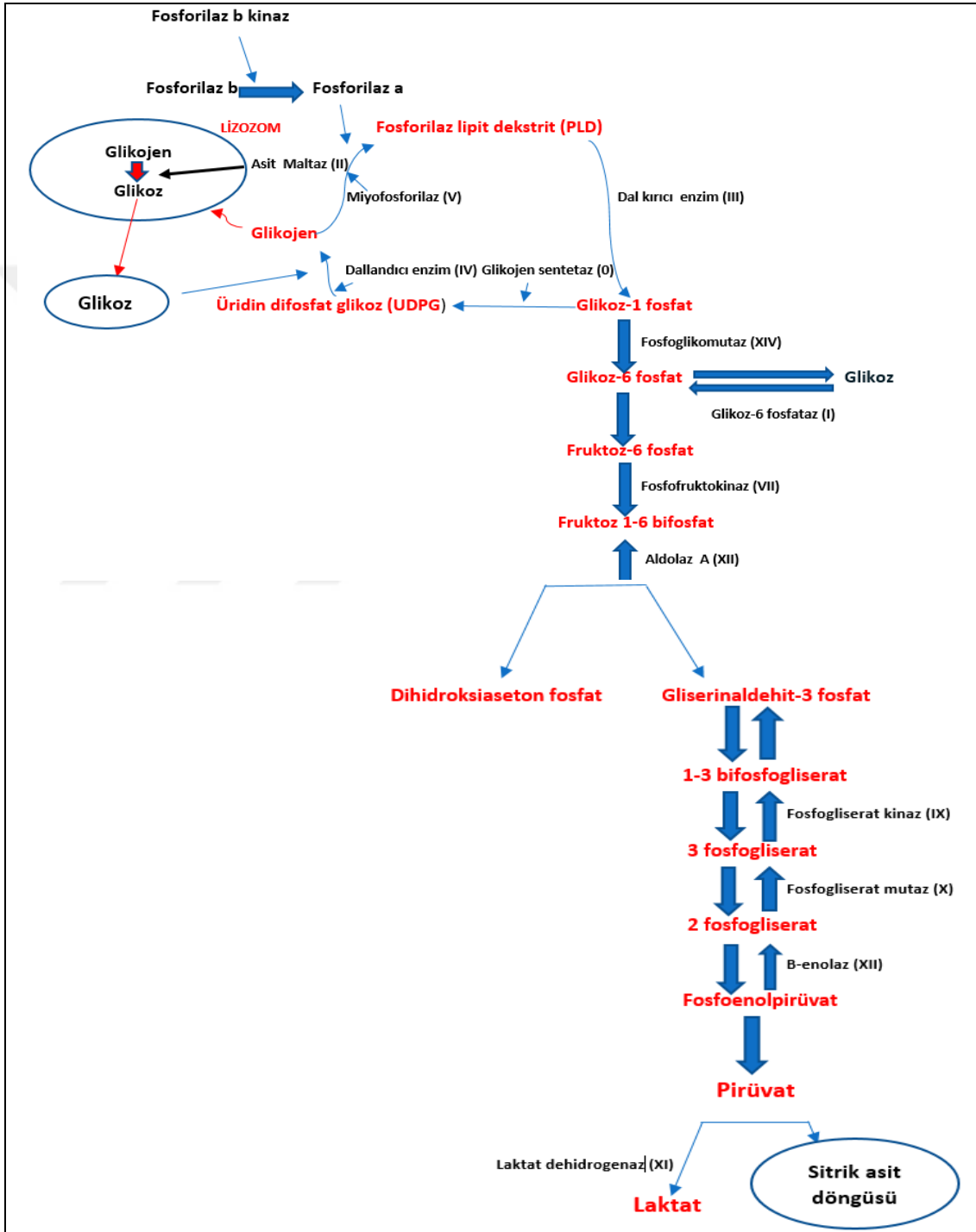
2.3. Glikojen Depo Hastalıkları

Vücuttaki hücrelerin döngüsünün sağlanması, homeostazın devamı ve hücresel komponentlerin anabolizma ve katabolizma içinde çalışabilmesi için bir yakıt kaynağına ihtiyaç vardır. Hücrelerin ve içinde bulunan komponentlerin kullandıkları yakıt glikoz adında bir monosakkarittir. Vücuttaki hücreler enerji ihtiyacı kadar glikozu kullanır ve kalanını depo halinde saklar. Glikoz depo edilmeden önce vücudumuz glikozu glikojen denilen polisakkarite çevirir ve daha sonra glikojen karaciğer ve kaslarda depolanarak sonrasında kullanılmak üzere saklanır. Glikojenin hazırlanması ve parçalanması enzimatik olarak kontrol edilir. Bu sürece glikojen metabolizması denir (Şekil-1) (9). Bazen bu metabolizma sürecinde bir enzim veya taşıyıcı protein eksik olabilir ya da işlevini daha az sağlıyor olabilir. Bu durumda hücreler glikojeni olması gerektiği gibi metabolize edemez ve depolayamaz. Glikojen metabolizması ve enzim aktiviteleri bozulduğunda, vücutta glikojen metabolizması ile ilgili bir grup hastalık ortaya çıkar. Bu gruba Glikojen Depo Hastalıkları denir (10).

Glikojen depo hastalığının dünya genelinde genel popülasyonda insidansı yaklaşık 20000 canlı doğumda 1 'dir. Glikojen depo hastalıklarından glikojen metabolizmasındaki defekte bağlı grubu oluşturanlar, Tip 0 (Lewis hastalığı), Tip I (Von-Gierke hastalığı), Tip II (Pompe hastalığı), Tip III (Cori-Forbes hastalığı), Tip IV (Andersen Hastalığı), Tip V (Mc-Ardle hastalığı), Tip VI (Hers hastalığı), fosforilaz kinaz eksikliğine bağlı Tip VIII ve fosfoglikomutaz eksikliğine bağlı Tip XIV tür (Tablo-1). Glikojen depo hastalıklarından glikolitik yoldaki defektlere bağlı grubu oluşturanlar ise, tip VII (Tauri hastalığı), fosfogliserat kinaz eksikliğine bağlı Tip IX, fosfogliserat mutaz eksikliğine bağlı Tip X, laktat dehidrogenaz eksikliğine bağlı Tip XI, aldolaz A eksikliğine bağlı Tip XII, B enolaz eksikliğine bağlı Tip XIII'tür (Tablo-2) (11).

Glikojen depo hastalıkları hastalığın başlangıç yaşı, vücutta etki ettiği organlar ve sistemler ve ilerleyişi açısından çeşitlilik arz etmektedir. Tip V (Mc-Ardle hastalığı)

yetişkin dönemde en sık görülen glikojen depo hastalığı iken, Tip I (Von-Gierke hastalığı), Tip II (PH), Tip III (Cori-Forbes hastalığı) çocukluk çağında en sık görülen glikojen depo hastalıklarıdır. X'e bağlı geçiş gösteren karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği (Tip-IX) haricinde diğer glikojen depo hastalıkları otozomal resesif geçiş gösterir (10).



Şekil 1: Glikojen metabolizması ve glikojen depo hastalıkları (9; 11)

Tablo 1: Glikojen metabolizmasındaki defekte bağlı oluşan glikojen depo hastalıkları (10; 12)

Glikojen Depo Hastalıkları	Enzim	Kromozom	Klinik	Ek özelliği
Tip 0 Lewis Hastalığı	Glikojen sentataz	12p12.2	-Sabahları hipoglisemiye bağlı konvülsiyon, glikozüri, ketonüri, kas krampları, mental gerilik	-Postprandiyal hiperglisemi ve postprandiyal artmış kan laktatı tipiktir
Tip I Von-Gierke Hastalığı	Glikoz-6 fosfataz (a) Glikoz-6 fosfat translokaz (b)	17q.21	-Büyüme geriliği, HM*, hipoglisemi, -Artmış kan laktat, kolesterol, ürik asit -KMP**	-Şiddetli hipoglisemi, egzersiz intoleransı -Ek olarak tip b de nötropeni
Tip II-a İnfantil Pompe	Asit α -glikozidaz (Asit maltaz)	17q.25	-Doğumdan 1 yaşa kadar KMP, HM, hipotoni	-1-2 yaş civarında kardiyopulmoner yetmezlik
Tip II-b Geç başlangıçlı Pompe Hastalığı	Asit α -glikozidaz (Asit maltaz)	17q.25	-Proksimal kas güçsüzlüğü -Solunum yetmezliği -Nöromotor gelişim geriliği	-Kas ağrıları -İlerleyen dönemlerde kardiyopulmoner yetmezlik
Tip III Cori-Forbes (a-b)	Amilo 1-6 glikozidaz Dal kırıcı enzim	1p.21	-HM, kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği -Hiperlipidemi, hipoglisemi	-KCFT*** yüksekliği, ilerleyen dönemde karaciğer yetmezliği, tip b de sadece karaciğer etkilenir
Tip IV Andersen Hastalığı	Amilo 1-4,1-6 transglukozidaz Dallandırıcı enzim	3p.12	-Nöromotor gerilik, hipotoni -HSM,5 yaşa kadar ilerleyici siroz, KCFT yüksekliği	-Daha küçük yaş grubunda kardiyomiyopati görülebilir
Tip V Mc-Ardle Hastalığı	Miyofosforilaz	11q.13	-Egzersiz intoleransı, miyopati	-Kas krampları -Erkeklerde kadınlardan daha siktir
Tip VI Hers Hastalığı	Karaciğer fosforilaz	14q.21-22	-HM, hiperlipidemi, hipoglisemi, ketosis	-Genelde benign
Tip VIII	Fosforilaz kinaz	Xq13(a) 16q.13(b)	-HM, hipoglisemi, hiperlipidemi, ketosis	-Genelde benign
Tip XIV	Fosfoglikomutaz-1	1p.31	-Egzersiz intoleransı, büyüme geriliği -Yükselmiş KCFT, yarı damak-dudak olmadan bifid uvula	-Nadir -KMP, hipogonadotropik hipogonadizm -Hipertermi, rabdomiyoliz

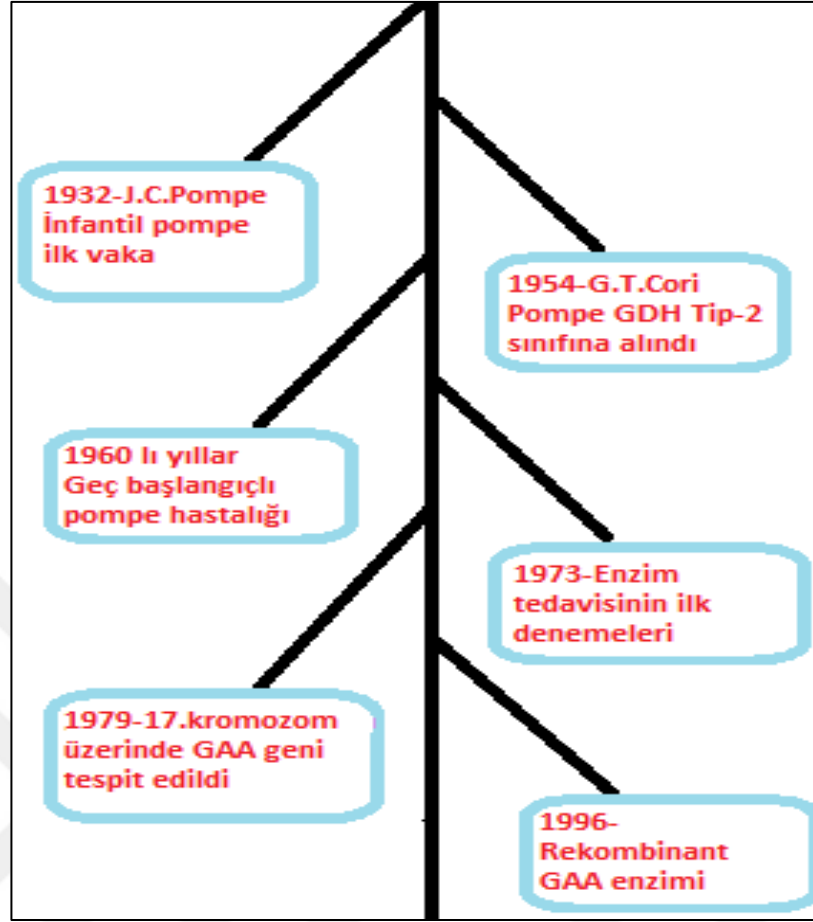
HM*=Hepatomegali, KMP**=Kardiyomiyopati, KCFT***=Karaciğer Fonksiyon Testleri

Tablo 2: Glikolitik metabolizmadaki defekte bağlı oluşan glikojen depo hastalıkları (10; 12)

Glikojen Depo Hastalıkları	Enzim	Kromozom	Klinik	Ek özelliği
Tip VII Tauri Hastalığı	Fosfofruktokinaz	12q13.3	-Egzersiz intoleransı, kas krampları, hemolitik anemi, miyoglobinüri	-İnfanıl formu nadir -Japonlarda ve Askenazi Yahudilerinde daha sık
Tip IX	Fosfogliserat kinaz	Xq13	-Egzersiz intoleransı, kronik hemoliz, motor gerlik, epilepsi	-Nadir -X'e bağlı geçiş
Tip X	Fosfogliserat mutaz	7p.12	-Egzersiz intoleransı	-Genelde Afrikan-Amerika 'lılarda görölür
Tip XI	Laktat dehidrogenaz	11p.15	-Egzersiz intoleransı -Dermatolojik semptomlar	-Nadir
Tip XII	Aldolaz A	16q.22-24	-Egzersiz intoleransı -Kronik hemoliz	-Nöromotor gelişim geriliği -Kas güçsüzlüğü
Tip XIII	B enolaz	17p.12	-Egzersiz intoleransı -Kas güçsüzlüğü	-Nadir

2.4. Pompe Hastalığı

PH ilk olarak Hollanda'da patolog Dr. Johannes Pompe tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır (Şekil- 2). Dr. Pompe kas dokusunda glikojen birikimi olduğunu göstermiştir. Belçikalı bilim adamı Cristian de Duve 1955'te insülin ile ilgili araştırmalar yaparken lizozom adlı hücre organeli keşfetti ve PH'nin tanısına ışık tuttu. Laboratuvar çalışmaları sırasında Duve'un meslekdaşı Henry Hers glikojeni parçalayan enzim olan Asit α -1,4 glikozidazın (GAA) lizozomlardaki eksikliğinin PH'yi açıklayabileceğini ileri sürmüştür (13).



Şekil 2: Pompe hastalığı tarihçesi (21)

PH 40'tan fazla enzimi kendisinde barındıran lizozomda GAA enzim düşüklüğüne bağlı olarak lizozomal glikojen birikiminin görüldüğü otozomal resesif geçiş gösteren depo hastalığıdır. GAA lizozomal glikojen yıkımıyla görevlidir (14). GAA aktivitesi İBPH'de ya tamamen yoktur ya da çok az mevcuttur (<% 1). GBPH'de ise bir miktar GAA aktivitesi mevcuttur (%2-%40) (1; 15; 16).

Genel popülasyonda PH'nin sıklığına ilişkin kesin sayılar yoktur. Bu sıklık oranları klinik özelliklerine, etnisiteye ve çevresel faktörlere göre değişebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada oran 1/40000 (3) Tayvan'da yapılan bir çalışma da ise oran 1/33333 bulunmuştur (4). Hollanda'da bu oran 1/138.000 bulunmuştur (5). Hollanda'da yapılan bir başka çalışma da ise GBPH için bu oran 1/57000'e kadar yükselmiştir (18). İBPH için Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise semptomların başlangıç yaşı 4 ay, ilk defa solunum desteği alma yaşı

ortalama 5,9 ay, ölüm yaşı ise 8,7 ay olarak saptanmıştır (19) . Ülkemizde PH'nin sıklığı tam olarak bilinmemektedir (7).

PH'de özellikle kalp kası, iskelet kası ve düz kaslarda ilerleyici lizozomal glikojen birikimi söz konusudur. İnfantil başlangıçlı form hastalığın kötü gidişli olan formudur. Kardiyomegali, hepatomegali, kas güçsüzlüğü ile klinik bulgu verir ve yaklaşık 1 yaş civarında kardiyopulmoner yetmezliğe bağlı ölüm ile sonuçlanır (Resim-1) (3). GBPH'de ise sıklıkla iskelet kası etkilenir. Bununla birlikte kaslarda ilerleyici kas güçsüzlüğü ve ilerleyen dönemlerde solunum yetmezliği görülür. GBPH yavaş ilerleyen çoğunlukla ölümün erişkin yaşta solunum yetmezliğine bağlı görüldüğü 1 yaştan sonra klinik veren formdur (6; 17).

İBPH 1 yaş altındaki çocuklarda kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik ve solunum sistemi hastalıklarıyla klinik bulgu verir (Tablo-3) (2).

Tablo 3: İBPH için tanısal yaklaşım (2)

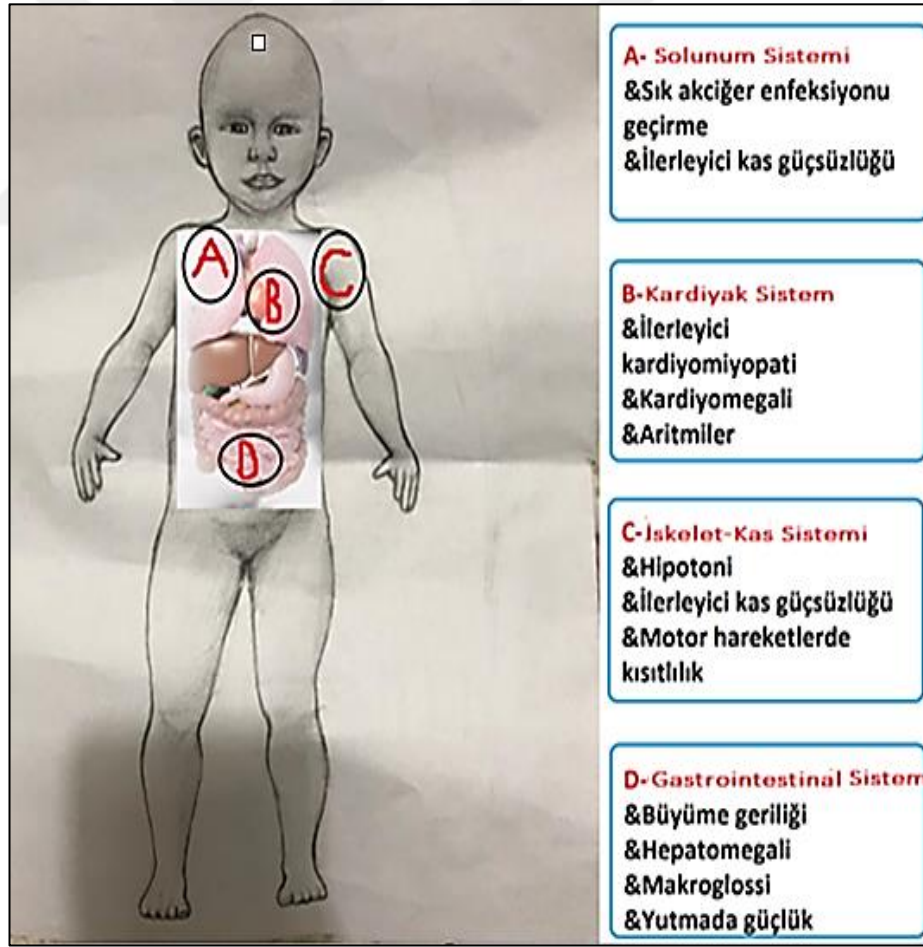
İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı için Tanısal Yaklaşım				
	Nörolojik	Pulmoner	Kardiyolojik	Gastrointestinal
Genel Semptomlar	- Motor hareketlerde kısıtlılık - Hipotoni, işitme de bozulma	- Sık alt solunum yolu enfeksiyonu - Pulmoner yetmezlik	- Aritmiler (örneğin SVT*) - Kardiyomegali -KKY**	- Büyüme geriliği - Yutma güçlükleri
Hastalardaki Bulgular	- Nöromotor gerilik - Hipotoni, gevşek bebek, başını dik tutamama - Gastroknemius kasında hipertrofi	- İlerleyici pulmoner yetmezlik - Oskültasyonda solunum seslerinde azalma - Kaba akciğer sesleri	- Gallop ritmi - KMP*** - KMP - Kardiyak üfürüm	- Azalmış fasiyal tonus - Azalmış öğürme refleksi - Ses kısıklığıyla beraber yutma refleksinde azalma - HM**** - Makroglossi
Laboratuvar Sonuçları ve Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları Yükselmiş CK*****, KCFT, LDH Azalmış GAA aktivitesi		Klinik Çalışmalar Eko, Chest x-ray, EKG (kısa PR, geniş QRS), EMG	
İleri Tetkikler	Kas biyopsisi (Altın standart), DNA gen mutasyon analizi, Histopatoloji			

SVT*=Supraventriküler taşikardi, KKY**=Konjestif kalp yetmezliği, KMP***=Kardiyomiyopati, HM****=Hepatomegali, CK*****=Kreatin kinaz

Tablo 4: İBPH’de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (2)

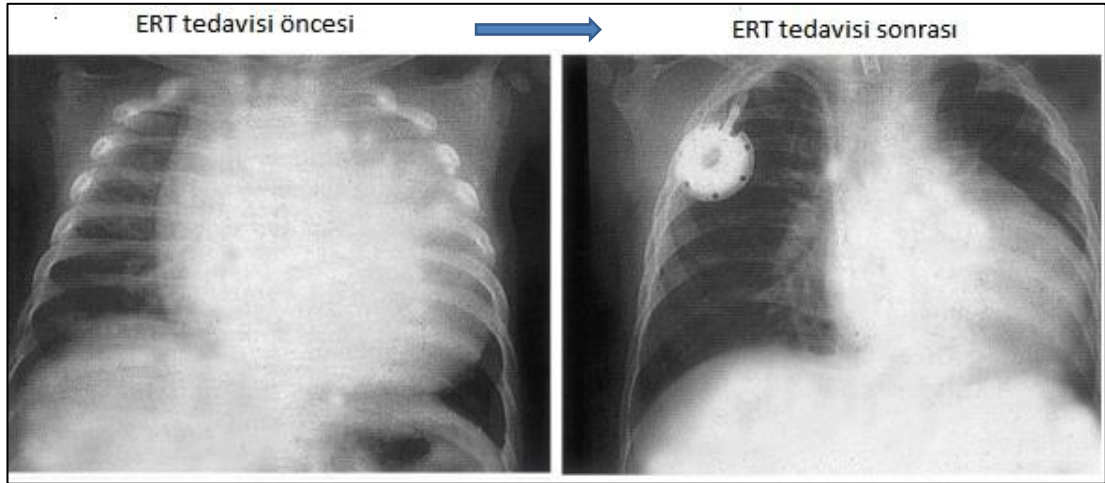
İnfanitil Başlangıçlı Pompe Hastalığı’nda Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar	
1.Danon hastalığı	- Kardiyomegali, KMP*, vakuoler glikojen birikimi, miyopati
2.Peroksizmal hastalıklar	-Hipotoni, HM**
3.İdiopatik hipertrofik kardiyomiyopati	-Biventriküler hipertrofi
4.Mitokondrial zincir hastalıkları	-Yüksek CK***, kardiyomegali, HM, hipotoni
5.Konjenital Musküler Distrofi	-Kas güçsüzlüğü, hipotoni
6.Glikojen depo hastalığı tip 3 ve tip 4	-Yüksek CK, kardiyomegali, miyopati
7.Miyokardit yapan hastalıklar	-Kardiyomegali
8.Endokardiyal Fibroelastozis	-Kalp yetmezliği, yutma güçlüğü, kardiyomegali
9.Hipotiroidizm	-Hipotoni, makroglossi
10.Spinal Muskuler Atrofi tip 1	-Hipotoni, refleks kaybı, ilerleyici kas güçsüzlüğü

KMP*=Kardiyomiyopati, HM**=Hepatomegali, CK***=Kreatin kinaz



Resim 1: İBPH sistem tutulumu (3)

İBPH'nin tanısı doğrulandıktan sonraki süreçte tedavisi multidisipliner bir şekilde planlanmalıdır. Hastalık çok hızlı bir şekilde ilerlediği için rekombinant Asit α -glukozidaz ERT hemen başlanmalıdır (20). Kardiyomyopati, malign aritmiler ve kardiyomegali açısından aralıklı Ekokardiyografi (EKO), Elektrokardiyogram (EKG) planlanmalı ve kardiyomyopati açısından dekonjestif tedavi gerekiyorsa başlanmalıdır. Enfeksiyonlara karşı agresif bir tedavi izlenmelidir. Aşılamaya önem verilmeli, influenza ve respiratuvar sinsityal virüs aşısı özellikle önerilmelidir. Beslenme gücüğü açısından ve gastroözefagial reflü açısından tedavisi başlanmalıdır. Büyüme eğrileri yakın takip edilip, aına uygun boy ve kiloda kalması sağlanmalıdır. Yeterli mineral, vitamin, beslenme desteği sağlanmalıdır (10). Beslenme zorluklarının giderilmesi açısından uzman fizyoterapist görüşü alınmalıdır. Solunum gücüğü ile uyuma ve uyanma problemleri açısından tedavi edilmelidir. Ağır alt solunum yolu enfeksiyonu durumunda agresif tedavi rejimleri planlanmalıdır (21). Hipoksemi, hipoventilasyon ve uyku apnesi riski açısından destekleyici tedavi veya gerekirse pozitif basınçlı solunum desteği sağlanmalıdır. Nöromotor gelişim geriliği açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüyle birlikte çalışılmalı ve aralıklı olarak Elektromiyogram (EMG) planlanmalıdır. İşitme kaybı açısından aralıklı işitme testleri yapılmalıdır (22).



Resim 2: Rekombinant α -glukozidaz tedavisi öncesi infantil pompe hastasının kardiyotorasik oranı yaklaşık 0.74 iken, ERT tedavisi sonrası kardiyotorasik oranı yaklaşık 0,5'e gerilemiştir (20)

Sonuç olarak, İBPH PH'nin ilk 1 içinde klinik belirti ve bulgu veren ilerleyici bir şekilde kardiyopulmoner yetmezlikle sonuçlanan ağır bir tablodur. Tanı konulduktan hemen sonra multidisipliner bir tedavi yaklaşımıyla hasta için gerekli medikal tedavi düzenlenmeli ve hastanın yaşam kalitesi ile yaşam süresine olumlu katkı sağlanmalıdır.

2.5. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı

PH'nin 1 yaşından sonra görülen geç başlangıçlı formudur. İlk olarak 1960 lı yıllarda tanımlanmıştır (13). Klinik belirtilerin başlangıç yaşına göre juvenil, çocukluk, erişkin başlangıçlı pompe hastalığı formu olarak da bilinir.

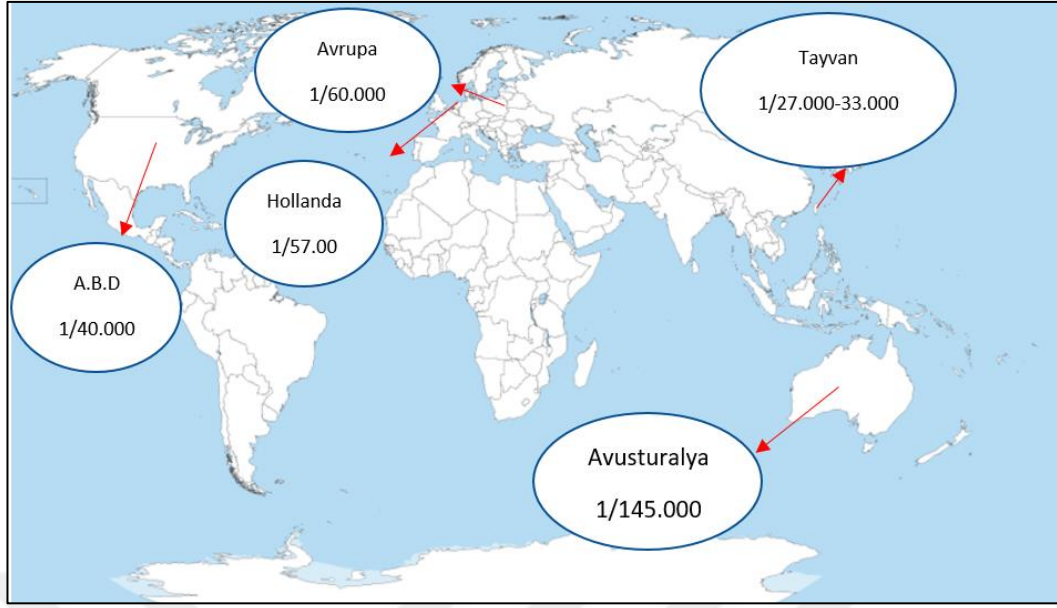
GBPH lizozomal bir enzim olan Asit α 1-4 glikozidazı kodlayan GAA geninin her iki alelinde oluşan mutasyonun sebep verdiği otozomal resesif nadir bir glikojen depo hastalığıdır. Asit α 1-4 glikozidaz lizozomlardaki glikojenin yıkımından sorumlu temel enzimdir. Bu enzimin eksikliğinde glikojen yıkımı defektli olacağı için intralizozomal glikojen birikimi söz konusudur. GBPH'de bir miktar GAA enzim aktivitesi bulunmaktadır. Bu enzim miktarı deri fibroblastlarında %1 ile %40 arasında değişebilmektedir (1; 2). GBPH'nin kliniğinde iskelet-kas solunum, gastrointestinal ve nörolojik sistemlerin tutulumu ön plandadır. Bu sistem tutulumlarına ek olarak daha az sıklıkta kardiyovasküler ve endokrin sistem de etkilenebilir. GBPH klinik tablosu heterojen bir tablodur. Bu durum tanının gecikmesine sebep olmaktadır. Klinik bulguları birçok nöromüsküler ve nörometabolik hastalığı ayırıcı tanıda düşündürülebilir (Tablo-5) (2). Tedavi edilmeyen, yanlış tanı konulan geç başlangıçlı pompe hastalarında yaşamlarının ilerleyen zamanlarında özellikle nörolojik tutulumla beraber ilerleyici proksimal kas güçsüzlüğü meydana gelir. Bu hastaların yaşamlarının son dönemlerinde mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen asıl sistem tutulumu solunum sistemi tutulumudur (23).

Tablo 5: GBPH'nin ayırıcı tanısı (3)

GEÇ BAŞLANGIÇLI POMPE HASTALIĞININ AYIRICI TANISI		
1. Konjenital-inflamatuvar miyopatiler	– Polimiyozit – İnklüzyon Cisimciği – Miyoziti	– Sentronükleer miyopati – Nemalin Rod Miyopati – Hiyalin cisimciği miyopatisi – Diğer konjenital miyopatiler
2. Musküler distrofiler	– Dushenne ve Becker kas distrofisi – Miyotonik distrofi tip 2 – Limble-girdle kas distrofisi – Skapula sendromları	– Danon hastalığı – Miyofibriler miyopati – Aşırı otofaji miyopatisi – Fasiyoskapulohumeral distrofi
3. Motor nöron hastalıkları	– Kennedy hastalığı – Amyotrofik lateral skleroz	– Spinal muskuler atrofi tip 2-3
4. Nöromusküler bileşke hastalıkları	– Lambert-Eaton sendromu – Konjenital miyastenik sendromlar	– Myasthenia gravis
5. Diğer metabolik hastalıklar	– Dal kırıcı enzim eksikliği, dallandırıcı enzim eksikliği – Mitokondriyal miyopati, Geç başlangıçlı McArdle hastalığı	

2.5.1. Epidemiyoloji

GBPH nadir görülen bir glikojen depo hastalığıdır. İnsidansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Geçmişte yapılan insidans çalışmalarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 40.000 de 1, Hollanda'da 57.000 de 1, Avrupa'nın Hollanda dışında kalan ülkelerinde 60.000 de 1, Avustralya'da 145.000 de 1, Tayvan'da 27.000-33.000 de 1 hastalık görülme sıklığı saptanmıştır (Resim-3). İtalya'da yapılan bir çalışmada çalışmaya dahil edilen GBPH tanısı alan hastaların ortalama yaşları 40 yıl olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada GBPH tanısındaki gecikme ortalama 8,6 yıl olarak saptanmıştır (24). Çocukluk çağındaki hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise semptom başlama yaşı 2,6 yıl ve tanı konulma yaşı 4 yaş olarak saptanmıştır (25). Nadir bir glikojen depo hastalığı olduğundan, klinik heterojenite göstermesinden ve farklı etnik gruplarda farklı hastalık tablosu oluşturmasından dolayı ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kırıkkele ilinde görevli hekimlere yönelik GBPH farkındalığı ile ilgili yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan hekimlerin sadece %15,5'i ayırıcı tanıda GBPH'yi düşünmüşlerdir. Bu sonuç, hekimlerin GBPH ile ilgili farkındalıklarının yetersiz olduğunu göstermektedir (10).

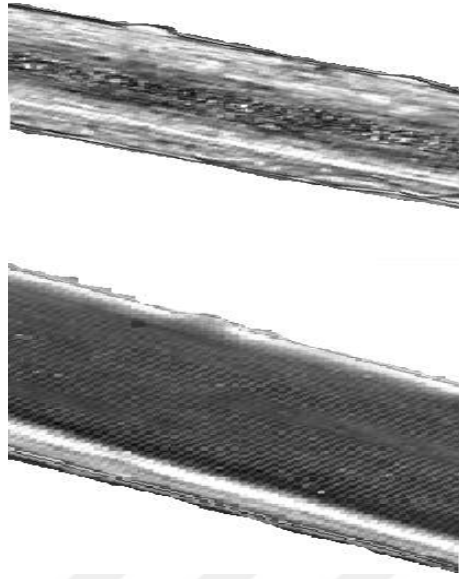


Resim 3: GBPH dünya üzerindeki genel populasyonda görülme oranları (5; 6; 4)

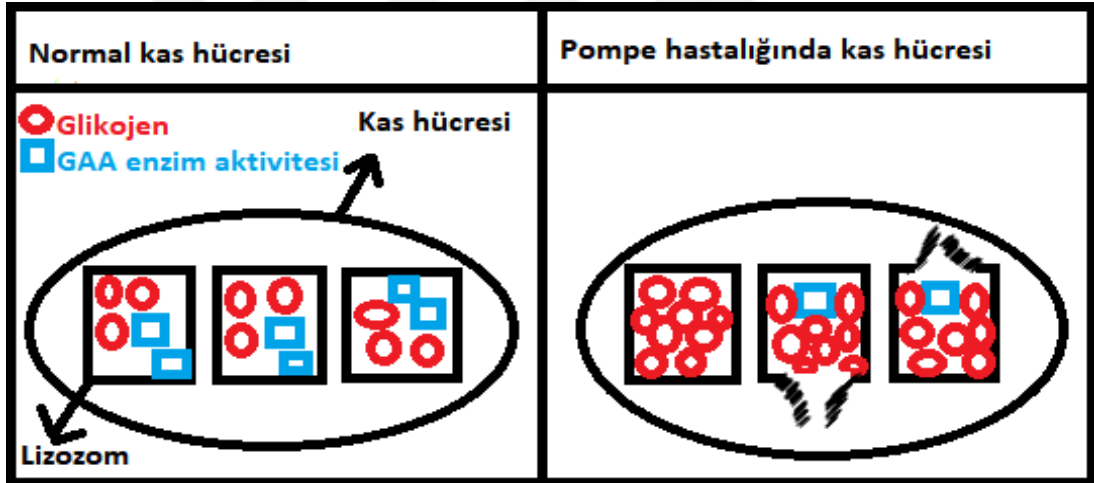
2.5.2. Etyopatogenez

Bu hastalıkta intralizozomal glikojen birikimi ve vakuoler miyopati en temel sorundur (26) . İntralizozomal glikojen birikimi, özellikle iskelet kas hücrelerinde, solunumsal kas hücrelerinde, gastrointestinal sistem kas hücrelerinde, nöromusküler kas hücrelerinde ve daha az sıklıkta kardiyak kas hücrelerinde meydana gelmektedir (27; 28).

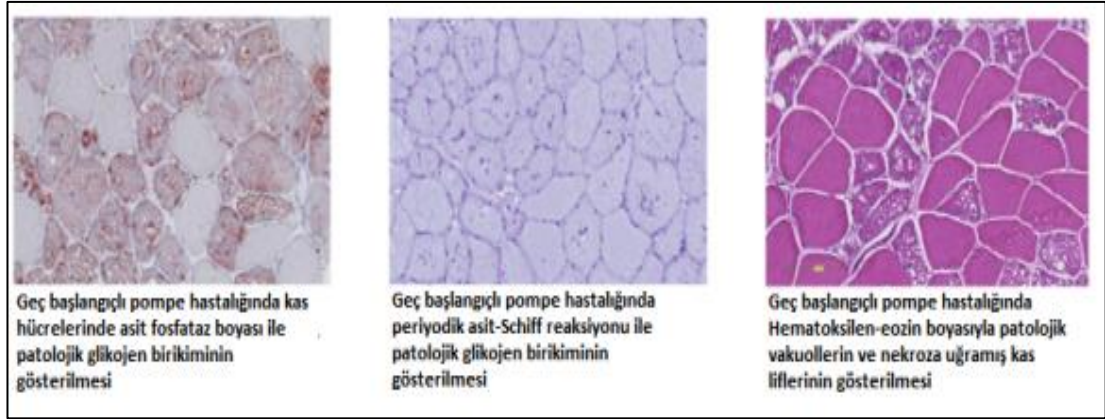
Hastalığın etyopatofizyolojisinde temel sorun GAA enzim aktivitesindeki azalmaya ikincil intralizozomal glikojen birikimi olarak gözükse de bozulmuş otofajinin etkisi her geçen gün daha fazla tartışılmaktadır. İşlevlerini düzgün bir şekilde yerine getiremeyen lizozom organellerinin membranı yırtılarak hücreye dağılan birikmiş aşırı glikojen kas hücrelerinin işlevini bozar (Şekil-3) (27; 28). Yapılan bazı çalışmalarda düzgün çalışmayan hücrel otofaji sonucunda hücrelerde toplu otofajik oluşum ve kas hasarı meydana geldiği gösterilmiştir (Resim-4) (26) . Kaslardaki glikojen birikimi kas biyopsisi sonrası hematoksilin eozin boyası, periyodik asit-shiff reaksiyonu ve Asit fosfataz boyasıyla gösterilebilir (Şekil-4) (38).



Resim 4: Işık mikroskobunda, kas liflerinde düşük çözünürlüklü, otofajik alanların görünümü (34)



Şekil 3: Pompe hastalığında etkilenmiş kas hücresinde GAA enzim aktivitenin azalmasıyla birlikte lizozomal glikojen depolarının artması ve sonrasında artmış glikojenin kas hücresinin sitoplazmasına geçmesi (35; 36)

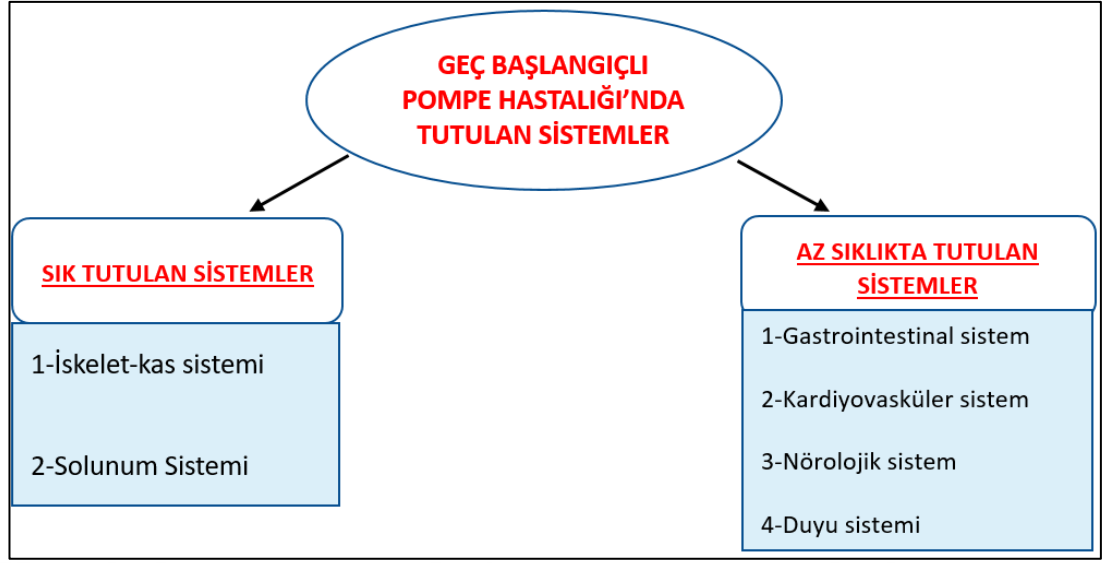


Şekil 4: Geç başlangıçlı bir pompe hastasında asit fosfataz boyası, hematoksilin eozin boyası ve periyodik asit-schiff reaksiyonu ile kas hücrelerinde patolojik glikojen birikiminin gösterilmesi (38)

2.5.3. Klinik Semptom ve Bulgular

GBPH'nin kliniği başlangıç yaşına, kas tutulumu derecesine, hastalığın ilerleme hızına ve tutulan sisteme göre farklılık göstermekte olup 1 yaştan sonra herhangi bir dönemde klinik bulgu verebilir. Özellikle ilk olarak ilerleyici kas tutulumu ile ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde en sık belirti proksimal kasları tutan ilerleyici kas güçsüzlüğüdür. Hastalar özellikle basamakları çıkmakta, oturduğu yerden doğrulmakta ve efor gerektiren durumlarda güçlükten yakınmaktadırlar. Çoğu zaman bu hastalar kas güçsüzlüğü yaşamadan bitkinlik, kas krapmaları ve ağrıları yaşadıklarını dile getirirler (29). GBPH'de başta diyafram kası olmak üzere yardımcı solunum kaslarının da ilerleyici tutulumu solunum sistemine ait semptomlara yol açabilir. Sonrasında GBPH teşhisi konulan hastaların hemen hemen 1/3 kadarı solunum yetmezliğiyle kliniğe başvururlar (30). GBPH'de en sık tutulan iki sistem, solunum sistemi, iskelet-kas sistemidir (Şekil-5).

GBPH'de gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, nörolojik sistem ve duyu sistemine ait semptom ve bulgular da görülebilir. Fakat bunlar sık görülen semptom ve bulgular değildir (Şekil-5) (3).



Şekil 5: GBPH’de tutulan sistemler (3)

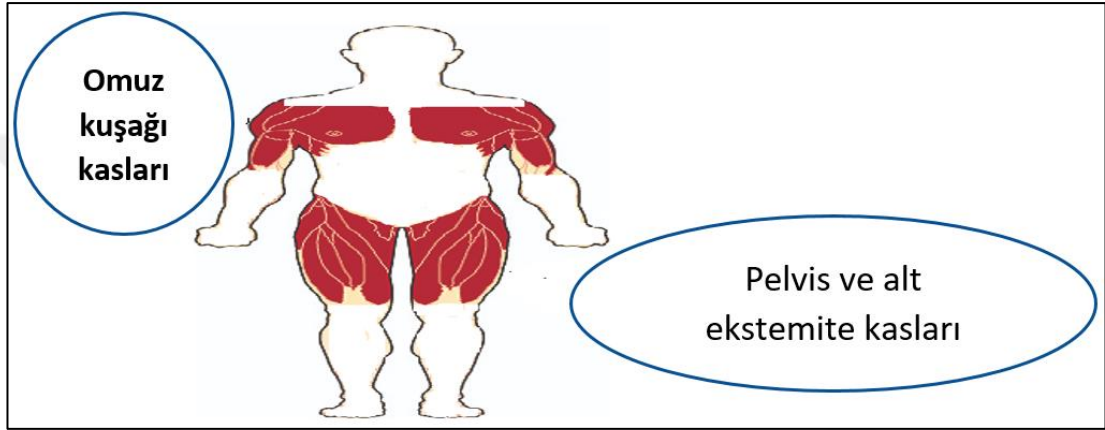
İskelet-Kas Sistemi

GBPH’de kaslarda oluşan miyopatiye bağlı olarak proksimal kas güçsüzlüğü, basamakları çıkmakta zorlanma, kas ağrıları, kas krampları, bitkinlik görülebilir. Kaslardaki bu zayıflık tipik olarak proksimal kaslarda distal kaslara göre daha fazladır (Resim-5) (31) . Pelvis kaslarında üst ekstemite kaslarına göre tutulum daha fazladır. Uyluk bölgesindeki kaslarda addüktör kaslar abdüktör kaslara göre daha sık etkilenir. Güçsüzlük görülen kaslarda meydana gelen atrofi güçsüzlükle doğru orantılıdır. GBPH tanısı bazen sadece hafif bir kas ağrısıyla bile konulabilir. Ağrı bu hastalarda önemli bir semptomdur (32) .Yapılan bir çalışmada hastaların %46’sının vücudun birden çok bölgesinde kas ağrısı yaşadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %76’sının bedenlerinde bitkinlik hissettiği de belirtilmiştir (33).

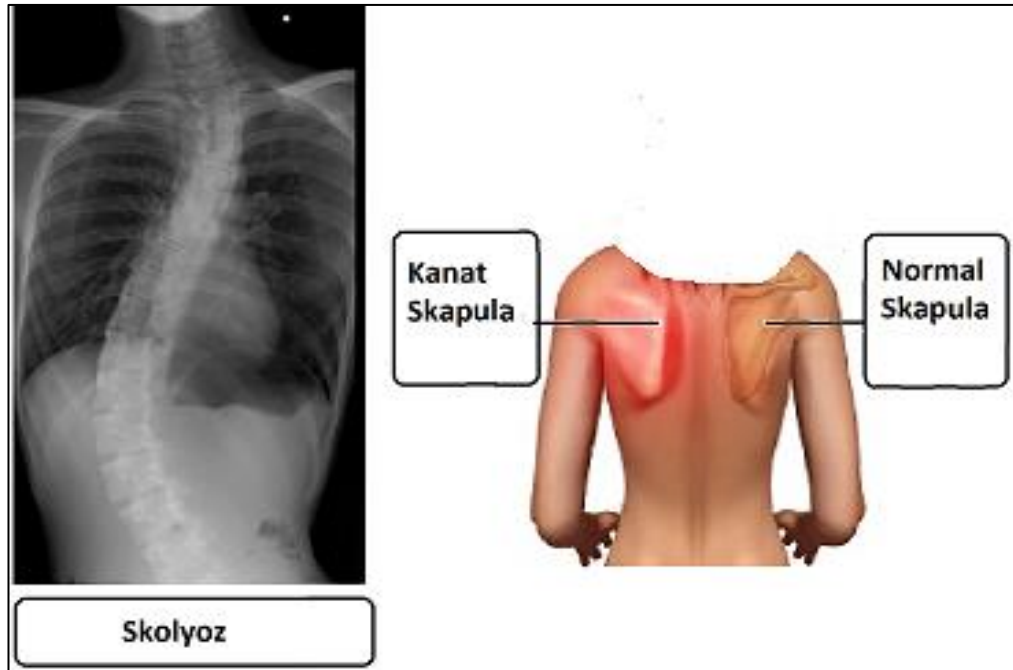
İskelet-kas sisteminde görülen diğer semptom ve bulgular, egzersiz intoleransı, sırt ve bel ağrısı, rijit spin sendromu, hipotoni, sabah uykudan uyanınca tutukluk, gündüz olağan aktiviteleri yapmada zorluk, sık sık düşme, ördekvari yürüyüş, Gower’s arazi, Trandelenburg yürüyüşü, skolyoz, kanat skapuladır (Resim-6) (Tablo-6) (34; 35; 36; 37).

Tablo 6: GBPH'nin iskelet kas sistemi semptom ve bulguları (42; 43; 44; 45)

İskelet-Kas Sistemi Tutulumu	
1-Proksimal kaslarda güçsüzlük	9-Sabah tutukluğu
2-Distal kaslarda güçsüzlük	10-Gündüz aktivitelerinde zorluk
3-Merdiven çıkmakta zorlanma	11-Sık sık düşme
4-Gower's arazi	12-Ördekvari yürüyüş
5-Miyalji, kas krampları	13-Trandelenburg yürüyüşü
6-Egzersiz intoleransı	14-Skolyoz
7-Sırt ve bel ağrısı	15-Kanat skapula
8-Rijit spine sendromu	16-Hipotoni



Resim 5: GBPH'de proksimal kaslar ön planda tutulur ve pelvis bölgesi kasları omuz kuşağı kaslarına göre daha fazla etkilenir (39)



Resim 6: GBPH'de skolyoz ve kanat skapula (45)

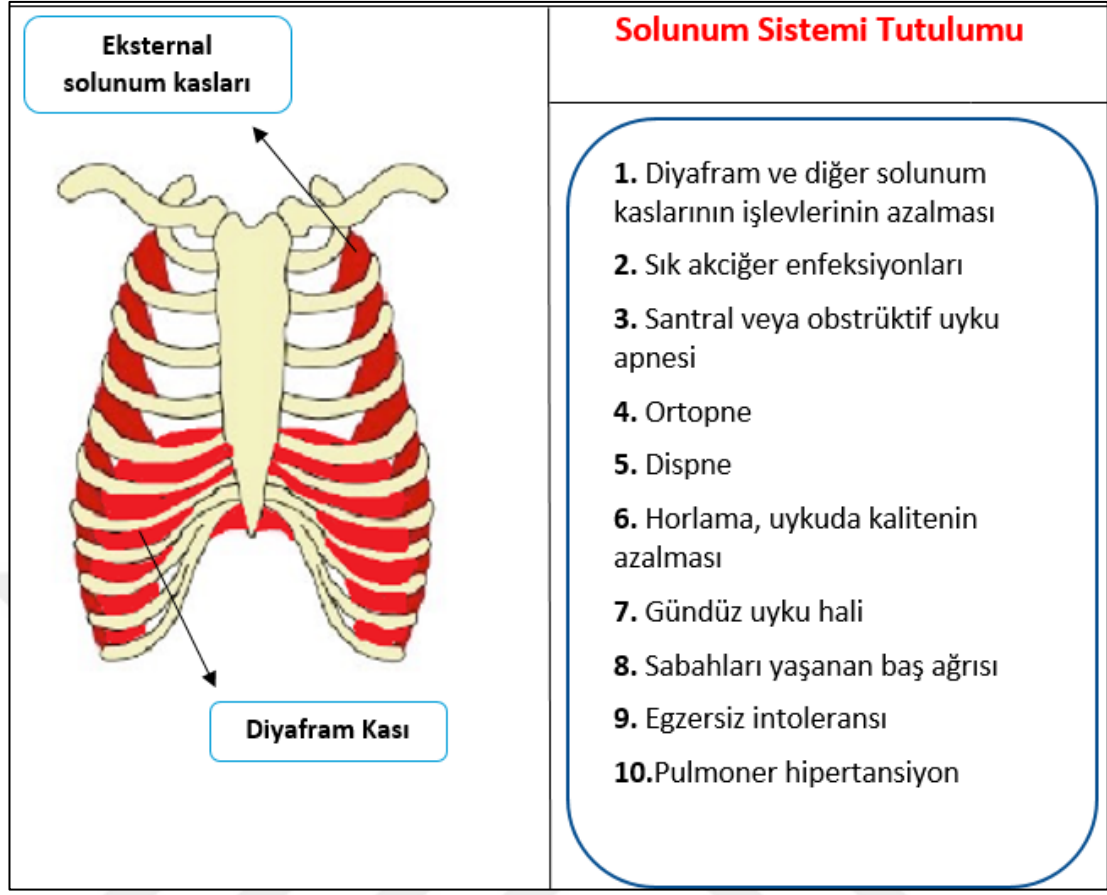
Solunum Sistemi:

GBPH'de ilerleyen zamanlarda mortalite ve morbiditeye en ciddi olumsuz katkıyı solunum sistemine bağlı komplikasyon verir. Özellikle diyafram kası güçsüzlüğüne bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır (37) . Etkilenen hastalarda ortopne, santral veya obstrüktif uyku apnesi sendromu görülebilmektedir. Horlama, gece uykunun kalitesizliği ve nefes darlığı, sabah uykudan uyandıklarında baş ağrısı, gündüzleri uyku hali, sabah uyuşukluğu etkilenen hastalarda görülen diğer bulgulardır (Resim-7) (29).

Bu hastalarda gündüz meydana gelen hiperkapni mevcuttur. Oluşan hiperkapni diyafram ve diğer aksesuar solunum kaslarının işlevlerinin azalmasının şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir. Oluşan hiperkapni sadece solunum kas işlevlerinin azalmasıyla da açıklanamaz. Ek olarak enfeksiyonlar, egzersiz, uyku kalitesi de solunumu etkilemektedir (37; 38).

GBPH'de solunum kapasitesinin azalmasından ve solunum kaslarının işlevlerini tam yerine getirememesinden dolayı sık akciğer enfeksiyonları geçirmektedirler. Akciğer enfeksiyonu yaşayan bu hastaların tedavisi hızla başlanmalı ve devam edilmelidir. Özellikle bu hastalar influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır. Bu hastalar uykuya meyillidir ve egzersize tahammülsüzlükleri vardır. Günlük aktivitelerini yerine getiremezler. Geç başlangıçlı pompe hastalarında pulmoner yetersizliğe bağlı pulmoner hipertansiyonda görülebilmektedir (39).

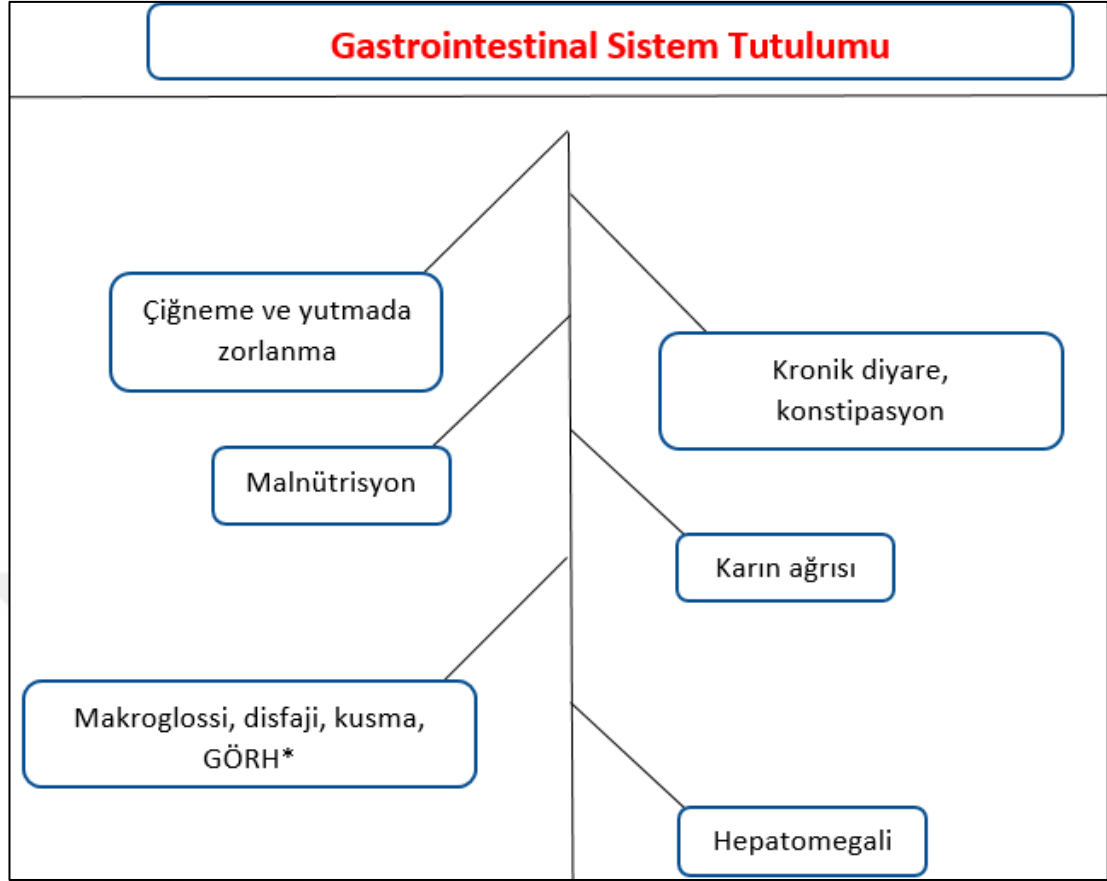
Etkilenen hastalar yaş ilerledikçe solunum sisteminin ileri derece etkilenmesinden ve sık geçirilen akciğer enfeksiyonlarından dolayı solunum destek cihazlarına ihtiyaç duyarlar. Bu hastaların pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP) veya invazif olmayan nokturnal ventilasyon (BİPAP) ile solunum desteği alması gerekebilir. Solunum sistemi etkilenmiş ve solunum cihazına bağlı geç başlangıçlı pompe hastaları sekresyonlara bağlı aspirasyon riski ve başta diyafram olmak üzere solunum kaslarının güçlenmesi açısından solunum fizyoterapisinden fayda görebilirler (41) . Geç başlangıçlı pompe hastaları herhangi bir operasyon öncesi perioperatif risk olan uyku apnesi ve akciğer kapasitesi açısından değerlendirilmelidir (40).



Resim 7: GBPH’de solunum sistemi tutulumu (46; 31)

Gastrointestinal Sistem:

Bu hastalarda gastrointestinal sistem tutulumu, solunum sistemi ve iskelet-kas sistemi tutulumu kadar sık değildir (2). En temel gastrointestinal sistem problemi çiğneme ve yutma kaslarındaki zayıflığa bağlı olarak normal yaşlılarına göre büyüme ve gelişmede geri kalınması ve malnütrisyonudur. GBPH’de görülen diğer gastrointestinal sistem problemleri makroglossi, disfaji, kronik diyare, konstipasyon, beslenme sonrası karın ağrısı, hepatomegali ve buna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliktir (Şekil-6) (42). Bu hastalarda beslenmedeki yetersizliğe bağlı olarak günlük alınan enerji miktarı ile vücuttaki mineral ve vitaminlerin düzeyleri azalır. Vücut katabolik sürece doğru ilerler. Bu hastalarda tekrarlayan gastroözefagal reflü ve kusmalara bağlı olarak akciğer aspirasyonu ve akciğer enfeksiyonu riski de artar. Geç başlangıçlı pompe hastaları özellikle katı gıdaları çiğnemekte ve yutmakta zorlanırlar (43).



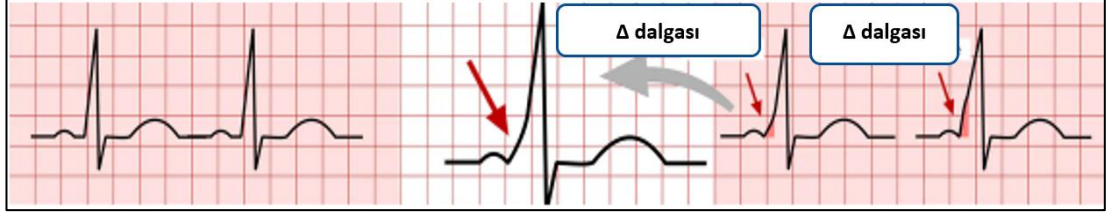
GÖRH*=Gastroözefagial Reflü Hastalığı

Şekil 6: GBPH’de gastrointestinal sistem tutulumu (2)

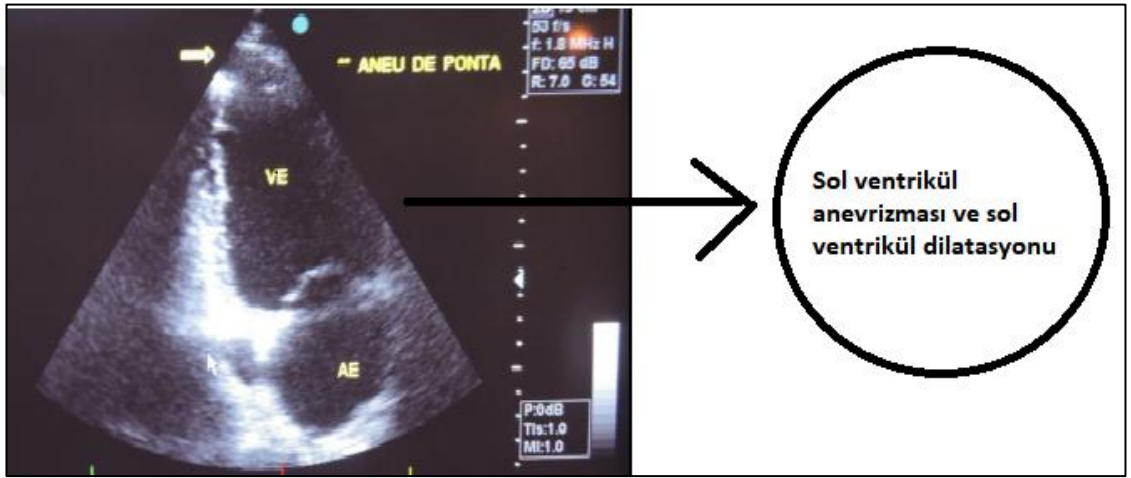
Kardiyovasküler Sistem:

GBPH’de kardiyak tutulum sıklığı İBPH’de olduğu kadar yüksek değildir. Bu hastalarda tipik olarak kardiyomiyopati görülmesi de atipik ekokardiyografik anormallikler ve Wolf Parkinson White (WPW) sendromu (Şekil-7) bildirilmiştir ve bu çalışmada glikojenin kardiyak ileti sisteminde birikebileceği öne sürülmüştür (31). Bu hastalarda 3.derece AV blok ve diğer kardiyak aritmilere de rastlanabilir (44). Ek olarak ekokardiyografide sol ventrikül anevrizmasına bağlı sol ventrikül dilatasyonu görülebilir (Resim-7) (55). Ekokardiyografi normal bile olsa bu hastalarda EKG görüntülemesi yapılmalıdır ve malign kardiyak aritmiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda göğüs ağrısı ve çarpıntı dikkat edilmesi gereken semptomlardır. GBPH’de infantil forma göre daha az kardiyomiyopati gözlenmesinin

sebebi kardiyak dokuda daha yüksek GAA enzim aktivitesine bağılı olabilir. Ayrıca son dönem solunum yetmezliğine bağılı konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (45).



Şekil 7: GBPH'de WPW sendromu (37)



Resim 8: Geç başlangıçlı bir pompe hastasında sol ventrikül anevrizması ve sol ventrikül dilatasyonu (46)

Nörolojik Sistem:

Geç başlangıçlı pompe hastalarında özellikle sabahları baş ağrısı görülmesi tipiktir. Bu hastalarda beyin anevrizması ve bunun bir sonucu olan inme durumu klinisyenler tarafından yeterince bilinmeyen ve olduğundan daha az bildirilen önemli bir komplikasyondur (resim-9) (47). Hatta yapılan bir çalışmada son dönem solunum yetmezliğinden sonra en sık ölüm nedeni olduğu belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada belirtilen beyin anevrizması oranının toplum genelinden daha yüksek olduğu da saptanmıştır (8).



Resim 9:Geç başlangıçlı bir pompe hastasında sol orta serebral arter anevrizması (47)

Duyu ve Endokrin Sistemi:

GBPH'de pitozis, işitme kaybı, hipotiroidi, glokom, strabismus, nadirde olsa görülebilen duyuusal ve endokrinolojik bozukluklardır (48). Yapılan bir çalışmada geç başlangıçlı pompe hastalarındaki hipotiroidi prevalansı genel popülasyondaki hipotiroidi prevalansından daha yüksek bulunmuştur (49).

2.5.4. Tanı Yöntemleri

GBPH otozomal resesif kalıtım şekli gösteren bir depo hastalığıdır. Hastalığın klinik tablosu çok etkenli olarak değişiklik göstermektedir. Bundan dolayı GBPH'ye tanı konulması güçleşmektedir. Tanı koyma sürecinde GBPH diğer nörometabolik ve nöromüsküler hastalıklarla karışabilir. Tanıda laboratuvar testleri, akciğer solunum fonksiyon testleri, kas görüntülemesi, elektromiyografi (EMG), polisomnografi, idrarda glukoz tetrasakkarit ölçümü yararlıdır (51).

GBPH düşünülen hastalardan kas biyopsisi alınabilir. Altın standart tanı yöntemi ise kan ve doku örneklerinde azalmış veya hiç olmayan Asit α -1,4 glikozidaz (Asit maltaz, GAA) aktivitesinin gösterilmesidir (52).

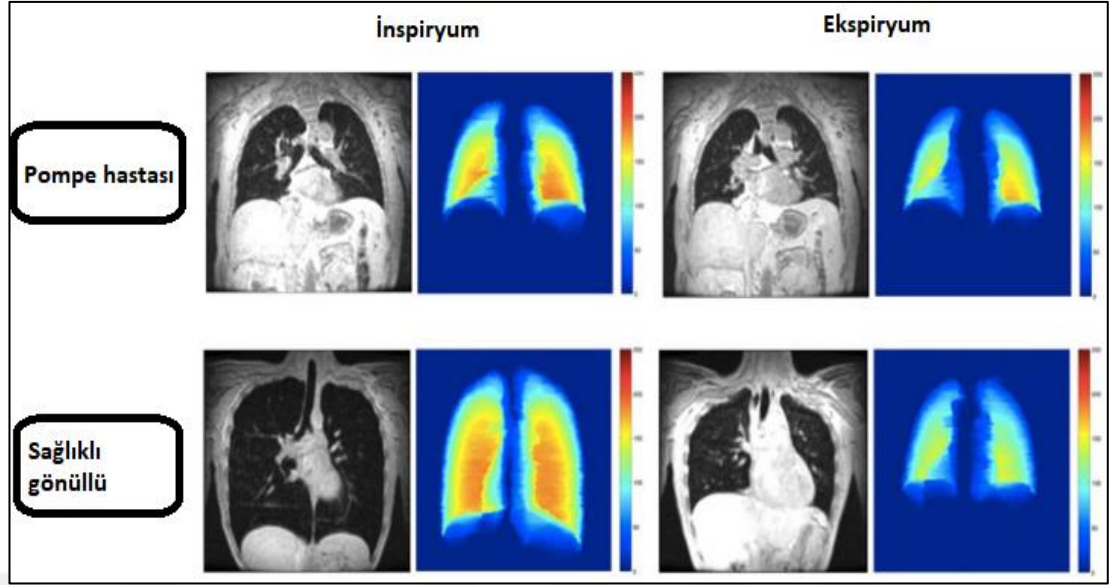
Laboratuvar Testleri:

Geç başlangıçlı pompe hastalarında kreatin fosfokinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değeri genelde normalden yüksektir. CK yükseklikleri normalin 1,5 ile 15 katı arasında artmış olabilir (18). Buna rağmen bazı olgularda CK değeri normalde olabilir (14). Bu hastalarda karaciğer fonksiyon testleri de yükselebilir. Genelde gamaglutamil transferaz (GGT) normaldir. Aspartat aminotransferaz (AST) ise alanin aminotransferaz (ALT)'dan daha fazla artış gösterir (53).

Solunum Fonksiyon testleri ve Akciğer MR:

GBPH'de akciğerin solunum işlevselliği ve kapasitesi diyafram ve diğer yardımcı solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı olarak azalmıştır. Diyafram güçsüzlüğünü solunum fonksiyon testi sonrası düşünmek tanıda önemlidir. Özellikle GBPH düşünülen bir hasta oturur vaziyetteyken sırt üstü yatar pozisyona geçtiğinde zorlu vital kapasitede (FVC) %10 dan fazla azalma olması diyafram güçsüzlüğü için tipiktir (2; 54). Maksimum inspiratuvar basınç, minimum inspiratuvar basınç, zorlu vital kapasite (FVC) ölçümü mümkün olmayan engelli hastalarda tanıya ek yardımcı parametrelerdir fakat sonuçları zorlu vital kapasite (FVC) kadar güvenilir değildir (55; 56) .

GBPH'de akciğer MR görüntülemesi göğüs duvarının ve diyafram hareketlerinin daha ayrıntılı görünmesine olanak sağlamaktadır (resim-10) (57) .



Resim 10: Geç başlangıçlı bir pompe hastası ile sağlıklı bir gönüllünün akciğer manyetik rezonans (MR) görüntülerinin karşılaştırılması (57)

Elektromiyografi (EMG):

GBPH'de kastaki miyopatiyi göstermesi ve kas membranının irritabilitesini göstermesi açısından değerlidir. Alt ekstemite, üst ekstemite ve paraspinal torakal kasların görüntülemesi yapılmalıdır (58). EMG bulguları, komplike tekrarlayan boşalmalar, pozitif patern gösteren keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleridir. Komplike miyotonik boşalmalar tipik olmayan EMG paterni gösterirler. GBPH'de düşük amplitüdümlü kısa süreli motor ünite aksiyon potansiyeli (Muap) görülebildiği gibi daha büyük motor ünite aksiyon potansiyeli de olabilir (Şekil-8) (59).

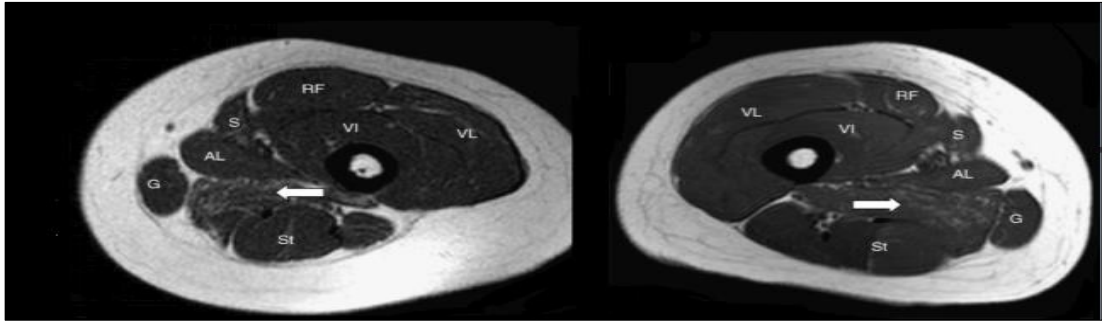


*Muap=Motor ünite aksiyon potansiyeli

Şekil 8: GBPH’de tipik elektromiyografi (EMG) bulguları

Kas Görüntülemesi:

GBPH üzerinde yapılan çalışmalar kas güçsüzlüğü ile Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (60). Özellikle MR görüntülemesi yapılan kasta, yağ infiltrasyonu ve atrofi tanıya yardımcı bulgulardır ancak kesin tanı konulmasına yararı azdır (Resim-11).



Resim 11: GBPH olan iki kız kardeşin uyluk orta bölgesindeki kaslarının MR görüntülemesi (61)

İdrarda Glikoz Tetrasakkarit Ölçümü:

İdrardan atılan Glca1-6Glca1-4Glca1-4Glc (Glc4) GBPH’ye özgül olmayan glikojenin bir belirteçidir. Hastalıkta bu belirteçte yükselmeye rastlanabilir(62). Yapılan bir çalışma, idrarda glikoz tetrasakkarit oranının geç başlangıçlı pompe

hastalarında normale göre arttığını göstermiştir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında hastalığında takibinde önemli bir belirteçtir (63).

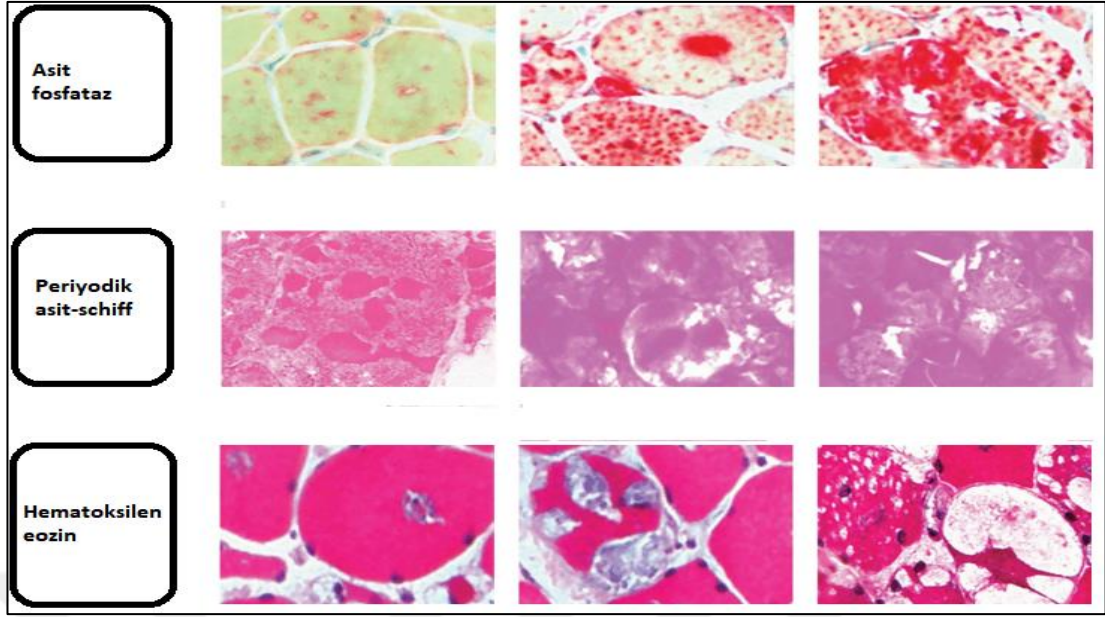
Polisomnografi:

GBPH'de solunum sistemi komplikasyonlarına bağlı solunum yetmezliği, merkezi veya obstrüktif solunum apnesi ve noktürnal hipoventilasyon görülebilir. Polisomnografi testinden faydalanılarak GBPH'de erken konulan solunum yetmezliği tanısı gerek hastalığın ilerlemesinde gerekse de tedavide başarı oranını artırır (64).

Kas Biyopsisi:

GBPH'de uygun kas dokusundan alınan kas biyopsisi sonucunda kas dokusunda meydana gelen miyopati ve normal olmayan glikojen birikimi görülebilir (65). Bu miyopati vakuoler tarzdadır ve hemen her zaman PAS (+) boyanan glikojen depoları içerir (Resim-12). Bu glikojen depolarıyla beraber otofaji paterni gösteren vakuollerde görülebilir. Bu otofaji paterni gösteren vakuoller asit fosfataz pozitifdir. Bu glikojen elektron mikroskopisinde gerek lizozomlarda gerekse de serbest halde görülebilir. Nekrotik lifler de elektron mikroskopisinde görülebilir (66).

Vakuolizasyon derecesi GBPH'nin kliniğine ve tutulan kasın çeşidine göre farklılık gösterebilir. Yapılan bir çalışmada PH tanısı almış 38 hastanın biyopsi sonuçlarında erişkinlerde %10-50 arasında vakuolizasyon saptanırken çocuk hastalarda bu oran %70 'leri bulmuştur (67). Aynı hastada dahi farklı kas bölgelerinde farklı vakuolizasyon oranları görülebilir. Bu durum biyopsi alınacak kasın önemi göstermek için önemli bir bulgudur. Biyopsi alınan kasta etkilenme çok az olabilir ya da hiç vakuolizasyon görülmeyebilir. Dolayısıyla kas biyopsisi sonuçları tek başına anlamlı değildir (68).



Resim 12: Geç başlangıçlı bir pompe hastasının alınan kas biyopsisi sonrası glikojen depolayan vakuollerin gösterilmesi (69)

Doku da GAA aktivitesinin ölçülmesi:

Doku örneklerinde GAA aktivitesinin ölçülmesinde kas biyopsisinden alınan ya da doku fibroblastlarından alınan örneklerden faydalanılır. Kan da GAA aktivitesi ölçülmesinden önceden tanıda doku GAA aktivitesi kullanılmaktaydı. Bu yöntem de doku kültürünü alan uzman deneyimli biri olmalı ve örnekler koşulları sağlayan bir merkezde çalışılmalıdır. Sonuçlar kanda alınan GAA aktivitesinin sonuçlarına göre daha uzun sürede çıkmaktaydı. Yaklaşık 1,5-2 ay sürmekteydi. Kas biyopsisi örneklerinden çalışılan GAA aktivitesi ölçümü daha invazif bir işlemdir. Kas biyopsisi örneklerinde biyopsi zamanında dondurulmalı ve diğer enzim aktiviteleri de beraberinde ölçülmelidir (51).

Kan örneklerinde GAA aktivitesinin ölçülmesi:

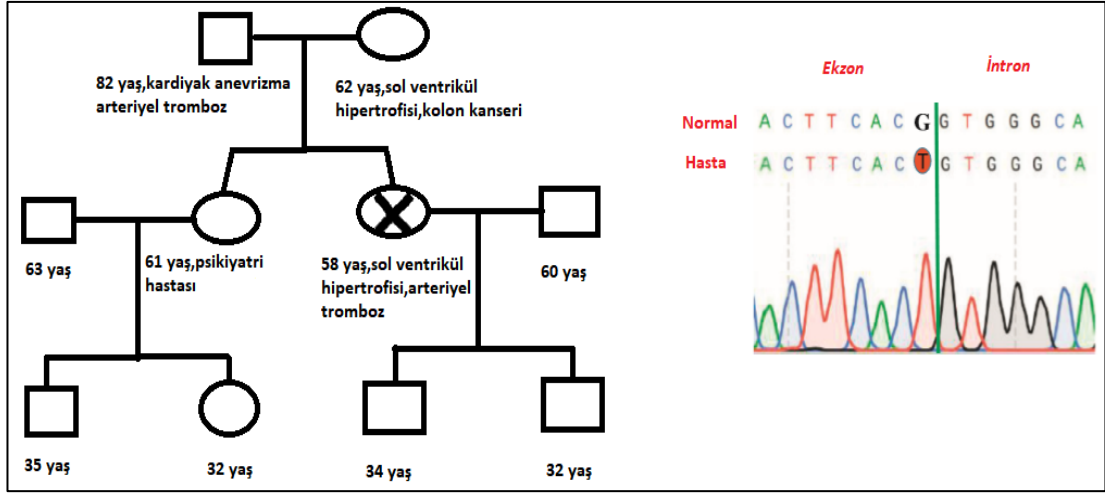
Kan örneklerinde GAA aktivitesinin ölçülmesinde faydalanılan kan örnekleri DBS (tam kan damlatılması ile alınan örnek) ve saflık derecesi yüksek lenfositlerdir (51). Filtre kağıdına doğru bir şekilde damlatılarak alınan DBS tam kan örneği GBPH için yüksek oranda özgüllüğü olan güvenilir bir testtir. DBS örneği bebeklerde

topuktan ve parmak ucundan alınabildiği gibi ek olarak tam kan EDTA'lı tüpe de alınıp uygun laboratuvar da çalışılabilir. Bu analiz hızlı, ucuz ve invazif olmayan, güvenilir bir tanı yöntemidir. Biyopsi sonucu negatif gelmiş hastalarda bir sonraki biyopsiden önce de DBS tam kan örneği alınabilir (70; 71).

GBPH'de tanı yöntemi olarak saflaştırılmış lenfosit daha az kullanılmaktadır (72) . Bunun sebebi yüksek miktarda kan örneğinin alınması ve hafif enzim düşüklüklerinde güvenilir olmamasıdır. Bu yöntem için uygun laboratuvar koşulları sağlanmalı ve uygun ekipman bulundurulmalıdır (73).

2.5.5. Moleküler Genetik

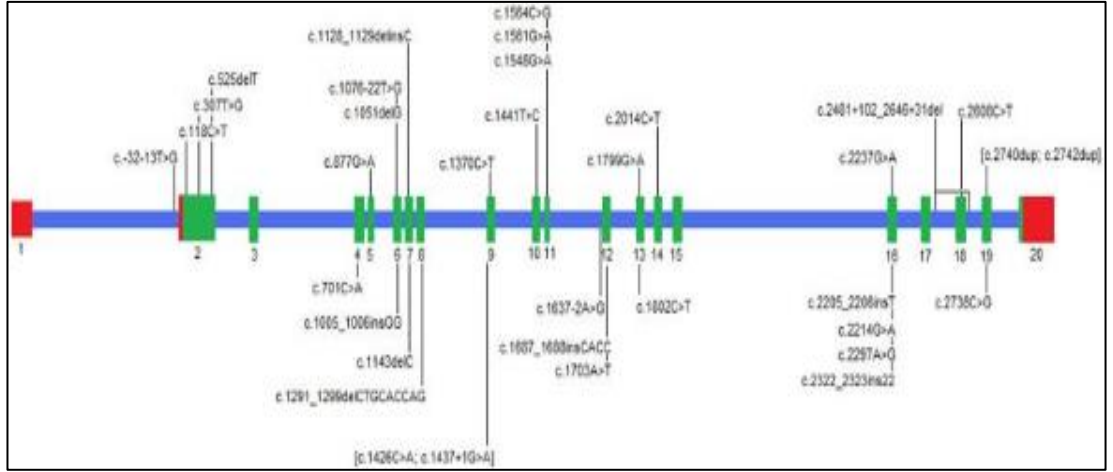
GBPH otozomal resesif kalıtım paterni gösterir. GAA geni 17.kromozomun uzun kolundadır. GBPH GAA geninin kendisinde ve kopyasında da mutasyon oluştuğunda meydana gelir (Şekil-9). Bazı etnik topluluklarda bazı özel mutasyonlar olabilir. Örneğin, sızıntılı IVS1(-13T-G) mutasyonu GBPH teşhisi konulan Kafkas hastalarda en sık gözlenen mutasyondur. Yapılan bir çalışmada 98 Kafkas olgu araştırılmış ve yaygın sızıntılı kırılma paterni ile klinik spektrum arasında korelasyon saptanmıştır (2) . İtalya'da yapılan bir çalışmada 40 Pompe hastasının gen mutasyon analizi sonuçları incelenmiş ve genotip ile fenotip ilişkisi araştırılmıştır (Tablo-7) (83). Almanya'da yapılan bir başka çalışmada ise 42 Pompe hastasının sonuçları incelenmiş ve detaylı gen analizi yapılmıştır (Şekil-10) (84). Bazı koşullarda gen tayini klinisyene GAA enzim aktivitesi çalışmalarının arada kalındığı olgularda netlik kazandırabilir. Altın standart enzim düzeyi çalışılması olmasına karşın mutasyon tayini çalışmalarıyla yeni mutasyonlar saptanabildiği gibi aile taramalarına da katkı sağlayabilir (51).



Şekil 9: 59 yaşında geç başlangıçlı bir pompe hastasının gen ağacı ve hastada meydana gelen GAA gen mutasyonu (56)

Tablo 7: İtalya da yapılan bir çalışma sonucunda GAA gen mutasyonu analizi sonuçları (74)

İntron-1	c.- 32-13T>G
Ekzon-2	c.258 dupC, c.525 delT
İntron-3	c.692+1G>C
Ekzon-5	c.925 G>A
Ekzon-6	c.1064 T>C
İntron-6	c.1076-1G>C
Ekzon-7	c.1282C>T
İntron-7	c.1194+2T>A
Ekzon-9	c1333G>C
Ekzon-10	c1465G>A
İntron-10	c.1551+1G>C
Ekzon-11	c.1626C>G
Ekzon-12	c.1645G>C, c.1655T>C
Ekzon-13	c.1776delG, c1839del, c.1846G>T, 1847-1848 insT, c1836C>G
Ekzon-14	c.1927G>A, c.2014C>T
Ekzon-15	c.2104C>T
Ekzon-16	c.2219-2220delTG, c.2237G>A, c.2242dupG
İntron-17,18	c.1281+102-2646+31del
Ekzon-18	c.2646-2646+1delTG



Şekil 10: Almanya'da yapılan bir çalışma sonucunda GAA gen mutasyon analizi sonuçları (75)

2.5.6. Tedavi

GBPH'nin en etkili ve en güvenilir tedavisi ERT'dir. Rekombinant olarak üretilen endojen α -glukozidaz en etkili alternatif enzim tedavisidir (76). Bir Çin hamster türünün yumurtalık hücrelerinden üretilen alfa-glukozidaz (Myozyme ve Lumizyme) Glikojen depo hastalığı Tip II (Pompe) hastalığında kullanılmaktadır (86).

Asit α -glukozidaz eksikliğinin kesin olduğu İBPH'de glikojen birikimi öncelikle kardiyomiyopati, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve solunum işlevlerinin bozulmasına yol açan kardiyak, hepatik ve iskelet kaslarında meydana gelir. PH'nin daha az agresif tipi olan GBPH'de alfa-glukozidazın nispi eksikliğiyle beraber, ilerleyici kas güçsüzlüğü gelişir, işlevlerini yerine getiremez ve solunum işlevselliğinin azalmasına bağlı solunum yetmezliği görülür (77). Her iki pompe hastalığı için de solunum yetmezliğine bağlı ölüm kaçınılmazdır. İBPH'de ölüm riski ilk 1 yaşta ilerleyici olarak artarken, GBPH'de hastalığın klinik ilerleme hızına bağlı olarak erken çocukluktan geç erişkinliğe kadar olan herhangi bir yaşta solunum yetmezliğine bağlı ölüm gelişebilir. Yapılan bir çalışmada PH'ye sahip çocuklarda her iki haftada bir 20 mg/kg IV ERT kullanılmış ve bu hastalarda hem ventilasyonsuz sağ kalım hem de sağ kalım uzamıştır (78).

Enzim tedavisine klinik olarak en iyi yanıt veren hastalar, önemli kas bozuklukları meydana gelmeden önce enzim tedavisi alan hasta grubudur (79) .

Alfa-glukozidaz (Myozyme) 2006 yılının Nisan ayında İBPH için FDA onayı almıştır (90). Lumizyme ise daha sonrasında kardiyak hipertrofi kanıtı söz konusu olmayan geç başlangıçlı pompe hastaları için onay almıştır (91). Ağustos 2014 yılında ise FDA onayı tüm hastaları içerecek şekilde genişletilmiştir (92). Alglukozidaz-alfa, hücre yüzeyinde mannoz-6 fosfat reseptörlerine bağlanarak lizozomlara taşınır. Daha sonrasında proteolitik bir bölünmeye maruz kalır. Alglukozidaz-alfa 4 saatlik bir tedavi şeklinde hastalara 2 haftada 1 uygulanır. Alglukozidaz-alfa tedavisinin etkinliği ölçülen antikor titrelerinden de anlaşılabilir. Antikor titresi >12800 olan hastalar zayıf klinik yanıt vermiş denilebilir (80) .

GBPH'de gebelik döneminde ERT kullanılmasına ilişkin klinik veriler hala yeterli değildir. Yapılan bir çalışmada 32 yaşında GBPH'ye sahip gebe bir hastaya gebeliğin 20. haftasına kadar ERT uygulanmış ve doğum sonrasında 1 yıllık süreçte gerek annede gerekse çocukta herhangi bir sağlık problemine rastlanmamıştır. Potansiyel teratojeniteyi dışlamak adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (81). Yapılan başka bir çalışmada, yenidoğan döneminde GBPH tanısının konulmasının hastalığın tanı ve tedavisine olumlu katkısı olacağı düşünülmüştür (82).

GBPH'ye sahip ERT alan hastalar ile yapılan bir çalışmada enzim tedavisi ile genotip-fenotip korelasyonu açısından ilişki bulunamamıştır. Tedavinin hastalar üzerindeki farklı etkileri hastaların tedavi öncesi klinik durumuyla doğrudan ilişkili bulunmuştur (83) .Yapılan başka bir çalışmada GBPH'de uygulanan uzun süreli ERT'nin hastaların yaşam kalitesini arttırdığı ve kas işlevini güçlendirdiği gösterilmiştir (84) . Ayrıca 12-24 haftalık ERT sonucu geç başlangıçlı pompe hastalarında motor ve solunum fonksiyonlarında gerilemenin durduğu ve klinik anlamda pozitif yönde olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür (85) . Başka bir çalışmada, ERT uygulanan 251 hastadan %78'inde 6 dakika yürüme testinde pozitif ilerleme, motor performansta %10 ilerleme, %53 hastada FVC değerinde olumlu yönde ilerleme, ventilatör desteği alan hastalarda ise %70 gelişim sağlandığı gösterilmiştir (86).

Ülkemizde 28.12.2018 yılında yayımlanan Sağlıkta Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre PH tanısı konulması için periferik kandan veya dokudan α -glukozidaz enzim düzeyinin veya mutasyon analizi sonuçlarının hastalıkla uyumlu olmasına göre tanı konulması şartı aranmaktadır. SUT'a göre ERT hasta iki yaşın altında olduğunda doğrudan başlanması gerekir, hasta iki yaşın üzerinde ise yaşam kalitesini bozacak düzeyde kas, solunum sistemi veya kardiyak tutulum olması durumunda başlanması gerekir. Rapor ve reçeteleme koşullarında hasta adına çocuk metabolizma, gastroenteroloji, çocuk endokrinoloji, metabolizma hastalıkları veya nöroloji uzmanı hekimlerinden en az birinin yer aldığı sağlık kurulu raporu düzenlenmelidir.

GBPH'nin tedavisinin ana ögesi ERT tedavisi oluştururken bu hastalığın tedavisinin multidisipliner destek tedavisi yaklaşımı gerektirdiği unutulmamalıdır. Metabolizma hastalıkları uzmanı, çocuk sağlığı hastalıkları uzmanı, fizik tedavi hastalıkları uzmanı, kardiyolog, fizyoterapist ve genetik hastalıkları uzmanlarının ve nutrisyonel tedavide uzman diyetisyenin fikirleri alınmalı ve uygun tedavi şekli hastalar için düzenlenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.11.2018 tarihinde 2018/0020 sayı numaralı toplantıda 20/03 numaralı toplantı kararı ile yazılı onay alınmıştır ve bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2. Çalışmanın Hipotezi

Polikliniklere herhangi bir nedenle başvurmuş, Geç Başlangıçlı Pompe hastası olduğu düşünülen hastaların hazırlanacak GBPH semptom belirleme listesi ile erken tanı alması olasıdır.

3.3. Çalışmanın Amacı

a) Yakın gelecekteki amaçlar

Birincil amaç:

Oluşturulan semptom belirleme listesi ve tanı algoritmasıyla tanısı gözden kaçan GBPH hastalarının erken tanı almasının sağlanmasıdır.

İkincil amaç:

GBPH semptom belirleme listesinin GBPH tanısı açısından etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Üçüncül amaç:

GPBH semptom belirleme listesine göre GBPH tanısı alan hastalarda erken ERT başlanarak yaşam kalitesinin artırılması ve hastalığa bağlı sekellerin önlenmesidir.

b) Uzak gelecekteki amaçlar

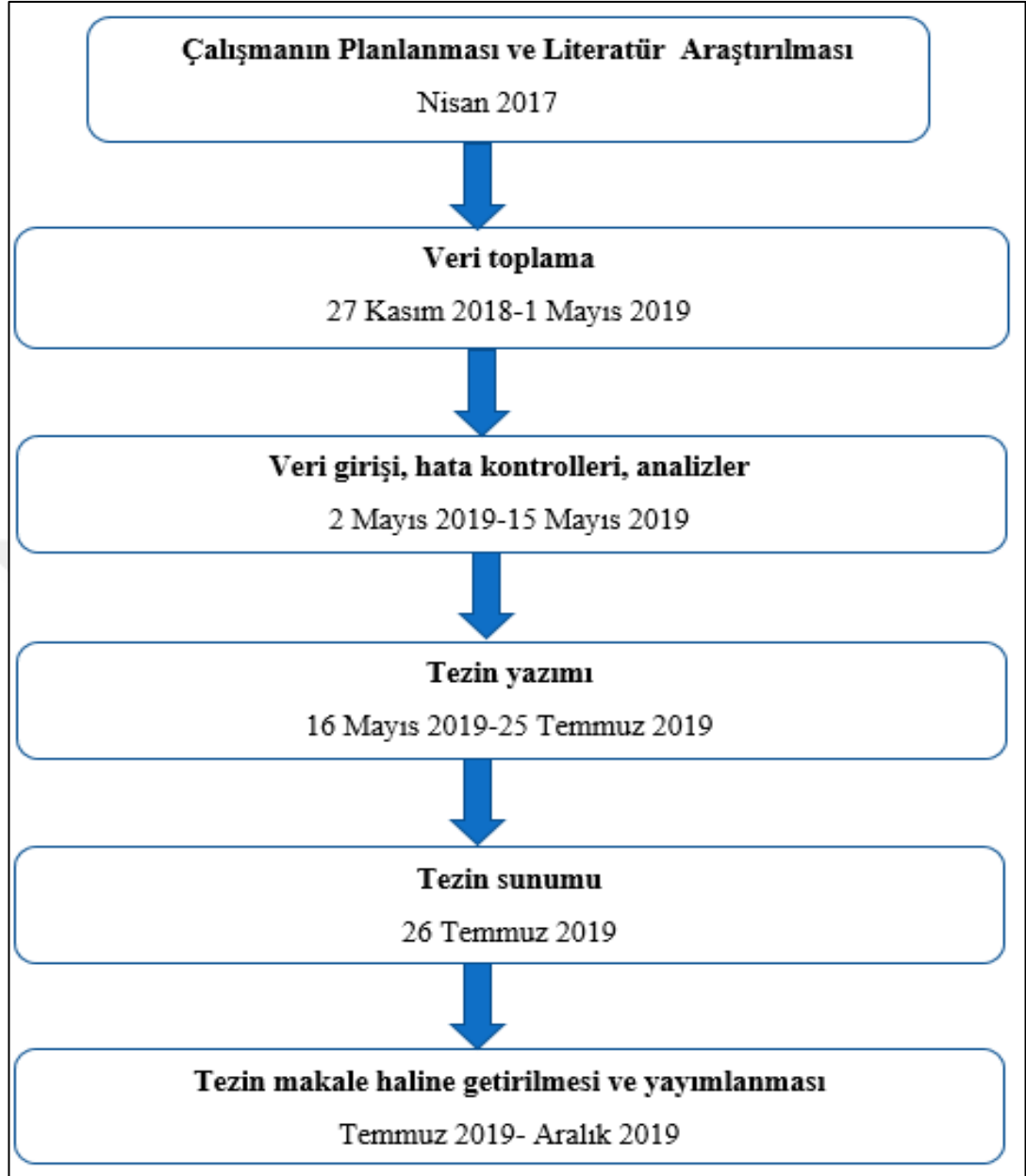
Erken tedavi ile hastalığa bağlı mortalite ve morbidite oranları azalacaktır ve uzun dönemde toplum sağlığına katkı sağlanmış olacaktır.

3.4. Çalışmanın Tipi

Bu çalışma prospektif tipte, tanımlayıcı bir araştırma olup; kalıtsal metabolik bir nadir hastalık olan GBPH'nin tanı ve tedavi aşamalarına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

3.5. Çalışmanın Planı

Çalışmanın plan-zaman çizelgesi Şekil-11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Tez çalışmasının plan-zaman çizelgesi

3.6. Araştırma Evreni

2018-2019 yılları arasında Kırıkkale ilinde yaşayan 1 yaşından büyük olup, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ile Kardiyoloji polikliniklerine başvuran tüm hasta sayısı 67.000 olup bu hastalardan GBPH semptom belirleme listesindeki soruların sorulduğu hasta sayısı 3000'dir.

3.7. Araştırma Grubu

01.02.2019-06.05.2019 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ile Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran çocuk hastalar için ailelerine ve yetişkin hastalar için kendilerine çalışma için oluşturulan GBPH değerlendirme anketi uygulanmıştır. Semptom listesine göre GBPH düşünülen hastalardan çalışma öncesi yazılı onam formu alınmıştır.

3.8. Çalışma Grubu

Araştırma grubundaki 3000 hasta, GBPH semptom belirleme listesine göre değerlendirilmiş ve GBPH düşünülen 477 hastadan çalışma için kan örneği alınmıştır.

Çalışma Grubu'na Dahil Edilme Kriterleri

- 1 yaş üzerinde olmak
- Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmak
- Kırıkkale ilinde yaşıyor olmak
- DBS kan örneği alınması için, Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı değerlendirme anketindeki semptom listesinde 2 özgül+1 özgül olmayan, 1 özgül+2 özgül olmayan ya da 2 özgül semptom veya daha fazlasını karşılıyor olması
- Hastaların Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Kardiyoloji polikliniklerinden birine başvurması ve kendisinin veya ailesinin çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak

Çalışma Grubu Dışında Kalma Kriterleri

- 1 yaş altında olmak
- Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmamak

- Kırıkkale ilin dışında yaşıyor olmak
- Hastaların Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Kardiyoloji polikliniklerine başvurup dahil edilme kriterlerine uymamak ve kendisinden veya ailesinden çalışmaya dahil olmayı kabul etmemek

3.9. Verilerin Toplanması

3.9.1. Anket Formu

Araştırmacı tarafından GBPH ile ilgili literatür taranması sonrası özgün bir anket formu hazırlandı (Tablo 8). Bu anket formu hastaları sosyo demografik özellikleri, beslenme durumu, tıbbi özgeçmişini ile klinik semptom ve bulgularına göre GBPH açısından araştırmaya yöneliktir. Anket formu şu bölümlerden oluşmaktadır;

- Sosyo demografik bilgiler (3 soru)
- Beslenme durumu bilgileri (2 soru)
- Tıbbi özgeçmişine ait bilgiler (5 soru)
- Nöromotor gelişim özellikleri (1 soru)
- İskelet-kas sistemi klinik özellikleri (6 soru)
- Nörolojik sistem klinik özellikleri (3 soru)
- Solunum sistemi klinik özellikleri (3 soru)
- Kardiyovasküler sistemi klinik özellikleri (1 soru)

Araştırmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet tek tek sorgulanıp kaydedildi. Sonrasında bu verilerin analiz edilebilmesi için yaş verileri aşağıdaki şekilde gruplandırıldı.

0-18 yaş grubu: Bu grup ‘‘çocuk yaş grubu’’ olarak kabul edildi ve bu tanım Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması göz önünde bulundurularak oluşturuldu.

18 yaş grubu: Bu grup ‘‘yetişkin yaş grubu’’ olarak kabul edildi. Ülkemizde, zihinsel bir ergen bulunmaması koşuluyla 18 yaşını geçen kişi yasal olarak ‘‘yetişkin (reşit)’’ sayılmaktadır.

GBPH Semptom Belirleme Listesinin Oluşturulması

Çalışmaya dahil olacak ve GBPH için Asit α -1-4 glukozidaz (Asit maltaz) enzim düzeyi gönderilecek hastalar için semptom belirleme listesi oluşturulması planlandı (Tablo-8). Bu listeyi oluşturmak için özellikle son iki yıl ağırlıklı olmak üzere birden çok yayın ve çalışmadan faydalanılmıştır. Bu listenin oluşturulma aşamasında öncelikle Kishnani ve arkadaşlarının oluşturduğu GBPH tanı ve tedavi rehberinden (Şekil-12) ve Amerikan Nöromusküler ve elektrodagnostik Tıp birliği (AANEM) klavuzundan faydalanılmıştır (3). Bununla birlikte Nelson Pediatri Kitabının 20.baskısından, Hansen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve Danimarka’da GBPH’yi inceledikleri (87), Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve Güney Kore’de GBPH’yi inceledikleri (88), Guimaraes ve arkadaşlarının yapmış olduğu Portekiz’li hastalarda GBPH’yi inceledikleri (89), Johnson ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde yapmış olduğu ve GBPH’de solunum fonksiyon testlerini inceledikleri (38), Müller ve arkadaşlarının GBPH’yi inceledikleri (23) çalışmalardan faydalanılmıştır. Ayrıca Scheiner ve arkadaşları (50) , Herzog ve arkadaşlarının Almanya’da GBPH’yi inceledikleri (75) ve Gort ve arkadaşlarının İspanya’da GBPH’yi inceledikleri (90) çalışmalardan da yararlanılmıştır.

Semptom belirleme listesine göre özgül ve özgül olmayan hastaların semptom ve bulguları belirlenmiştir. 1 özgül ve 2 özgül olmayan semptom ve daha fazlası veya en az 2 özgül semptom ve fazlası olan gönüllü hastalardan Asit α 1-4 glukozidaz (Asit maltaz) enzim düzeyi için DBS kağıdına örnek kan alınmıştır. Özgül ve özgül olmayan semptom ve bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Özgül Semptom ve Bulgular;

- Omuzlarda, bacaklarda ve kalçada zayıflık ve güçsüzlük yaşamak
- Yalpalayarak yürümek
- Sık sık kas ağrıları yaşamak
- Sık sık düşmek ve merdiven çıkmakta zorlanmak

- Özellikle uyurken nefes almada güçlük çekmek
- Yürürken veya egzersiz sırasında çabuk yorulmak
- Bilinen bir kalp hastalığına sahip olmak
- Solunum yetmezliği yaşamak ve solunum makinesine bağlı olmak

Özgül Olmayan Semptom ve Bulgular;

- Bebeklik döneminde emeklemekte, ayakta durmakta ve yürümekte zorlanmak ve geç öğrenmek
- Omurga eğriliği (skolyoz) olması
- İnme geçirmiş olmak
- Sabah saatlerinde baş ağrısı yaşamak
- Gündüz uyku hali yaşamak
- Fiziksel olarak yaşlılarına uyum sağlamada güçlük yaşamak

Tablo 8: Çalışmada kullanılan GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi

Hastanın Adı-Soyadı	
Hastanın Yaşı	
Hastanın Cinsiyeti	
Hastanın Vücut Ağırlığı	
Hastanın Boyu	
Hasta hangi bölüme başvurdu?	
Hastanın şikayeti nedir?	
Hastanın şikayeti ne zaman başladı?	
Hastanın bilinen ek hastalığı var mı?	
Hastanın kullandığı ilaçlar nelerdir?	
Size ulaşabileceğimiz telefon numarası	

Bu anket hasta olan kişi veya yakını tarafından doldurulmalıdır		
1-Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
2-Hasta yalpalayarak yürür*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
3-Hasta sık sık kas ağrıları yaşar*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
4-Hasta sık sık düşer, merdiven çıkmakta zorlanır*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
5-Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
6-Hastanın omurgasında eğrilik vardır(skolyoz?)	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
7-Hasta ara ara özellikle uyurken nefes almakta güçlük çeker*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
8-Hasta inme geçirmiştir	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
9-Hasta sabah saatlerinde baş ağrıları yaşar	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
10-Hastanın gündüz uyku hali vardır	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
11-Hasta fiziksel olarak yaşlılarına uyum sağlamakta güçlük çeker	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
12-Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
13-Hastanın bilinen bir kalp hastalığı vardır*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
14-Hastada solunum yetmezliği vardır ve solunum makinesine bağlıdır*	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

*=Özgül semptom ve bulgu

GEÇ BAŞLANGIÇLI POMPE HASTALIĞI(>1 YAŞ) İÇİN TANISAL YAKLAŞIM			
Genel Semptomlar ↓	Solunum Sistemi Sık enfeksiyon, solunum yetmezliği, uykuda nefes darlığı ve apne, sabah baş ağrısı	İskelet-Kas Sistemi Proksimal kaslarda güçsüzlük, sırt ağrısı, egzersiz intoleransı, rijit spin sendromu	Gastrointestinal Sistem Beslenme güçsüzlüğü, büyümede gerilik
Hastalık Bulguları ↓	Solunum Sistemi Solunum yetmezliği, nefes darlığı, öksürük	İskelet-Kas Sistemi İlerleyici proksimal kas güçsüzlüğü (özellikle alt ekstremitelerde), skolyoz, sırt ağrısı, gower's arazi, sık yorulma ve düşme	Gastrointestinal Sistem Büyümede geri kalma, çiğneme ve yutma kaslarında güçsüzlük, yutma refleksinde gerilik, hepatomegali
Laboratuvar ve Klinik Bulgular ↓	Klinik Çalışmalar Solunum Fonksiyon testi, miyopati açısından EMG*, Kas biyopsisi	Laboratuvar Bulguları Kanda CK**, KCFT***, LDH**** yükselmesi, İdrarda Glc-4 yükselmesi, DBS kağıdında GAA ****aktivitesinin bakılması	Klinik şüphe varsa ve GAA normale doğrulayıcı çalışmalara geçilir GAA enzimi eksikse doğrulayıcı çalışmalara geçilir
Hastalık Doğrulayıcı Çalışmalar	DNA GAA mutasyon analizi	Enzim Kas veya fibroblastlarda GAA aktivitesinin gösterilmesi	Histopatoloji Artmış lizozomal glikojen vakuollerinin gösterilmesi

EMG*=Elektromiyografi, CK**=Kreatin-kinaz, KCFT***=Karaciğer fonksiyon testleri, LDH****=Laktat dehidrogenaz, GAA*****=Asit α glukozidaz =Genel semptom ve bulguları GBPH düşünülen hastalar için uygun laboratuvar ve klinik çalışmalardan sonra gerektiğinde hastalık doğrulayıcı çalışmalara geçilir.

Şekil 12: GBPH için tanısal yaklaşım (3)

3.9.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Biz çalışmamızda hastaların vücut kitle indekslerine göre beslenme durumu değerlendirmesi yaptık. 18 yaş altı hastalarda vücut kitle indeksi persentiline, 18 yaş üstü hastalarda ise vücut kitle indeksine göre hastalar zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak ayrılmıştır. (Tablo-9, Tablo-10)

18 yaşı altı hastalar bölümümüzde muayene edilip beslenme durumu bilgileri hastane dosya bilgilerinden alınmıştır. 18 yaş üstü hastaların kendilerine anket soruları yöneltilip verdikleri bilgilere göre beslenme durumları değerlendirilmiştir.

Vücut Kitle indeksinin hesaplanması

Ölçülen boy uzunluğu santimetreden metre cinsine çevrilir kilogram cinsinden vücut ağırlığına bölünür standart değerlerle kıyaslanır.

(VKİ= Vücut ağırlığı (kg) / boy (m)². Beden ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır)

Tablo 9: 18 yaş altı çocukların VKİ persentiline göre beslenme durumu değerlendirilmesi

VKİ (kg/m ²)	SINIFLANDIRMA
<5 th	Zayıf
5 th -85 th	Normal
85 th -95 th	Fazla Kilolu
>95 th	Obez

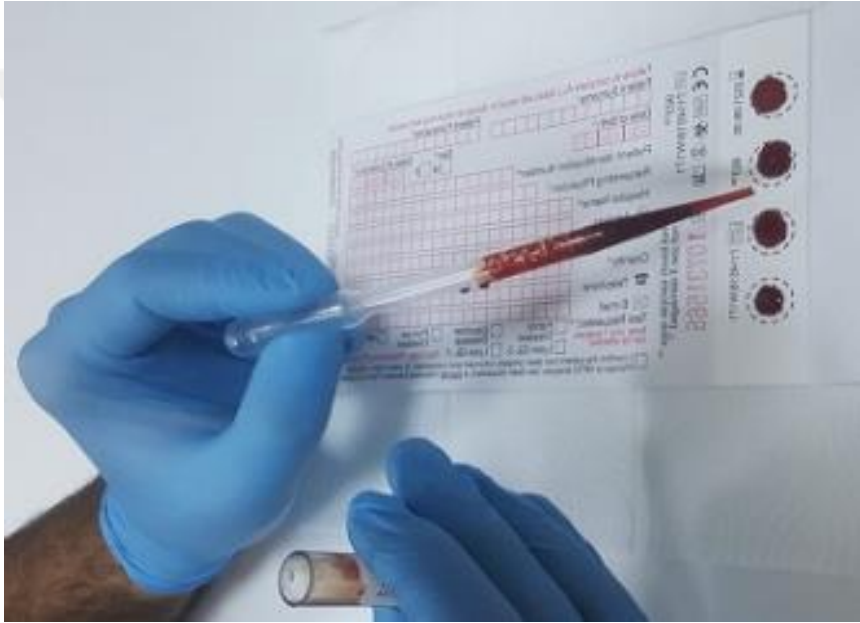
Tablo 10: 18 yaş üstü hastaların VKİ'ye göre beslenme durumu değerlendirilmesi

VKİ (kg/m ²)	SINIFLANDIRMA
<18,5	Zayıf
18.5- 24.9	Normal
25.0 – 29.9	Fazla Kilolu
≥30	Obez

3.9.3. Çalışma Grubundan Örnek Alınması

01.02.2019-06.05.2019 tarihleri arasında çalışmaya dahil olan ve anket uygulanan hastalardan kendilerinin veya ailelerinin yazılı onamları neticesinde anket semptom belirleme soruları sonucundan GBPH düşünülenlerden GAA enzim aktivitesi ölçülmüştür. GAA enzim aktivitesi düşük gelen hastalardan, tekrar örnek alınması gerekenlerden ikinci defa örnek alınmış ve sonucunda GAA mutasyon analizi çalışılmıştır.

GAA enzim ve gen analizi için hasta oturur pozisyonda iken kolu uygun turnikeye alınmıştır. Kan alınacak venöz damar belirlendikten sonra cildi uygun antiseptik maddeyle temizlendikten sonra enjektör vasıtasıyla kan örneği alınmıştır. 3 cc kan EDTA'lı tüpe alınmıştır. Kan alındıktan en geç yirmi dört saat içinde kan örneği için hazırlanmış uygun DBS kağıdına belirli bir alanı dolduracak şekilde ve arka yüzüne geçecek şekilde emdirilmiştir (Resim-13). Kurumaya alınan kağıdın üzerine hasta ile ilgili genel bilgiler yazıldıktan sonra zarf içine konularak uygun laboratuvara gönderilmiştir.



Resim 13:DBS kağıdı için örnek kan alımı

3.9.4. Laboratuvar İncelemeleri

Kuru Kanda Alfa Glukozidaz Enzim Aktivitesi Analizi

Alınan kan örneklerinde Alfa-glukozidaz (GAA) lökosit Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Laboratuvarı tarafından hizmet satın alınan Rotakim Delta Laboratuvarında ve Ankara Düzen Laboratuvarında çalışıldı. Çalışmaya ait bilgiler Tablo 11'de gösterilmiştir (104).

Tablo 11: Alfa-glukozidaz lökosit çalışma prensibi

1-Gerekli Cihaz ve Materyal	2-Alfa-glukozidaz analitik prosedür
Florimetri – Biotek Synergy H1 microplate reader	Lökosit homojenatı beyaz florimetrik plate içerisine pipetlenir.
4-Methylumbelliferyl-alpha-D-Glucupoyranoside (Sigma 695691)	Substrat-inhibitör karışımı eklenir, karıştırılır ve 1 saat 37°C’de inkübe edilir.
Acarbose (Sigma A8980)	Durdurma tamponu eklenir.
Standart, 4-Methylumbelliferone (Sigma M-1381)	Florimetrede Ex: 365 nm Em: 448 nm de floresanlar kaydedilir.

DNA Mutasyon Analizi

Alınan kan örneklerinde DNA izolasyonları, hastalardan alınan 200 µl periferik kan örneklerinden çalışıldı. DNA izolasyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) aşamasına kadar -20°C’de tutulur. GLA genini kodlayan 7 ekzonunu amplifiye etmek için 7 çift PCR primeri kullanıldı.

Her bir DNA izolasyonu için Tablo 12’deki protokol kullanıldı.

Tablo 12: DNA izolasyonu protokolü

İçerik	Reaksiyon başına miktar (µl)
DH20	17,8
10x Tampon (Complete,Bioron Inc.)	2,5
DNTP karışımı,her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
SuperHotTaq DNA Polimeraz (Bioron Inc.)	0,2
Kalıp DNA (20-50 ng/ µl)	2
Toplam	2,5

PCR termal döngü protokolü Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: PCR termal döngü protokolü

Sıcaklık(°C)	Süre(dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	35
60	00:45	
72	00:45	
72	10:00	1
4	∞	1

PCR ürünlerinin bant uzunlukları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: PCR ürünleri bant uzunlukları

Ekzon	Bant uzunluğu (bp)
1	401
2	709
3	427
4	630
5	375
6	559
7	496

Sekanslama protokolü Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Sekanslama protokolü

İçerik	Reaksiyon başına miktar (µl)
DH20	10,8
5x Reaksiyon Tamponu	4
BigDye 3.1 Reaksiyon Karışımı	2
Primer (İleri veya Geri) (5µM)	1,2
PCR ürünü (pürifiye edilmiş)	2
Toplam	20

PCR ürünleri termal döngü protokolü Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: PCR ürünleri termal döngü protokolü

Sıcaklık(°C)	Süre(dk:sn)	Döngü
95	00:20	50
50	00:25	
72	02:00	

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 paket programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama sapma, standart sapma, medyan (ortanca) tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında, iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem

T-testi, üç grubun ortalamasının karşılaştırılmasında ‘ANOVA Testi’ kullanıldı. Kesikli iki grubun karşılaştırılmasında ‘Ki-Kare Testi’ kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.005’den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde çalışmaya katılan hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve kurulan hipotez doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri ile çalışmanın istatistiksel bulguları yer almaktadır.

4.1. Araştırma Grubu Demografik ve Klinik Özellikler

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (ÇSH), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) ve Kardiyoloji bölümlerine başvuran 1 yaşından büyük 3000 hastaya GBPH semptom belirleme listesindeki anket soruları sorulmuştur. Hastaların %52,2'si (n=1566) kadın, %47,8'i (n=1434) erkek olup yaş ortalamaları $11,06 \pm 12,92$ yıldır (min=1 yıl, maks=7,9 yıl, med=7,0 yıl). Bu hastaların %87,8'i (n=2633) ÇSH'ye, %9,4'ü (n=282) FTR'ye, %2,3'ü (n=68) Kardiyoloji bölümüne başvurmuştur. Bu hastaların %87,8 i (n=2633) 18 yaş altı ve %12,2'si (n=367) 18 yaş üstü hastadır. Bu hastalardan %17,7'sinin (n=525) başvuru şikayeti dışında ek bir hastalığı varken, %82,5'nin (n=2475) ek hastalığı yoktur. Araştırma grubundaki hastaların ek hastalıkları sorgulanmamıştır.

Araştırma grubundaki toplam 3000 hastadan 477 hastada GBPH ön tanısı düşünülerek α -glukozidaz enzim düzeyi için kan örneği alınmıştır.

Tablo 17'de GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi yapılan hastalardan kan örneği alınan ve alınmayan hastaların başvurdukları bölüm, başvuru şikayetlerinin ait olduğu sistem, ek hastalık varlığı ve mevcut şikayetlerinin devam sürelerine göre değerlendirilmesi yapılmıştır.

Kan alınan 477 hastanın %60,4'ünü (n=288) ÇSH, %36,7'sini (n=175) FTR, %2,9'unu (n=14) Kardiyoloji bölümlerine başvuran hastalar, kan alınmayan hastaların ise %93,6'sını (n=2362) ÇSH, %4,2'sini (n=107) FTR ve %2,1'ini (n=54) Kardiyoloji bölümlerine başvuran hastalar oluşturmuştur (Tablo-17).

Kan alınan 477 hastanın %26,1'inde (n=137), kan alınmayan hastaların ise %13,7'sinde (n=388) mevcut şikayeti dışında ek bir hastalık vardır (Tablo-17).

Kan alınan 477 hastanın başvuru şikayetleri %36,5'inde (n=174) kardiyovasküler sisteme, %36,3'ünde (n=173) iskelet kas sistemine, %13,6'sında (n=65) gastrointestinal sisteme, %5,9'unda (n=28) nörolojik sisteme, %5,5'inde (n=26) duyu ve endokrin sisteme ve %2,3'ünde (n=11) ise solunum sistemine ait şikayetlerdir. Kan alınmayan hastalarda ise %43,4'ünde (n=1096) solunum sistemine, %20,6'sında (n=520) duyu ve endokrin sisteme, %9,4'ünde (n=237) iskelet-kas sistemine, %4,7'sinde (n=118) nörolojik sisteme, %2,6'sında (n=65) kardiyovasküler sisteme ait şikayetlerdir (Tablo-17).

Kan alınan 477 hastanın %35'ini (n=167) 1 aydan daha kısa süredir, %34'ünü (n=162) 1 yıldan daha uzun süredir, %31'ini (n=148) 1 ay ile 1 yıl arasında şikayetleri olan hastalar oluşturmuşken, kan alınmayan hastaların %70,7'sini (n=1787) 1 aydan daha kısa süredir, %16,6'sını (n=420) 1 ay ile 1 yıl arasında, %12,6'sını (n=319) 1 yıldan daha uzun süredir şikayeti olan hastalar oluşturmuştur (Tablo-17).

Tablo 17: Kan örneği alınan ve alınmayan hastaların örnek alınan bölüm ve başvuru şikayetlerine göre dağılımı

		Kan Alınan Hastalar		Kan Alınmayan Hastalar		Toplam	
		n	%*	n	%*	n	%
Örnek Alınan Bölüm	CSH	288	10,9	2362	89,1	2650	100
	FTR	175	62,1	107	37,9	282	100
	Kardiyoloji	14	20,6	54	79,4	68	100
$\chi^2=5,00, p<0,001$							
Ek Hastalık	Var	137	26,1	388	73,9	525	100
	Yok	340	13,7	2135	86,3	2475	100
$\chi^2=49,4, p<0,001$							
Şikayet	İskelet-Kas	173	42,2	237	57,8	410	100
	Nörolojik	28	19,2	118	80,8	146	100
	Solunumsal	11	1,0	1096	99,0	1107	100
	Kardiyovasküler	174	72,8	65	27,2	239	100
	Gastrointesinal	65	11,8	487	88,2	552	100
	Diğer	26	4,8	520	95,2	546	100
$\chi^2=1,03, p<0,001$							
Şikayet Süresi	1 ay ve daha az	167	8,6	1787	91,4	1951	100
	1 ay – 1 yıl	148	26,1	420	73,9	568	100
	1 yıldan daha fazla	162	33,7	319	66,3	481	100
$\chi^2=2,36, p<0,001$							

*p<0,005, %*Satır yüzdesi alınmıştır

ÇSH bölümüne başvuran hastaların %10,9'undan (n=288), FTR bölümüne başvuran hastaların %62,1'inden (n=175), Kardiyoloji bölümüne başvuran hastaların %20,6'sından (n=14) kan alınmıştır. Bu sonuçlara göre, FTR bölümüne başvurup GBPH semptom belirleme listesine göre kan alınan hastaların oranı ÇSH ve Kardiyoloji bölümüne başvuran hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($\chi^2=5,00$, $p<0,001$) (Tablo-17).

Çalışma grubundaki hastalardan mevcut başvuru şikayeti dışında bir ek hastalığı olanların %26,1'inden (n=137), ek hastalığı olmayan hastaların %13,7'sinden (n=340) kan alınmıştır. Bu sonuçlara göre, kan alınan hasta grubunda ek hastalık görülme oranı, kan örneği alınmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($\chi^2=49,4$, $p<0,001$) (Tablo-17).

Çalışma grubundaki hastalardan iskelet kas sistemi şikayeti ile başvuranların %42,2'sinden (n=173), nörolojik sistem şikayeti ile başvuranların %19,2'sinden (n=28), solunum sistemi şikayeti ile başvuranların %1'den (n=11), kardiyovasküler sistem şikayetiyle başvuranların %72,8'inden (n=174), gastrointestinal sistem şikayetiyle başvuranların %11,8'inden (n=65), duyu ve endokrin sistem sistem şikayetiyle başvuranların %4,8'inden (n=26) kan alınmıştır. Hastaların bölümlere başvuru şikayetlerine göre en fazla kardiyovasküler sistem şikayetleri olan hastalardan (%72,8) (n=174) kan alınmıştır, buna karşın en az da solunum sistemi şikayeti olan hastalardan (%1) (n=11) kan alınmıştır. Buna göre kan alınan grupta kardiyovasküler sistem şikayetleri en sık şikayet olurken, kan alınmayan grupta en sık başvuru şikayeti solunum sistemi şikayeti olmuştur ($\chi^2=1,03$, $p<0,001$) (Tablo-17).

Çalışma grubundaki hastalar şikayet sürelerine göre değerlendirildiğinde, 1 aydan daha az süredir şikayeti olan hastaların %8,6'sından (n=167) ,1 ay-1 yıl arasında şikayeti olan hastaların %26,1'inden (n=148),1 yıldan daha uzun süredir şikayeti olan hastaların ise %33,7'sinden (n=162) kan alınmıştır. Buna göre 1 aydan daha uzun süredir şikayeti olan hastalardan kan alınma oranı ,1 aydan daha kısa süredir şikayeti olan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($\chi^2=2,36$, $p<0,001$) (Tablo-17).

4.2. Çalışma Grubu Demografik ve Klinik Özellikleri

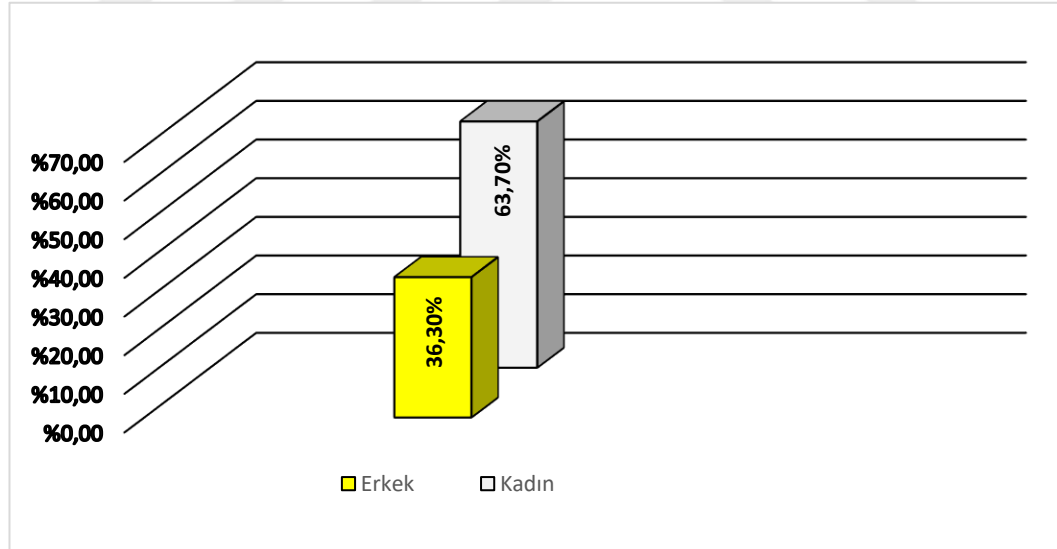
4.2.1. Çalışma Grubu Demografik Özellikleri

Çalışma grubunda yer alan 477 hastanın %36,3'nü (n=173) erkek, %63,7'sini (n=304) kadın hastalar oluşturmuştur (Tablo-18, Şekil-13).

Hastaların yaş ortalamaları $25,7 \pm 20,11$ yıl (min:1 yıl, maks:79 yıl, med:16 yıl) olup, %61,4'ünü (n=293) 18 yaş altı, %38,6'sını (n=184) 18 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur (Tablo-19).

Tablo 18: Çalışma grubu cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	173	36,3
Kadın	304	63,7
Toplam	477	100,0



Şekil 13: Çalışma grubu cinsiyetlerine göre dağılımı

Tablo 19: Çalışma grubunun yaşa göre dağılımı

Yaş	n	%
<18 yaş	293	61,4
≥18 yaş	184	38,6
Toplam	477	100,0

4.2.2. Çalışma Grubu Antropometrik Özellikleri

Çalışma grubunda yer alan hastaların antropometrik özelliklerine göre dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir. Buna göre vücut ağırlığı ortalaması 55,9±21,44 kg, boy ortalaması 153,7±21,99 cm ve VKİ ortalaması 22,4±5,56 kg/ m² olarak verilmiştir (Tablo-20).

Tablo 20: Çalışma grubunun antropometrik özellikleri

n= 477	Ortalama	Medyan	Std.Sapma	Minimum	Maksimum
Vücut Ağırlığı(kg)	55,9	60,0	21,44	8,0	107,0
Boy (cm)	153,7	160,0	21,99	67,0	192,0
VKİ (kg/ m ²)	22,4	22,2	5,56	9,6	38,6

Çalışma grubundaki 18 yaş altı hastaların %2,4’ünün (n=7) zayıf, %88,1’inin (n=258) normal kilolu, %8,5’inin (n=25) fazla kilolu ve %1’inin (n=3) ise obez olduğu saptanmıştır (Tablo-21).

Tablo 21: 18 yaş altı hastaların beslenme durumunun dağılımı

VKİ	n	%
Zayıf	7	2,4
Normal	258	88,1
Fazla Kilolu	25	8,5
Obez	3	1,0
Toplam	293	100,0

Çalışma grubundaki 18 yaş üstü hastaların %33,2’si (n=61) normal kilolu, %42,9’u (n=79) fazla kilolu, %18,5’i (n=34) 1.derece obez ve %5,4’ü (n=10) ise 2.derece obezdir (Tablo-22).

Tablo 22: 18 yaş üstü hastaların beslenme durumunun dağılımı

VKİ	n	%
Normal	61	33,2
Fazla Kilolu	79	42,9
1.Derece Obez	34	18,5
2.Derece Obez	10	5,4
Toplam	184	100,0

Tablo-23’de çalışma grubunda yer alan 477 hastanın yaşa göre beslenme durumu değerlendirilmesi yapılmıştır. Buna göre zayıf hastaların %100’ü (n=7), normal kilolu hastaların %80’8’i (n=258), fazla kilolu hastaların %24’ü (n=25) ve obez hastaların ise %6,3’ü (n=3) 18 yaş altı hastalar iken, normal kilolu hastaların %19,2’si (n=61), fazla kilolu hastaların %76’sı (n=79) ve obez hastaların %93,7’si (n=44) 18 yaş üstü hastalardır (Tablo-23).

Tablo 23: Çalışma grubunun yaş grubuna göre beslenme durumu

n=477	<18 yaş		≥18 yaş		Toplam		χ^2	p
	n	%*	n	%*	n	%*		
Zayıf	7	100	---	---	7	100	176,786	0,000*
Normal	258	80,8	61	19,2	319	100		
Fazla Kilolu	25	24	79	76	104	100		
Obez	3	6,3	44	93,7	47	100		

*p<0,005, $\chi^2=176,786$, %*Satır yüzdesi alınmıştır

Tablo 23’de çalışma grubunda yer alan hastaların yaşa göre beslenme durumu dağılımı karşılaştırıldığında 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hastalar arasında beslenme durumlarına göre istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Tablo 23’de 18 Yaş altı hastaların zayıf ve normal kilolu olması 18 yaş üstü hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha olasıdır. 18 yaş üstü hastaların ise fazla kilolu ve obez olması 18 yaş altı hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha olasıdır (p<0,005, $\chi^2=176,786$) (Tablo-23).

4.3. GBPH Semptom Belirleme Listesi Değerlendirilmesi

Hastaların GBPH Semptom Belirleme Listesi Değerlendirme Anketine (Şekil-12) vermiş oldukları cevapların dağılımı Tablo-24’de verilmiştir. Çalışma grubundaki hastalardan %77’si (n=368) “Hasta sık sık kas ağrıları yaşar” sorusuna, %74’ü (n=353) “Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur” sorusuna ve %70,9’u (n=338) “Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır” sorusuna “Evet” cevabını vermiştir (Tablo-24).

Tablo 24: GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarının dağılımı

GBPH Semptom Listesi	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
1-Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır	338	70,9%	139	29,1%
2-Hasta yalpalayarak yürür	125	26,2%	352	73,8%
3-Hasta sık sık kas ağrıları yaşar	368	77,1%	109	22,9%
4-Hasta sık sık düşer, merdiven çıkmakta zorlanır	154	32,3%	323	67,7%
5-Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi	30	6,3%	447	93,7%
6-Hastanın omurgasında eğrilik vardır (skolyoz?)	27	5,7%	450	94,3%
7-Hasta ara ara özellikle uyurken nefes almakta güçlük çeker	175	36,7%	302	63,3%
8-Hasta inme geçirmiştir	5	1,0%	472	99,0%
9-Hasta sabah saatlerinde baş ağrıları yaşar	180	37,7%	297	62,3%
10-Hastanın gündüz uyku hali vardır	256	53,7%	221	46,3%
11-Hasta fiziksel olarak yaşlılarına uyum sağlamakta güçlük çeker	249	52,2%	228	47,8%
12-Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur	353	74,0%	124	26,0%
13-Hastanın bilinen bir kalp hastalığı vardır	76	15,9%	401	84,1%
14-Hastada solunum yetmezliği vardır ve solunum makinesine bağlıdır	5	1,0%	472	99,0%

Bu GBPH semptom belirleme listesine göre 2 özgül semptom veya daha fazlası ile 1 özgül semptom+ 2 özgül olmayan semptom ve daha fazlası seçim kriterlerine uygun 477 hastadan kan örneği alınıp enzim analizi yapılmıştır.

4.4. Enzim analiz sonuçları

Çalışma grubundaki 477 hastanın lökosit α -glukozidaz düzeyi çalışılmıştır. Bu hastalarda lökosit α -glukozidaz değeri $\leq 3,3$ $\mu\text{mol/I/h}$ olanlar enzim düzeyi düşük (EDD), $>3,3$ $\mu\text{mol/I/h}$ olanlar ise enzim düzeyi normal (EDN) olarak değerlendirilmiştir. 477 hastanın %31,4'ünün (n=134) α -glukozidaz değerinin $\leq 3,3$ $\mu\text{mol/I/h}$ olduğu görülmüştür (Tablo-25).

Tablo 25: Hastaların alfa-glukozidaz değerlerine göre dağılımı

Lökosit Alfa-Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	n	%
$\leq 3,3$ $\mu\text{mol/l/h}$	134	31,4
$> 3,3$ $\mu\text{mol/l/h}$	293	68,6
Toplam	427	100,0

EDD olan 134 hastanın 44 (%32,8) tanesini erkek, 90 (%67,1) tanesini kadın hastalar oluşturmuştur. EDD olan 134 hastanın yaş ortalaması $20,30 \pm 16,21$ yıl iken, EDN olan 293 hastanın yaş ortalaması $28,14 \pm 21,50$ yıl olarak saptanmıştır ($p < 0,005$). Tüm hastalarda erkek hastaların yaş ortalaması $14,93 \pm 15,13$ yıl, kadın hastaların ise $22,92 \pm 16,16$ yıl olarak bulunmuştur. EDN olan hastaların 108 (%34,1) tanesini erkek, 185 (%63,1) tanesini kadın hastalar oluşturmuş ve erkek hastaların yaş ortalaması $21,93 \pm 19,95$ yıl, kadınların ise $31,76 \pm 21,59$ yıl olarak bulunmuştur (Tablo-26). Tablo 26'daki değerlendirme sonuçları şekil-14 de gösterilmiştir.

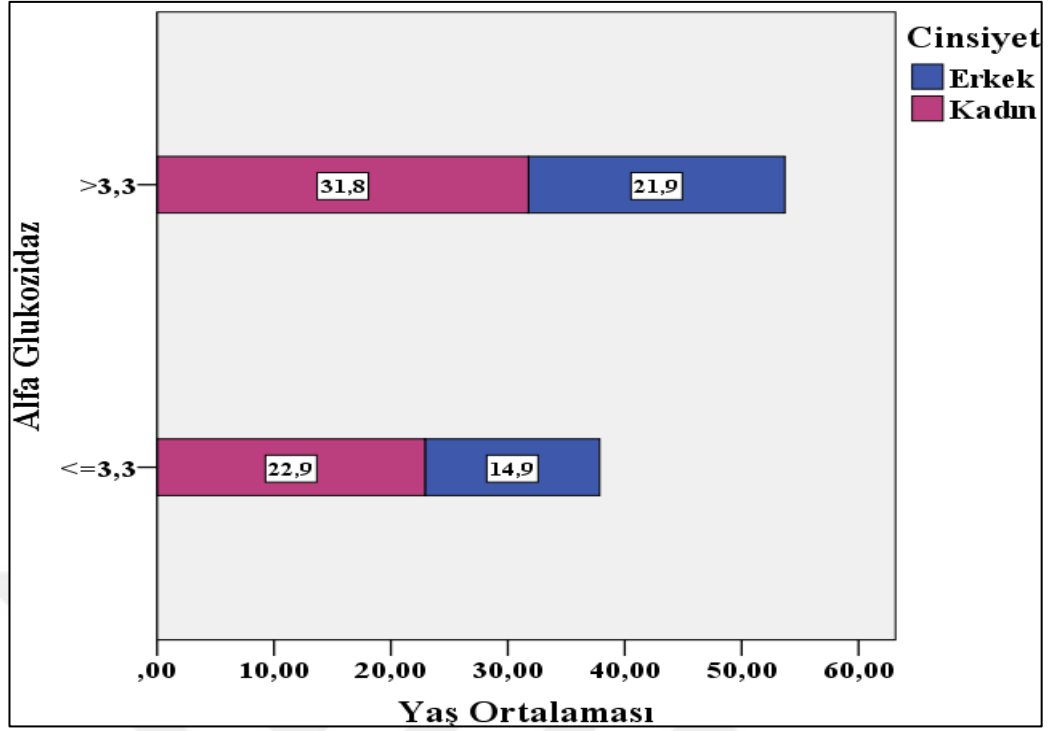
Tablo 26: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ve yaş dağılımı

		Çalışma grubu yaşı (yıl)								P
		n	%*	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum		
Lökosit α - Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	44	32,8	14,93	15,13	11,00	1,00	67,00	0,007*
		Kadın	90	67,1	22,92	16,16	16,00	1,00	74,00	
		Toplam		134	100					
	$> 3,3$	Erkek	108	34,1	21,93	19,95	13,50	1,00	70,00	0,000*
	Kadın	185	63,1	31,76	21,59	22,00	2,00	79,00		
	Toplam		293	100						

* $p < 0,05$, %*Sütun yüzdesi alınmıştır

Tablo-26'da çalışma grubundaki hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre yaş dağılımı verilmiştir. EDD olan erkek hastaların yaş ortalaması $14,93 \pm 15,13$ yıl, kadın hastaların ise $22,92 \pm 16,16$ yıl olduğu görülmüştür. EDD olan erkek hastaların yaş ortalaması, kadın hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p < 0,005$) (Tablo-26).

EDN olan erkek hastaların yaş ortalaması $21,93 \pm 19,95$ yıl, kadın hastaların ise $31,76 \pm 21,59$ yıl olduğu görülmüştür. EDN olan erkek hastaların yaş ortalaması, kadın hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p < 0,005$) (Tablo-26).



Şekil 14: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ve yaş dağılımı

Tablo 27’de hastaların enzim düzeylerine göre beslenme durumu dağılımı yer almaktadır. EDD hastaların boy ortalaması 151 ± 25 cm, kilo ortalaması 51 ± 21 kg ve VKİ ortalaması $21,01\pm 5,04$, EDN olan hastaların ise boy ortalaması 154 ± 21 cm, kilo ortalaması 57 ± 22 kg ve VKİ ortalaması $22,94\pm 5,73$ olarak saptanmıştır (Tablo-27).

Tablo 27: Hastaların enzim düzeylerine göre beslenme durumu değerlendirilmesi

		n	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Lökosit	≤3,3	Boy	134	151	25	160	67	0,301
	>3,3	Boy	293	154	21	160	77	
α-Glukozidaz	≤3,3	Kilo	134	51	21	55	8	0,010*
	>3,3	Kilo	293	57	22	60	8	
(μmol/l/h)	≤3,3	VKI	134	21,01	5,04	20,34	11,08	0,001*
	>3,3	VKI	293	22,94	5,73	23,14	9,60	

* p<0,05

Tablo-27’de çalışma grubunda yer alıp EDD olan hastaların kilo ortalaması 51 ± 21 kg, EDN olan hastaların ise kilo ortalaması 57 ± 22 kg’dır. EDD olan hastaların

kilo ortalaması, EDN olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,005$) (Tablo-27).

EDD olan hastaların VKİ ortalamasının $21,01\pm 5,04$, EDN olan hastaların ise $22,94\pm 5,73$ olduğu görülmüştür. EDD olan hastaların VKİ ortalaması EDN olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,005$) (Tablo-27).

Tablo-28’de hastaların yaş ve enzim düzeylerine göre VKİ dağılımları yer almaktadır. 18 yaş altında EDD hastaların %87’si ($n=87$), EDN hastaların ise %92’si ($n=150$) normal kilolu hastalardan oluşmuştur. 18 yaş üstünde EDD hastaların %44,1’ini ($n=15$), EDN hastaların %45,4’ünü ($n=59$) fazla kilolu hastalar oluşturmuştur (Tablo-28).

Tablo 28: Hastaların enzim düzeylerine göre VKİ dağılımı

			n	%	p	
Lökosit α - Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	18 yaş altı VKİ	Zayıf	4	4,0%	0,375
			Normal	87	87,0%	
			Fazla Kilolu	9	9,0%	
			Obez	0	0,0%	
	$> 3,3$	18 yaş altı VKİ	Zayıf	3	1,8%	
			Normal	150	92,0%	
			Fazla Kilolu	10	6,1%	
			Obez	0	0,0%	
Lökosit α - Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	18 yaş üstü VKİ	Zayıf	0	0,0%	0,405
			Normal	14	41,2%	
			Fazla Kilolu	15	44,1%	
			1.Derece Obez	4	11,8%	
			2.Derece Obez	1	2,9%	
	$> 3,3$	18 yaş üstü VKİ	Zayıf	0	0,0%	
			Normal	37	28,5%	
			Fazla Kilolu	59	45,4%	
			1.Derece Obez	26	20,0%	
			2.Derece Obez	8	6,2%	

Tablo-28’de çalışma grubundaki hastaların yaş ve enzim düzeylerine göre beslenme durumları dağılımı verilmiştir. 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hastalarda, EDD ve EDN olan hastaların beslenme durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-28).

Tablo-29’da hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımı yer almaktadır. EDD erkek hastalarda en sık başvuru şikayeti gastrointestinal sisteme ait şikayetler iken (%40,9) (n=18), EDD kadın hastaların en sık başvuru şikayeti kardiyovasküler sisteme ait şikayetlerdir (%37,8) (n=34) (Tablo-29, Şekil-15).

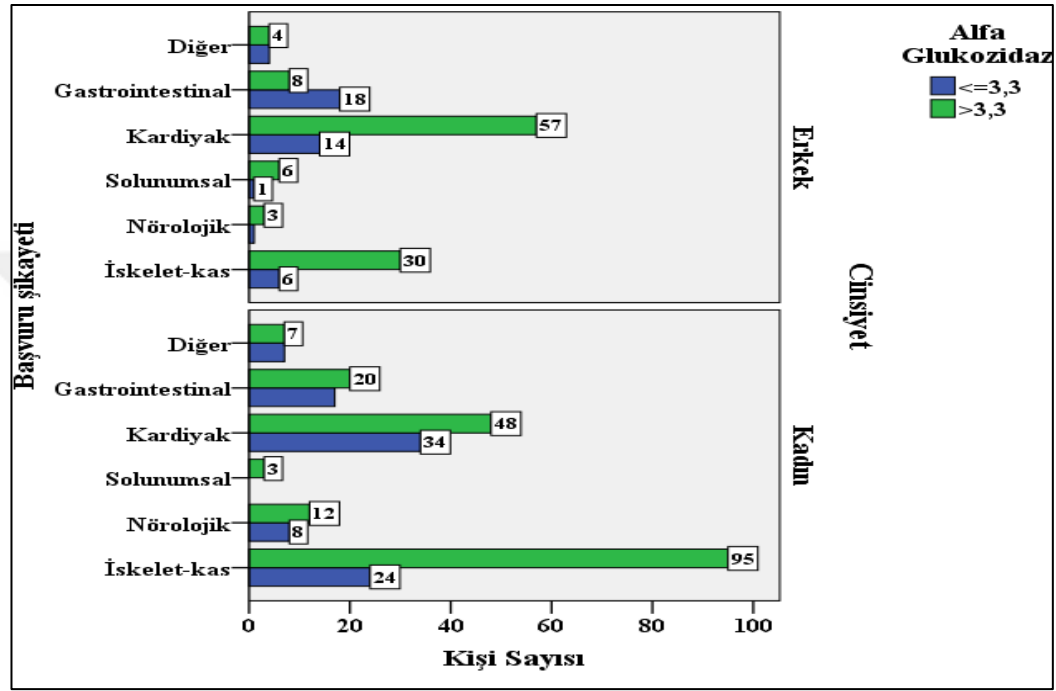
Tablo 29: Hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımı

		Cinsiyet	Şikâyet	n	%*	p
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	İskelet-kas	6	13,6%	0,034*
			Nörolojik	1	2,3%	
			Solunumsal	1	2,3%	
			Kardiyak	14	31,8%	
			Gastrointestinal	18	40,9%	
			Diğer	4	9,1%	
	Kadın	İskelet-kas	24	26,7%		
		Nörolojik	8	8,9%		
		Solunumsal	0	0,0%		
		Kardiyak	34	37,8%		
		Gastrointestinal	17	18,9%		
		Diğer	7	7,8%		
	$> 3,3$	Erkek	İskelet-kas	30	27,8%	0,000*
			Nörolojik	3	2,8%	
			Solunumsal	6	5,6%	
			Kardiyak	57	52,8%	
			Gastrointestinal	8	7,4%	
			Diğer	4	3,7%	
Kadın		İskelet-kas	95	51,4%		
		Nörolojik	12	6,5%		
		Solunumsal	3	1,6%		
		Kardiyak	48	25,9%		
		Gastrointestinal	20	10,8%		
		Diğer	7	3,8%		

* $p < 0,05$, $\chi^2 = 12,054, 28,678$, %*Sütun yüzdesi alınmıştır.

Hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımına bakıldığında, EDD erkek hastalarda en sık başvuru şikayetinin

gastrointestinal sistem, EDD kadın hastalarda en sık başvuru şikayetinin kardiyovasküler sistem şikayetleri olduğu görülmüştür. Erkek hastalarda gastrointestinal sistem, kadın hastalarda ise kardiyovasküler sistem şikayetlerinde diğer başvuru şikayetlerine göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-29).



Şekil 15: Hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre başvuru şikâyetlerinin dağılımı

Tablo-30'da kan alınan tüm hastaların enzim düzeylerine göre başvuru şikayetlerinin dağılımı verilmiştir. EDD olan hastalarda en sık başvuru şikayeti %35,8 (n=48) ile kardiyovasküler şikayetler olmuşken, EDN olan hastalarda %42,7 (n=125) ile iskelet-kas sistemi şikayetleri olmuştur (Tablo-30).

Tablo 30: Hastaların enzim düzeylerine göre başvuru şikayetleri dağılımı

Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	Şikâyet													
	İskelet-Kas		Nörolojik		Solunumsal		Kardiyovasküler		Gastrointestinal		Diğer		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤3,3	30	22,4	9	6,7	1	0,7	48	35,8	35	26,1	11	8,2	134	100
>3,3	125	42,7	15	5,1	9	3,1	105	35,8	28	9,6	11	3,8	293	100

Tablo 31'de hastaların enzim düzeyleri, cinsiyetleri ve başvuru şikâyetlerine göre ortalama enzim değeri dağılımları yer almaktadır. EDD olan hastalarda erkek

cinsiyette en düşük enzim ortalaması 1,20 ile solunum sistemi şikayeti olan hastalarda iken, kadın hastalarda en düşük enzim ortalaması $1,88 \pm 0,511$ ile nörolojik sistem şikayeti olan hastalardadır (Tablo-31).

Tablo 31: Hastaların enzim düzeyleri, cinsiyet ve başvuru şikâyetlere göre ortalama enzim düzeyi değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Başvuru Şikâyeti	Enzim Düzeyi (Ortalama \pm SS*)	P
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	İskelet-kas	$2,43 \pm 0,794$	0,172
			Nörolojik	$1,90 \pm \text{NA}$	
			Solunumsal	$1,20 \pm \text{NA}$	
			Kardiyak	$2,03 \pm 0,653$	
			Gastrointestinal	$2,36 \pm 0,485$	
			Diğer	$1,60 \pm 1,197$	
	$\leq 3,3$	Kadın	İskelet-kas	$2,36 \pm 0,570$	0,266
			Nörolojik	$1,88 \pm 0,511$	
			Kardiyak	$2,14 \pm 0,775$	
			Gastrointestinal	$2,38 \pm 0,558$	
			Diğer	$2,10 \pm 0,391$	
	$> 3,3$	Erkek	İskelet-kas	$6,84 \pm 3,556$	0,362
			Nörolojik	$5,30 \pm 1,178$	
			Solunumsal	$8,10 \pm 4,045$	
			Kardiyak	$5,99 \pm 2,348$	
			Gastrointestinal	$6,51 \pm 2,392$	
			Diğer	$4,97 \pm 1,607$	
		Kadın	İskelet-kas	$6,40 \pm 2,701$	0,280
Nörolojik			$5,32 \pm 2,324$		
Solunumsal			$7,76 \pm 2,413$		
Kardiyak			$6,32 \pm 2,347$		
Gastrointestinal			$5,23 \pm 1,910$		
Diğer			$6,67 \pm 3,720$		

Tablo 31’de hastaların enzim düzeyleri, cinsiyetleri ve başvuru şikâyetlerine göre ortalama enzim düzeyleri üzerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için ANOVA testi yapılmıştır. EDD olan erkek hastalarda en düşük enzim düzeyi ortalaması solunum sistemi şikayetlerinde, kadın hastalarda ise nörolojik sistem şikayetlerinde görülse de istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-31).

EDN olan kadın ve erkek hastalarda ise beklenildiği üzere sistemlere göre başvuru şikayetleri arasında anlamlı farklılık yoktur (Tablo-31).

Tablo 32’de kan alınan hastaların enzim düzeylerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçları verilmiştir. EDD olan hastalarda ‘‘Soru-2’’ ‘‘ Hasta yalpalayarak yürür’’ için ‘‘Hayır’’ cevabı %81,3(n=109) iken, EDN hastalarda ‘‘Soru-2’’ için ‘‘Hayır’’ cevabı %68,9 (n=202) saptanmıştır. EDD olan hastalarda ‘‘Soru-3’’ ‘‘ Hasta sık sık kas ağrıları yaşar’’ için ‘‘Evet’’ cevabı %69,4 (n=93) iken, EDN hastalarda ‘‘Soru-3’’ için ‘‘Evet’’ cevabı %80,5 (n=236) saptanmıştır. EDD olan hastalarda ‘‘Soru-11’’ ‘‘ Hasta fiziksel olarak yaşitlarına uyum sağlamakta güçlük çeker’’ için ‘‘Hayır’’ cevabı %55,2 (n=74) iken, EDN hastalarda ‘‘Soru-11’’ için ‘‘Hayır’’ cevabı %44,4 (n=130) saptanmıştır (Tablo-32).

Tablo 32: GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarının dağılımı

		EDD		EDN		P
		n	%*	n	%*	
1-Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır	Evet	102	76,1	204	69,6	0,167
	Hayır	32	23,9	89	30,4	
2-Hasta yalpalayarak yürür	Evet	25	18,7	91	31,1	0,008*
	Hayır	109	81,3	202	68,9	
3-Hasta sık sık kas ağrıları yaşar	Evet	93	69,4	236	80,5	0,011*
	Hayır	41	30,6	57	19,5	
4-Hasta sık sık düşer, merdiven çıkmakta zorlanır	Evet	40	29,9	105	35,8	0,226
	Hayır	94	70,1	188	64,2	
5-Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi	Evet	13	9,7	14	4,8	0,052
	Hayır	121	90,3	279	95,2	
6-Hastanın omurgasında eğrilik vardır (skolyoz?)	Evet	6	4,5	17	5,8	0,574
	Hayır	128	95,5	276	94,2	
7-Hasta ara ara özellikle uyurken nefes almakta güçlük çeker	Evet	48	35,8	108	36,9	0,836
	Hayır	86	64,2	185	63,1	
8-Hasta inme geçirmiştir	Evet	0	0	3	1	0,240
	Hayır	134	100	290	99	
9-Hasta sabah saatlerinde baş ağrıları yaşar	Evet	58	43	108	36,9	0,206
	Hayır	76	57	185	63,1	
10-Hastanın gündüz uyku hali vardır	Evet	75	56	158	53,9	0,694
	Hayır	59	44	135	46,1	
11-Hasta fiziksel olarak yaşitlarına uyum sağlamakta güçlük çeker	Evet	60	44,8	163	55,6	0,037*
	Hayır	74	55,2	130	44,4	
12-Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur	Evet	96	71,6	220	75,1	0,452
	Hayır	38	28,4	73	24,9	
13-Hastanın bilinen bir kalp hastalığı vardır	Evet	24	17,9	47	16	0,630
	Hayır	110	82,1	246	84	
14-Hastada solunum yetmezliği vardır ve solunum makinesine bağlıdır	Evet	1	0,7	4	1,4	0,581
	Hayır	133	99,3	289	98,6	

p<0,005, % Sütun yüzdesi alınmıştır

Tablo-32’de kan alınan hastaların enzim düzeylerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçları verilmiştir. EDD ve EDN olan hastalarda, GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketindeki özgül semptom ve bulgulardan ‘‘Soru-3’’ ‘‘Hasta sık sık kas ağrıları yaşar’’ için verilen ‘‘Evet’’ cevabı ‘‘Hayır’’ cevabına göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,005$) (Tablo-32).

Tablo-33’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi (Tablo-8) sonuçlarının dağılımı yer almaktadır. GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketindeki özgül semptom ve bulgulardan ‘‘Soru-1’’ ‘‘ Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır’’ için EDD olan kadın hastalar erkek hastalara göre daha yüksek oranda ‘‘Evet’’ cevabı vermişlerdir (Kadın: %82,2 (n=74), Erkek: %63,6 (n=28)) (Tablo-33).

Özgül olmayan semptom ve bulgulardan ise ‘‘Soru-10’’ ‘‘ Hastanın gündüz uyku hali vardır’’ için kadın hastalar erkek hastalara göre daha yüksek oranda ‘‘Evet’’ cevabı vermiştir (Kadın: %62,2(n=56), Erkek: %43,2 (n=19)) (Tablo-33).

Tablo 33: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom listesi sonuçlarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Sorular	n	%*	p		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru1	Evet	28	63,6%	0,030*	
				Hayır	16	36,4%		
	Kadın	Soru1	Evet	74	82,2%			
			Hayır	16	17,8%			
	$>3,3$	Erkek	Soru1	Evet	60	55,6%		0,000*
				Hayır	48	44,4%		
Kadın		Soru1	Evet	144	77,8%			
			Hayır	41	22,2%			
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru2	Evet	6	13,6%	0,352	
				Hayır	38	86,4%		
	Kadın	Soru2	Evet	19	21,1%			
			Hayır	71	78,9%			
	$>3,3$	Erkek	Soru2	Evet	22	20,4%		0,003*
				Hayır	86	79,6%		
Kadın		Soru2	Evet	69	37,3%			
			Hayır	116	62,7%			
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru3	Evet	26	59,1%	0,076	
				Hayır	18	40,9%		
	Kadın	Soru3	Evet	67	74,4%			
			Hayır	23	25,6%			
	$>3,3$	Erkek	Soru3	Evet	76	70,4%		0,001*
				Hayır	32	29,6%		
Kadın		Soru3	Evet	160	86,5%			
			Hayır	25	13,5%			

Tablo 33: (devam). Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom listesi sonuçlarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Sorular	n	%*	p	
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru4	Evet	13	29,5%	0,562
				Hayır	31	70,5%	
		Kadın	Soru4	Evet	27	30,0%	
				Hayır	63	70,0%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru4	Evet	24	22,2%	0,000*
				Hayır	84	77,8%	
Kadın		Soru4	Evet	81	43,8%		
			Hayır	104	56,2%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru5	Evet	6	13,6%	0,353
				Hayır	38	86,4%	
		Kadın	Soru5	Evet	7	7,8%	
				Hayır	83	92,2%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru5	Evet	8	7,4%	0,154
				Hayır	100	92,6%	
Kadın		Soru5	Evet	6	3,2%		
			Hayır	179	96,8%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru6	Evet	1	2,3%	0,663
				Hayır	43	97,7%	
		Kadın	Soru6	Evet	5	5,6%	
				Hayır	85	94,4%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru6	Evet	11	10,2%	0,019*
				Hayır	97	89,8%	
Kadın		Soru6	Evet	6	3,2%		
			Hayır	179	96,8%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru7	Evet	18	40,9%	0,445
				Hayır	26	59,1%	
		Kadın	Soru7	Evet	30	33,3%	
				Hayır	60	66,7%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru7	Evet	40	37,0%	0,530
				Hayır	68	63,0%	
Kadın		Soru7	Evet	68	36,8%		
			Hayır	117	63,2%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru8	Evet	0	0,0%	NA
				Hayır	44	100,0%	
		Kadın	Soru8	Evet	0	0,0%	
				Hayır	90	100,0%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru8	Evet	3	2,8%	0,049*
				Hayır	105	97,2%	
Kadın		Soru8	Evet	0	0,0%		
			Hayır	185	100,0%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru9	Evet	17	38,6%	0,465
				Hayır	27	61,4%	
		Kadın	Soru9	Evet	41	45,6%	
				Hayır	49	54,4%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru9	Evet	31	28,7%	0,033*
				Hayır	77	71,3%	
Kadın		Soru9	Evet	77	41,6%		
			Hayır	108	58,4%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru10	Evet	19	43,2%	0,043*
				Hayır	25	56,8%	
		Kadın	Soru10	Evet	56	62,2%	
				Hayır	34	37,8%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru10	Evet	60	55,6%	0,716
				Hayır	48	44,4%	
Kadın		Soru10	Evet	98	53,0%		
			Hayır	87	47,0%		

Tablo 33: (devam). Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom listesi sonuçlarının değerlendirilmesi

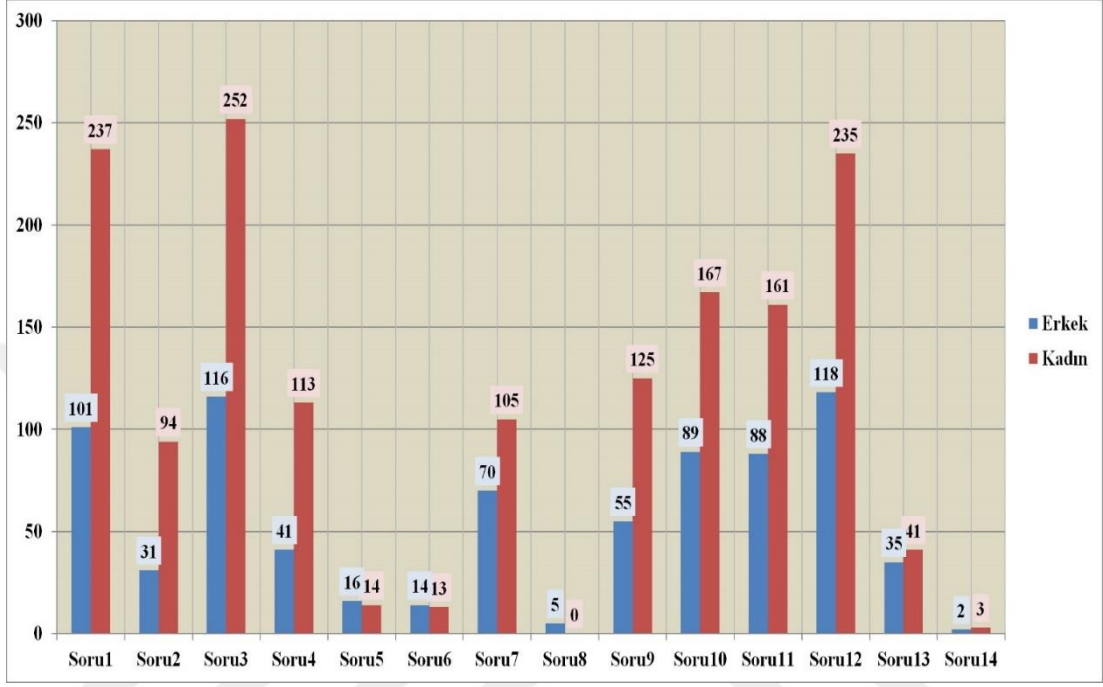
		Cinsiyet	Sorular	n	%*	p	
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru11	Evete	23	52,3%	0,268
				Hayır	21	47,7%	
		Kadın	Soru11	Evete	37	41,1%	
				Hayır	53	58,9%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru11	Evete	56	51,9%	0,332
				Hayır	52	48,1%	
Kadın		Soru11	Evete	107	57,8%		
			Hayır	78	42,2%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru12	Evete	33	75,0%	0,684
				Hayır	11	25,0%	
		Kadın	Soru12	Evete	63	70,0%	
				Hayır	27	30,0%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru12	Evete	71	65,7%	0,008*
				Hayır	37	34,3%	
Kadın		Soru12	Evete	149	80,5%		
			Hayır	36	19,5%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru13	Evete	10	22,7%	0,342
				Hayır	34	77,3%	
		Kadın	Soru13	Evete	14	15,6%	
				Hayır	76	84,4%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru13	Evete	23	21,3%	0,070
				Hayır	85	78,7%	
Kadın		Soru13	Evete	24	13,0%		
			Hayır	161	87,0%		
Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	$\leq 3,3$	Erkek	Soru14	Evete	0	0,0%	0,672
				Hayır	44	100,0%	
		Kadın	Soru14	Evete	1	1,1%	
				Hayır	89	98,9%	
	$> 3,3$	Erkek	Soru14	Evete	2	1,9%	0,672
				Hayır	106	98,1%	
Kadın		Soru14	Evete	2	1,1%		
			Hayır	183	98,9%		

* $p < 0,05$, $\chi^2 = 5,616^*$, $4,347^*$, %*Sütun yüzdesi alınmıştır.

Tablo-33’de EDD olan hastalarda enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi (Şekil anket) sonuçları arasında yapılan ki-kare analizi sonucunda cinsiyetler arasında “Soru 1” ‘‘ Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır’’ ve “Soru 10” ‘‘ Hastanın gündüz uykusu hali vardır’’ da anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Kadın cinsiyette her iki soru için verilen ‘‘Evete’’ cevabı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo-33).

Şekil-16’da cinsiyete göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarının dağılımı verilmiştir. Kadın hastalarda en yüksek ‘‘Evete’’ cevabı

‘‘soru 3’’ (Hasta sık sık kas ağrıları yaşar)’e verilmişken, erkek hastalarda en yüksek ‘‘Evet’’ cevabı ‘‘Soru-12’’ (Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur) ‘ye verilmiştir (Şekil-16).



Şekil 16: Hastaların cinsiyetlerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçları ‘‘Evet’’ cevabının dağılımı

Tablo 34’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi (Tablo-8) sonuçlarının ortalama α -glukozidaz enzim düzeyleri üzerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığının dağılımı verilmiştir. EDD olan erkek hastalarda ‘‘Soru-3’’ ‘‘Hasta sık sık kas ağrıları yaşar’’ için ‘‘Evet’’ cevabı veren hastaların ortalama enzim miktarı $2,34 \pm 0,579$, ‘‘Hayır’’ cevabı veren hastaların ortalama enzim miktarı $1,90 \pm 0,773$ saptanmıştır (Tablo-34).

‘‘Soru-5’’ ‘‘Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi’’ için ‘‘Evet’’ cevabı veren hastaların ortalama enzim miktarı $1,58 \pm 0,591$, ‘‘Hayır’’ cevabı veren hastaların ortalama enzim miktarı $2,25 \pm 0,669$ saptanmıştır (Tablo-34).

Tablo 34: Hastaların cinsiyet ve GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına göre enzim miktarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Sorular		Enzim Değeri (Ortalama±SS)	p
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru1	Evet	2,15±0,725	0,900
				Hayır	2,18±0,656	
	Kadın	Soru1	Evet	2,27±0,594	0,173	
			Hayır	1,96±0,825		
	>3,3	Erkek	Soru1	Evet	6,47±3,186	0,550
				Hayır	6,14±2,305	
Kadın	Soru1	Evet	6,23±2,606	0,848		
		Hayır	6,15±2,440			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru2	Evet	2,45±0,575	0,282
				Hayır	2,11±0,706	
	Kadın	Soru2	Evet	2,28±0,561	0,613	
			Hayır	2,20±0,670		
	>3,3	Erkek	Soru2	Evet	5,96±2,121	0,506
				Hayır	6,41±2,978	
Kadın	Soru2	Evet	6,46±2,629	0,309		
		Hayır	6,07±2,524			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru3	Evet	2,34±0,579	0,034*
				Hayır	1,90±0,773	
	Kadın	Soru3	Evet	2,23±0,638	0,792	
			Hayır	2,19±0,684		
	>3,3	Erkek	Soru3	Evet	6,59±3,057	0,129
				Hayır	5,69±2,068	
Kadın	Soru3	Evet	6,25±2,594	0,654		
		Hayır	6,00±2,398			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru4	Evet	2,07±0,682	0,597
				Hayır	2,20±0,706	
	Kadın	Soru4	Evet	2,22±0,600	1,000	
			Hayır	2,22±0,670		
	>3,3	Erkek	Soru4	Evet	6,37±2,872	0,926
				Hayır	6,31±2,824	
Kadın	Soru4	Evet	6,11±2,374	0,627		
		Hayır	6,29±2,711			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru5	Evet	1,58±0,591	0,026*
				Hayır	2,25±0,669	
	Kadın	Soru5	Evet	2,11±0,827	0,648	
			Hayır	2,23±0,634		
	>3,3	Erkek	Soru5	Evet	6,68±3,621	0,709
				Hayır	6,29±2,768	
Kadın	Soru5	Evet	5,60±1286	0,549		
		Hayır	6,23±2,595			

* p<0,05

Tablo 34: (devam) Hastaların cinsiyet ve GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına göre enzim miktarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Sorular	Enzim Değeri (Ortalama±SS)	P	
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru6	Evet	2,80±NA	0,359
				Hayır	2,14±0,694	
	Kadın	Soru6	Evet	1,76±0,901	0,100	
			Hayır	2,24±0,625		
	>3,3	Erkek	Soru6	Evet	8,30±5,285	0,200
				Hayır	6,10±2,337	
Kadın	Soru6	Evet	5,63±0,826	0,155		
		Hayır	6,23±2,601			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru7	Evet	1,92±0,725	0,060
				Hayır	2,32±0,633	
	Kadın	Soru7	Evet	2,20±0,621	0,846	
			Hayır	2,23±0,664		
	>3,3	Erkek	Soru7	Evet	6,29±2,841	0,928
				Hayır	6,34±2,830	
Kadın	Soru7	Evet	5,87±2,307	0,160		
		Hayır	6,42±2,691			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru8	Evet	NA	NA
				Hayır	2,16±0,693	
	Kadın	Soru8	Evet	NA	NA	
			Hayır	2,22±0,646		
	>3,3	Erkek	Soru8	Evet	6,80±3,605	0,770
				Hayır	6,31±2,817	
Kadın	Soru8	Evet	NA	NA		
		Hayır	6,21±2,564			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru9	Evet	2,00±0,745	0,236
				Hayır	2,26±0,653	
	Kadın	Soru9	Evet	2,15±0,555	0,368	
			Hayır	2,27±0,715		
	>3,3	Erkek	Soru9	Evet	5,87±2,693	0,294
				Hayır	6,50±2,868	
Kadın	Soru9	Evet	5,67±2,299	0,014*		
		Hayır	6,60±2,680			
Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru10	Evet	2,02±0,746	0,239
				Hayır	2,27±0,644	
	Kadın	Soru10	Evet	2,15±0,623	0,187	
			Hayır	2,33±0,676		
	>3,3	Erkek	Soru10	Evet	6,06±2,637	0,287
				Hayır	6,65±3,033	
Kadın	Soru10	Evet	5,69±2,178	0,004*		
		Hayır	6,80±2,838			

* p<0,05

Tablo 34: (devam) Hastaların cinsiyet ve GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına göre enzim miktarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet	Sorular	Enzim Değeri (Ortalama±SS)	p	
Lökosit α-Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru11	Evet	2,19±0,760	0,785
				Hayır	2,13±0,629	
	Kadın	Soru11	Evet	2,18±0,658	0,688	
			Hayır	2,24±0,644		
	>3,3	Erkek	Soru11	Evet	6,34±3,089	0,938
				Hayır	6,30±2,532	
Kadın	Soru11	Evet	6,23±2,290	0,935		
		Hayır	6,20±2,913			
Lökosit α-Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru12	Evet	2,21±0,716	0,372
				Hayır	2,00±0,619	
	Kadın	Soru12	Evet	2,21±0,639	0,805	
			Hayır	2,24±0,675		
	>3,3	Erkek	Soru12	Evet	6,22±2,978	0,619
				Hayır	6,51±2,522	
Kadın	Soru12	Evet	6,28±2,585	0,459		
		Hayır	5,93±2,488			
Lökosit α-Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru13	Evet	2,04±0,742	0,528
				Hayır	2,20±0,685	
	Kadın	Soru13	Evet	2,40±0,682	0,247	
			Hayır	2,18±0,639		
	>3,3	Erkek	Soru13	Evet	6,54±3,352	0,681
				Hayır	6,26±2,679	
Kadın	Soru13	Evet	6,11±1,916	0,780		
		Hayır	6,23±2,651			
Lökosit α-Glukozidaz (μmol/l/h)	≤3,3	Erkek	Soru14	Evet	NA	NA
				Hayır	2,16±0,693	
	Kadın	Soru14	Evet	1,90±NA	0,619	
			Hayır	2,22±0,649		
	>3,3	Erkek	Soru14	Evet	12,50±0,989	0,001*
				Hayır	6,21±2,713	
Kadın	Soru14	Evet	9,15±4,030	0,104		
		Hayır	6,18±2,542			

* p<0,05, X²=0,034*,0,026*

Tablo-34'de hastaların cinsiyet ve enzim düzeylerine göre GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi (Tablo-8) sonuçlarının ortalama α-glukozidaz enzim değerleri üzerinde anlamlı bir farklılık yapıp yapmadığının değerlendirilmesi için Bağımsız Örneklem T testi yapılmış olup sonuçlar verilmiştir olmadığı değerlendirilmiştir.

Özgül semptom ve bulgulardan "Soru-3""Hasta sık sık kas ağrıları yaşar" için "Evet" cevabı veren EDD erkek hastalarda ortalama enzim miktarı "Hayır" cevabı verenlerden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo-34).

Özgül olmayan semptom ve bulgulardan ‘‘Soru-5’’ ‘‘Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi’’ için ‘‘Evet’’ cevabı veren EDD erkek hastalarda ortalama enzim miktarı ‘‘Hayır’’ cevabı verenlerden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0,05) (Tablo-34).

Tablo 35’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre semptom sayısı, özgül, özgül olmayan semptom sayısı ile yaş parametreleri dağılımı yer almaktadır.

Tablo 35: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre semptom sayısı, özgül, özgül olmayan semptom sayısı ve yaş parametrelerinin değerlendirilmesi

Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	Cinsiyet		Semptom Sayısı	Özgül Semptom Sayısı	Özgül Olmayan Semptom Sayısı	Yaş	
$\leq 3,3$	Erkek	Semptom sayısı	r	1	,784	,698	,080
			p		,000*	,000*	,606
		Özgül	r	,784	1	,102	,261
			p	,000*		,510	,087
		Özgül olmayan	r	,698	,102	1	-,173
			p	,000*	,510		,262
	Yaş	r	,080	,261	-,173	1	
		p	,606	,087	,262		
	Kadın	Semptom sayısı	r	1	,860	,716	,206
			p		,000*	,000*	,053
		Özgül	r	,860	1	,258	,374
			p	,000*		,015*	,000*
Özgül olmayan		r	,716	,258	1	-,122	
		p	,000*	,015*		,256	
Yaş	r	,206	,374	-,122	1		
	p	,053	,000*	,256			
$> 3,3$	Erkek	Semptom sayısı	r	1	,869	,703	,391
			p		,000*	,000*	,000*
		Özgül	r	,869	1	,259	,505
			p	,000*		,007*	,000*
		Özgül olmayan	r	,703	,259	1	,038
			p	,000*	,007*		,701
	Yaş	r	,391	,505	,038	1	
		p	,000*	,000*	,701		
	Kadın	Semptom sayısı	r	1	,885	,746	,389
			p		,000*	,000*	,000*
		Özgül	r	,885	1	,355	,464
			p	,000*		,000*	,000*
Özgül olmayan		r	,746	,355	1	,112	
		p	,000*	,000*		,130	
Yaş	r	,389	,464	,112	1		
	p	,000*	,000*	,130			

Tablo-35’de enzim düzeyleri ve cinsiyetlere göre semptom sayısı, özgül ve özgül olmayan semptom sayısı ile yaş parametreleri dağılımı için Pearson korelasyon analizi sonucu verilmiştir. EDD erkek ve kadın hastalarda semptom sayılarının kendi aralarındaki ilişkisi ve kadın hastalarda özgül semptom sayısı ile yaş arasında ilişki görülmektedir. Kadın hastalarda yaş arttıkça özgül semptom sayısı da istatistiksel anlamlı olarak artış göstermiştir ($r=0,374$) ($p<0,005$) (Tablo-35).

Tablo-36’da hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre şikâyet yılı ortalamaları dağılımı verilmiştir. EDD hastalarda ortalama şikâyet süresinin erkeklerde $1,84\pm 0,83$, kadınlarda $1,95\pm 0,81$ olduğu görülmüştür (Tablo-36).

Tablo 36: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ile şikâyet yılının değerlendirilmesi

Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)		Cinsiyet	n	Ortalama	Std. Sapma	p
$\leq 3,3$	Şikâyet yılı	Erkek	44	1,8409	,83369	0,451
		Kadın	90	1,9556	,81985	
$> 3,3$	Şikâyet yılı	Erkek	108	1,8889	,87897	0,016*
		Kadın	185	2,1405	,81543	

* $p<0,05$

Tablo-36’da hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre şikâyet yılı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için Bağımsız Örneklem T testi kullanılmıştır. EDD olan erkek hastalarda ortalama şikâyet süresinin kadın hastaların şikâyet süresinden daha kısa olmasıyla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-36).

Tablo-37’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre ek hastalık varlığı dağılımı sonuçları yer almaktadır. EDD olan erkek hastaların %27,3’ünde ($n=12$), kadın hastaların %28,9’unda ($n=26$), EDN olan erkek hastaların %23,1’nde ($n=25$), kadın hastaların ise %34,6’sında ($n=64$) mevcut şikâyetlerine ek bir hastalık görülmüştür (Tablo-37).

Tablo 37: Hastaların enzim düzeylerine göre cinsiyet ile ek hastalık olma sonuçlarının değerlendirilmesi

Lökosit α -Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)				Ek Hastalık		p
				Var	Yok	
$\leq 3,3$	Cinsiyet	Erkek	n (%)	12 (27,3%)	32 (72,7%)	1,000
		Kadın	n (%)	26 (28,9%)	64 (71,1%)	
$> 3,3$	Cinsiyet	Erkek	n (%)	25 (23,1%)	83 (76,9%)	0,048*
		Kadın	n (%)	64 (34,6%)	121 (65,4%)	

* $p < 0,05$, $X^2=4,22$, *Satır Yüzdesi alınmıştır.

Tablo-37’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre ek hastalık varlığı dağılımı sonuçları verilmiştir. EDD olan kadın hastalarda ek hastalık görülme oranı erkeklere göre daha yüksek bulunmuşken, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (Tablo-37).

4.5. Laboratuvar Değerleri Analiz Sonuçları

Çalışma grubundaki hastaların laboratuvar değerleri analiz sonuçları Tablo-38’de gösterilmiştir. Tablo da her bir laboratuvar değeri için ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlere yer verilmiştir (Tablo-38).

Tablo 38: Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı

	n	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
PRO-BNP (pg/ml)	218	80,21	40	167,2	8	1732
CK (u/L)	273	116,72	90	120,2	5	1137
CK-MB (u/L)	263	23,78	17,00	2,7	0,70	235,00
ALT (u/L)	343	18,17	14,23	27,17	4,00	490,85
AST (u/L)	341	22,60	19,00	25,80	9,60	460,40
Kreatinin (mg/dL)	317	0,66	0,64	0,22	0,10	1,70
Ürik asit (mg/dL)	179	4,40	4,00	1,46	0,38	10,00
CRP (mg/L)	286	6,13	1,70	15,12	0,00	160,43
Prokalsitonin (ng/mL)	77	0,12	,05	,31	0,00	2,50
WBC (10^3 /uL)	420	7,58	7,00	2,83	3,60	30,00
HMG (g/dL)	422	13,39	13,20	1,51	7,00	17,40
PLT	422	294	289	78	22	605
Nötrofil yüzdesi%	420	56,63	56,00	10,56	17,60	86,00
Lenfosit Yüzdesi%	420	33,88	34,00	9,77	7,50	69,30
LDH (u/L)	157	250	240	86	1	647

Tablo-39’da EDD ve EDN olan hastalarda, kas yıkım belirteçleri olan laboratuvar sonuçlarının dağılımı verilmiştir. CK değeri EDD olan hastalarda $100,12 \pm 53,2$ u/L iken, EDN olan hastalarda $130,47 \pm 157,07$ u/L saptanmıştır. LDH değeri EDD olan hastalarda $244,80 \pm 63,34$ u/L iken, EDN olan hastalarda $256,99 \pm 100,39$ u/L saptanmıştır. CK-MB

değeri ise EDD olan hastalarda $20,00 \pm 12,29$ u/L iken, $26,73 \pm 33,98$ u/L saptanmıştır (Tablo-39).

Tablo 39: EDD ve EDN olan hastalarda kas yıkım belirteçlerinin karşılaştırılması

	Ortalamalar		p
	EDD Hastalar	EDN Hastalar	
CK (u/L)	100,12±53,52	130,47±157,07	0,007*
LDH (u/L)	244,80± 63,34	256,99±100,39	0,034*
CK-MB (u/L)	20,00±12,29	26,73±33,98	0,011*
ALT (u/L)	19,23±43,69	17,59±9,80	0,151
AST (u/L)	24,45±40,90	21,85±11,24	0,131
Ürik Asit (mg/dL)	4,22 ± 1,31	4,54 ± 1,59	0,067

Tablo 39’da EDD ve EDN olan hastalarda kas yıkım belirteçleri olan laboratuvar sonuçlarının dağılımı görülmektedir. Kas yıkım belirteçlerinden CK, LDH VE CK-MB EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p < 0,005$) (Tablo-39).

Ortalama AST değeri EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre daha yüksek olsak da istatistiksel bir farklılık söz konusu değildir (Tablo-39).

Tablo-40’da EDD ve EDN olan hastalarda inflamatuvar cevap belirteçleri olan laboratuvar sonuçlarının dağılımı verilmiştir. İnflamatuvar cevap belirteçlerinden prokalsitonin EDD olan hastalarda $0,65 \pm 0,86$ ng/mL iken, EDN olan hastalarda $0,31 \pm 0,61$ ng/mL saptanmıştır. Tam kanda lökosit ayısı EDD olan hastalarda $7680 \pm 2560 \cdot 10^3$ /uL iken, EDN olan hastalarda $7510 \pm 3000 \cdot 10^3$ /uL saptanmıştır. Tam kanda lenfosit yüzdesi EDD olan hastalarda $35,26 \pm 10,19$ iken, EDN olan hastalarda $33,27 \pm 9,73$ saptanmıştır (Tablo-40).

Tablo 40: EDD ve EDN olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	Ortalamalar		p
	EDD Hastalar	EDN Hastalar	
CRP (mg/L)	5,64±17,68	6,33±13,57	0,993
Prokalsitonin (ng/mL)	0,65±0,86	0,31±0,61	0,000*
WBC (10^3 /uL)	7680±2560	7510±3000	0,734
PLT	295,22±74,79	294,09±78,42	0,775
Nötrofil yüzdesi%	55,38±10,99	57,24±10,48	0,750
Lenfosit Yüzdesi%	35,26±10,19	33,27±9,73	0,456

Tablo-40’da EDD ve EDN olan hastalarda enflamatuvar cevap belirteçleri olan laboratuvar sonuçlarının dağılımı görülmektedir. EDD olan hastalarda ortalama prokalsitonin değeri EDN olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,005) (Tablo-40).

EDD olan hastalarda tam kanda lenfosit yüzdesi EDN olan hastalara göre yüksek olarak saptanmış olsa da istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo-40).

Tablo-41’de hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre laboratuvar değerleri sonuçlarının dağılımı verilmiştir. Buna göre, EDD olan erkek hastalarda CK düzeyi ortalaması 128,72±56,59 u/L, CK-MB düzeyi ortalaması 24,64±13,56 u/L, HMG düzeyi ortalaması 13,99±1,78 g/dL, tam kanda nötrofil yüzdesi ortalaması 51,93±10,92, tam kanda lenfosit yüzdesi ortalaması 37,96±10,01 olduğu görülmüşken, kadınlarda CK düzeyi ortalaması 84,08±44,67 u/L, CK-MB düzeyi ortalaması 17,36±10,74 u/L, HMG düzeyi ortalaması 13,26±1,30 g/dL, tam kanda nötrofil yüzdesi ortalaması 57,11±10,67 , tam kanda lenfosit yüzdesi ortalaması 33,91±10,06 olduğu görülmüştür (Tablo-41).

Tablo 41: Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Lökosit α- Glukozidaz (μmol/l/h)	Cinsiyet	n	Ortalama	Std. Sapma	p	
≤3,3	proBNP (pg/ml)	Erkek	31	107,23	186,634	0,092
		Kadın	60	48,21	42,902	
	CK (u/L)	Erkek	37	128,72	56,595	0,000*
		Kadın	66	84,08	44,670	
	CK-MB (u/L)	Erkek	37	24,64	13,56371	0,004*
		Kadın	65	17,3603	10,74564	
	ALT (u/L)	Erkek	41	28,8080	74,57481	0,224
		Kadın	81	14,3943	6,00403	
	AST (u/L)	Erkek	40	35,5900	69,71238	0,140
		Kadın	81	18,9601	6,95663	
	Kreatinin (mg/dL)	Erkek	40	,6110	,27975	0,215
		Kadın	76	,6724	,18235	
	Ürik asit (mg/dL)	Erkek	25	4,1664	1,44327	0,786
		Kadın	51	4,2541	1,25792	
	CRP (mg/L)	Erkek	38	5,8929	14,15848	0,916
		Kadın	75	5,5172	19,31489	
	Prokalsitonin (ng/mL)	Erkek	17	,1131	,14143	0,062
		Kadın	38	,0440	,02699	
WBC (10 ³ /uL)	Erkek	43	8,1800	2,57626	0,122	
	Kadın	87	7,4393	2,54556		
HMG (g/dL)	Erkek	43	13,9907	1,78630	0,020*	
	Kadın	87	13,2621	1,30038		

Tablo 41 (devam): Hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Lökosit α - Glukozidaz ($\mu\text{mol/l/h}$)	Cinsiyet	n	Ortalama	Std. Sapma	p	
PLT	Erkek	43	310,19	76,192	0,109	
	Kadın	87	287,83	73,416		
	Nötrofil yüzdesi %	Erkek	43	51,9302	10,92798	0,011*
		Kadın	86	57,1158	10,67196	
	Lenfosit yüzdesi %	Erkek	43	37,9628	10,01808	0,033*
		Kadın	86	33,9140	10,06690	
LDH (u/L)	Erkek	17	259,88	69,321	0,241	
	Kadın	38	238,05	60,224		
proBNP (pg/ml)	Erkek	54	69,15	87,229	0,203	
	Kadın	48	123,60	298,501		
CK (u/L)	Erkek	71	135,15	159,299	0,724	
	Kadın	72	125,85	155,820		
CK-MB (u/L)	Erkek	70	26,1377	35,67258	0,833	
	Kadın	66	27,3711	32,35226		
ALT (u/L)	Erkek	67	17,7427	11,15914	0,882	
	Kadın	125	17,5211	9,04849		
AST (u/L)	Erkek	67	24,9091	14,92858	0,005*	
	Kadın	124	20,1995	8,23601		
Kreatinin (mg/dL)	Erkek	59	,6683	,25959	0,761	
	Kadın	115	,6563	,21916		
Ürik asit (mg/dL)	Erkek	36	4,9361	1,93827	0,083	
	Kadın	55	4,2898	1,28232		
CRP (mg/L)	Erkek	59	7,7885	18,19379	0,289	
	Kadın	88	5,3609	9,28199		
Prokalsitonin (ng/mL)	Erkek	10	,4702	,77184	0,220	
	Kadın	7	,0891	,13755		
WBC (10^3 /uL)	Erkek	94	7,4686	2,85873	0,842	
	Kadın	153	7,5474	3,09265		
HMG (g/dL)	Erkek	95	13,6916	1,75018	0,001*	
	Kadın	154	13,0039	1,21681		
PLT	Erkek	95	287,52	76,196	0,300	
	Kadın	154	298,14	79,737		
Nötrofil yüzdesi%	Erkek	95	54,2874	11,31487	0,001*	
	Kadın	153	59,0739	9,51575		
Lenfosit yüzdesi%	Erkek	95	35,8147	10,61862	0,001*	
	Kadın	153	31,6915	8,80673		
LDH (u/L)	Erkek	35	267,56	92,719	0,428	
	Kadın	55	250,25	105,270		

* $p < 0,05$

Tablo-41’de çalışma grubundaki hastaların enzim düzeyleri ve cinsiyetlerine göre laboratuvar değerlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için Bağımsız Örneklem T testi yapılmıştır. EDD olan erkek hastalarda CK, CK-MB, HMG ve tam kanda lenfosit yüzdesi ortalamalarının kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek, tam kanda nötrofil yüzdesinin ise kadın hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo-41).

Tablo 42’de çalışma grubundaki hastaların Troponin-T dağılımı verilmiştir. Troponin-T değeri hastaların %35,4’ünde (n=85) <0,003 ng/ml, %60,8’inde (n=146) 0,003-0,014 ng/ml ve %3,8’inde>0,014 ng/ml saptanmıştır (Tablo-42).

Tablo 42: Hastaların Troponin-T değerlerinin dağılımı

Troponin-T (ng/ml)	n	%
<0,003	85	35,4
0,003-0,014	146	60,8
>0,014	9	3,8
Toplam	240	100,0

4.6. Tekrarlanan Enzim Analiz Sonuçları

Tablo 43’de α -glukozidaz değeri iki defa çalışılan hasta dağılımı verilmiştir. EDD olan hastaların %15,5’inde (n=11) α -glukozidaz değeri tekrar normalin altında ($\leq 3,3$) gelmişken, %84,5’inde(n=60) α -glukozidaz değeri normal ($>3,3$) saptanmıştır (Tablo-43).

Tablo 43: Hastaların ikinci alfa -glukozidaz değerlerine göre dağılımı

Lökosit Alfa-Glukozidaz ($\mu\text{mol/I/h}$)	n	%
$\leq 3,3$	11	15,5
$>3,3$	60	84,5
Toplam	71	100,0

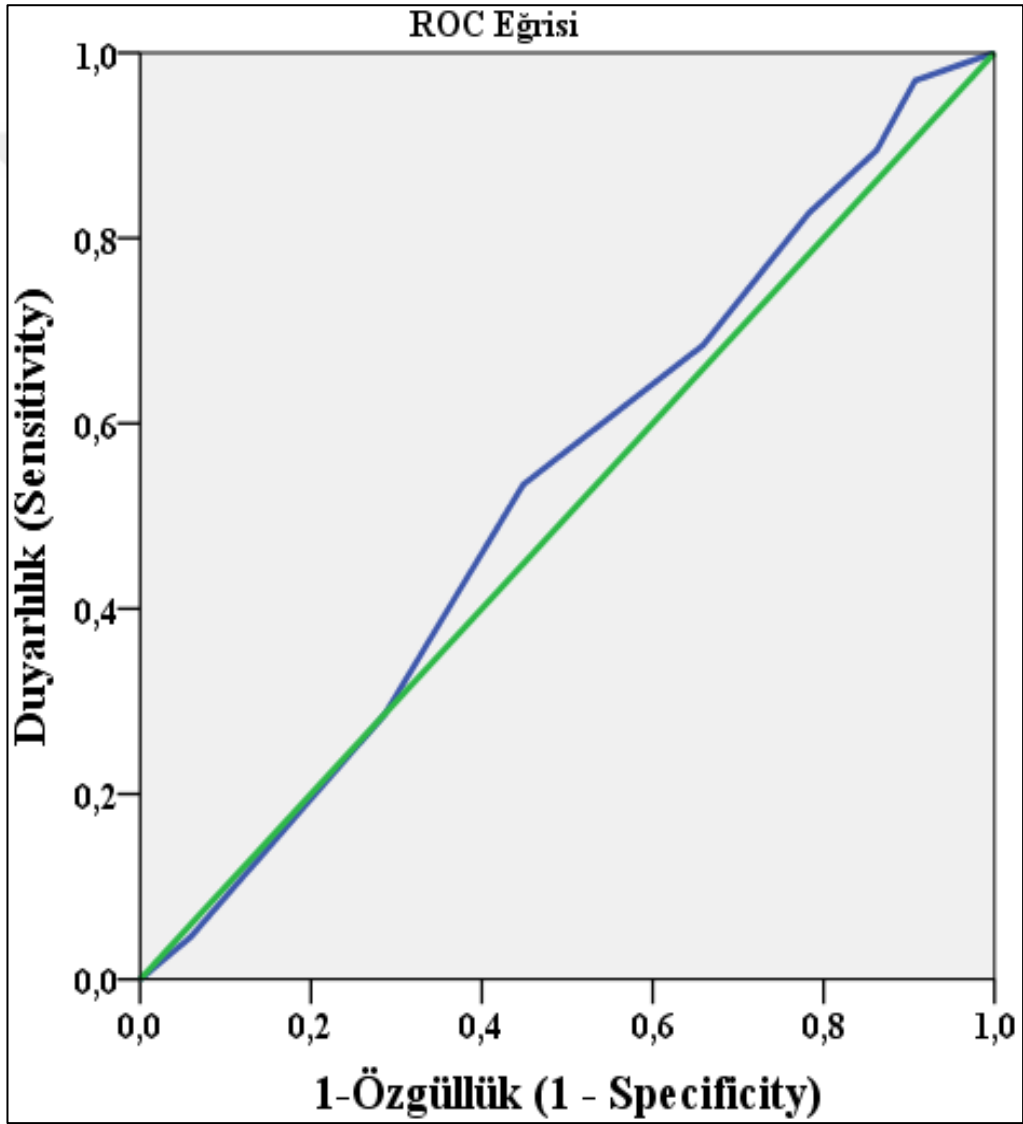
Tablo 44’de enzim düzeyi iki defa düşük gelen 11 hastanın enzim düzeyleri, semptom sayıları, ve kas yıkım belirteci olan laboratuvar değerleri dağılımları verilmiştir. Bu 11 hastada α -glukozidaz-1 sonuçlarına göre en düşük enzim düzeyi 1,30 $\mu\text{mol/I/h}$ ile Hasta-1 de görülmüşken, α -glukozidaz-2 sonucu en düşük saptanan hasta 0,70 $\mu\text{mol/I/h}$ ile Hasta-10 olmuştur. Hastaların toplam semptom sayılarına göre dağılımına bakıldığında ortalama semptom sayısının 5,18, özgül semptom sayının 3,09, özgül olmayan semptom sayısının 1,90 olduğu görülmektedir (Tablo-44).

Tablo 44: Alfa-Glukozidaz enzim düzeyi iki defa düşük gelen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Enzim Düzeyi İki Defa Düşük Gelen Hasta Grubu	Yaş (yıl)	α -glukozidaz-1 ($\mu\text{mol/l/h}$)	α -glukozidaz-2 ($\mu\text{mol/l/h}$)	Toplam Semptom Sayısı	Özgül Semptom Sayısı	Özgül Olmayan Semptom Sayısı	CK (u/L) (7-170)	CK-MB (u/L) (0-24)	LDH (u/L) (0-247)	ALT (u/L) (5-33)	AST (u/L) (5-32)
Hasta-1	15	1,30	3,20	4	2	2	115	20,27		14,93	18,66
Hasta-2	16	1,90	1,60	5	3	2	61	15,17		7,94	14,81
Hasta-3	14	3,00	3,30	3	2	1	50	9,00	224	7,00	14,00
Hasta-4	17	3,00	1,90	4	2	2	78	10,03	203	9,46	11,95
Hasta-5	14	2,20	2,50	3	2	1	110	17,00		7,00	13,00
Hasta-6	15	2,80	2,30	5	3	2	57	10,09		10,00	12,00
Hasta-7	17	2,70	3,10	8	5	3	60	8,94	192	12,78	15,31
Hasta-8	5	2,90	2,50	3	3	0	81	45,00	264	12,00	33,00
Hasta-9	2	2,50	2,30	5	4	1	248	72,00		490,00	460,00
Hasta-10	1	1,80	0,70	10	6	4	142	35,00	346	30,45	47,75
Hasta-11	1	2,40	2,40	7	4	3	49	23,45	428	28,00	60,00

4.7. Çalışma ROC Eğrisi

Şekil-17'de hastaların enzim düzeylerinin $\leq 3,3$ (EDD) ve $>3,3$ (EDN) olmasının semptom sayıları üzerindeki etkisi için yapılan ROC eğrisi yer almaktadır. Oluşturulan GBPH semptom belirleme listesinin (Tablo-8) enzim düzeyi için tanısal değerinin (AUC) %52,9 olduğu görülmüş, ayrıca EDD olan hastalarda semptom sayısı sınır değerinin 4,5 olduğu belirlenmiştir (Şekil-17)



Şekil 17: Hastaların enzim düzeylerine göre semptom sayılarına ilişkin ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı (GBPH) nadir görülen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. GBPH dünya genelinde 1/40.000 (4) ile 1/145.000 (105) arasında prevalansı olduğu varsayılan fakat yüksek riskli hasta grupları incelendiğinde ve yenidoğan taramaları sıklaştırıldığında prevalansının çok daha yüksek olabileceği düşünülen bir glikojen depo hastalığıdır (3). GBPH Pompe Hastalığı'nın (PH) 1 yaş ile 80 yaş arasında görülen klinik formudur. GBPH'nin PH gibi akut, ilerleyici, geri dönüşümsüz bir klinik tablosu yoktur. GBPH kronik, enzim replasman tedavisi (ERT) alındığında hastalığın ilerlemesinin durması mümkün olan bir Pompe Hastalığı formudur. GBPH'nin nadir görülmesi ile beraber klinik ve semptomatolojik olarak heterojen bir görünümü olması sebebiyle hastalığın tanı süreci uzamakta, hastalar GBPH tanısı almadan önce farklı tanılar ve tedaviler almaktadır (2). Hastalığın ilk ortaya çıkma süreci ile tanı alma süreci arasında uzun bir süre olduğundan hastalığa bağlı kronik sağlık sorunları ve komplikasyonlar görülebilmektedir. GBPH tanısının erken saptanması hastalığın tedavisinin erken başlamasına, gereksiz tanı ve tedavi masraflarının azalmasına yardımcı olmakla beraber hastaların yaşam kalitelerinin artmasına ve hastalığın ilerleyerek kronik komplikasyonlarının olmasına engel olacaktır (3).

Dünyada nadir görülen GBPH'nin erken tanısının konulması ve tanı algoritması oluşturulması amacıyla yapılan çalışmamızda ÇSH, FTR, Kardiyoloji polikliniklerine başvuran 3000 hastaya veya hastaların ailelerine GBPH semptom belirleme listesindeki sorular (Tablo-8) yöneltilmiştir. GBPH Semptom belirleme listesinde hastalara, omuzlarında, bacaklarında, kalçasında zayıflık ve güçsüzlük olup olmadığı, yalpalayarak yürüyüp yürümediği, sık sık kas ağrıları olup olmadığı, sık sık düşüp merdiven çıkmakta zorlanıp zorlanmadığı, bebeklik döneminde emeklemekte ayakta durmakta zorlanıp zorlanmadığı veya geç öğrenip öğrenmediği, omurga eğriliği (skolyoz) olup olmadığı, ara ara özellikle uyurken nefes almakta güçlük çekip çekmediği, inme geçirip geçirmediği, sabah saatlerinde baş ağrısı olup olmadığı, gündüz uyku hali olup olmadığı, fiziksel olarak yaşıtlarına uyum sağlayıp sağlamadığı, yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulup yorulmadığı, bilinen bir kalp

hastalığı olup olmadığı, solunum yetmezliği veya solunum cihazına bağlı olup olmadığı soruları yöneltilmiştir. Hastalara veya hastaların ailelerine yöneltilen GBPH semptom belirleme listesindeki sorular neticesinde GBPH düşünülen hastalardan örnek kan alınmıştır.

GBPH’de iskelet-kas sistemi, solunum sistemi, nörolojik sistem, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ile duyu ve endokrin sistem tutulumu olmaktadır. En sık iskelet kas sistemi ve solunum sistemine ait semptom ve bulgular görülmektedir. Daha az sıklıkta ise nörolojik sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ile duyu ve endokrin sisteme ait semptom ve bulgular görülmektedir (3; 32). Bu nedenle çalışmamızın araştırma grubunu ÇSH, FTR ve Kardiyoloji bölümlerine başvuran hastalar oluşturmuştur. Hastanemiz Erişkin Nöroloji bölümü çalışmaya dahil olmayı kabul etmediği için bu bölüme başvuran hastalarla ilgili bir yorum yapamıyoruz. Belki onlarda katılsaydı sonuçlar farklı etkilenebilirdi. İleride yapılacak farklı bir çalışmada bu yön göz önünde bulundurulabilir. Ancak bizim birincil amacımız semptom belirleme listesinin etkinliğini araştırmak olduğundan bu bölümün çalışma dışında kalmasının birincil amacımıza yönelik bir etkisi olduğunu düşünmüyoruz.

Araştırma grubundaki hastaların büyük bir kısmını 18 yaş altı hastalar (%87,8) oluşturmuştur. Bu hastaların ortalama yaşları $11,06 \pm 12,92$ yıldır. Hastalar eşit bir şekilde çocuk ve erişkin hasta olabilirdi ancak klinik çalışma düzeninde erişkin hastalara ulaşma şansımız çok az olduğu için hastaların büyük çoğunluğunu ÇSH bölümüne başvuran hastalar oluşturmuştur. Almeida ve arkadaşları Portekiz’de proksimal kaslarda güçsüzlüğü ve hipotonisi olup CK değeri yüksek olan 99 hastanın sağlık verilerini taramışlar ve 4 GBPH tanısı koymuştur. Bu 4 hastanın semptom ve bulguların ortalama başlangıç yaşı 24,9 yıldır (106). GBPH uzun yıllar semptom ve bulgu vermeden seyredabilen, kronik komplikasyonları olabilen bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda EDD erkek hastalarda yaş ortalaması $14,93 \pm 15,13$ saptanmıştır. Hastalığın ortalama semptom başlama yaşının 20 yaş üzeri olduğu düşünüldüğünde (39; 106) henüz semptomların görülmediği 18 yaş altı hastalarda GBPH tanısını atlamış olabiliriz. Ayrıca enzim düzeyleri tekrarlı düşük gelen 11 hastanın tamamı 18 yaş altı hastalardır. Diğer yandan ise, çalışma grubumuzdaki EDD olan hastaların yaş

ortalamaları EDN olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0,005$) ve Güney Kore’de yayınlanan bir çalışmada da 5 Çocuk pompe hastasının 2 tanesi GBPH olup semptom başlama yaşı 17 yaş olarak belirtilmesi nedeniyle (107) bu hastalığın 18 yaş altında da bulgu verebileceğini vurgulamak istiyoruz. Bu nedenle, çalışmamıza 1-18 yaş grubunun dahil edilmesinin sonuçlarımızı çok fazla etkilediğini düşünmüyoruz.

Araştırma grubundaki kadın hastaların oranı erkek hastalara göre daha fazladır (Kadın: %52,2 (n=1566), Erkek: %47,8 (n=1434)) ancak GBPH OR geçiş gösterdiği için bu farklılığın sonuçlarımızı etkileyeceğini düşünmüyoruz.

Araştırma grubundaki 3000 hastaya uygulanan anket sonrası en az 1 özgül ve 2 özgül olmayan ile en az 2 özgül semptom ve bulguya sahip 477 hastadan GBPH düşünülerek a-glukozidaz enzim düzeyi için kan örneği alınmıştır. GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına (Tablo-17) göre FTR’ye başvuran hastaların %62,1’inden, ÇSH bölümüne başvuran hastaların %10,9’undan, kardiyoloji bölümüne başvuran hastaların %20,6’sından kan alınmıştır. ÇSH’ye ve Kardiyolojiye başvuran hastaların büyük çoğunluğundan, kan alınmamışken, FTR’ye başvuran hastaların büyük çoğunluğundan kan alınmıştır ($p<0,005$). Bu sonuç bize GBPH olgu bulma çalışmalarında FTR bölümüne başvuran hastalarda sorgulamada bu hastalığın mutlaka göz önünde bulundurulması gerektirdiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar bize GBPH semptom belirleme listesindeki semptom ve bulgular açısından FTR bölümünün çalışma için seçilmesinin doğru bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

GBPH’nin tanı ve tedavi sürecinde beslenme durumu önemli prognostik faktörlerden biridir. GBPH tüm sistemleri tutabilen, ilerleyici bir hastalık olabileceğinden, GBPH olduğu bilinen hastaların beslenme durumu yakın takip edilmelidir. Berger ve ark. Amerika Birleşik Devletleri’nde GBPH tanısı konulan, ortalama yaşları 38 olan 22 hastayı incelemişler ve bu hastaların ortalama VKİ’lerini 23,5 kg/m² olarak saptamışlardır (48). Biz çalışmamızda çalışma grubunda yer alan ve yaş ortalamaları 25,7 olan hastaların VKİ ortalamasını 22,4 kg/m² olarak saptadık. Çalışmamızda 18 yaş altı hastaların büyük çoğunluğunu normal kilolu hastalar oluşturmuşken, 18 yaş üstü hastaların büyük çoğunluğunu fazla kilolu ve obez hastalar oluşturmuştur ($p<0,005$). Bu durum, yaş arttıkça hastaların ek hastalıklarının

artmasına ve metabolik hızlarının yavaşlamasına bağılı olduğu düşünülebilir. Biz çalışmamızda EDD olan hastalarda kilo ortalamasını 51 kg, VKİ ortalamasını 21,01 kg/m² saptadık. Çalışmamızdaki tüm hastaların kilo ve VKİ ortalamalarına bakıldığında EDD olan hastaların kilo ve VKİ ortalamaları EDN olan hastalara göre daha düşük saptadık (p<0,005). Ravaglia ve ark. İtalya’da GBPH olan 11 hastayı incelemişler ve bu hastaların başlangıç VKİ ortalamalarını 20,9 olarak olarak saptamışlardır. Daha sonra bu hastalara ERT uygulanmış ve hastaların VKİ ortalamaları anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Yine aynı çalışmada düşük VKİ ortalamasının GBPH’de özellikle motor gelişim ve solunum sistemi semptom ve belirtilerinde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (108). GBPH ilerleyici, kronik komplikasyonları olan, hastaların büyüme ve gelişmesini doğrudan etkileyen bir hastalıktır. GBPH’de hastaların tedavisi sürecinde diğer tüm klinik duruma ek olarak beslenme durumu da yakından takip edilmelidir.

Kan örneği alınan ve alınmayan hastalar bölümlere başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldığında, kan örneği alınan hastalarda en sık başvuru şikayeti kardiyovasküler sistem şikayetleri olmuşken, kan alınmayan hastaların en sık başvuru şikayeti solunum sistemi şikayetleri olmuştur (p<0,005). GBPH, İBPH kadar kardiyovasküler tutulumu ön planda olan bir hastalık değildir. Kardiyovasküler tutulum daha çok İBPH’de görülmektedir. Bizim çalışmamızda başvuru şikayeti olarak kardiyovasküler şikayetlerin daha sık görülmesinin sebebi 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hastalarda çocuk kardiyoloji ve yetişkin kardiyoloji hastalarının çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklandığı söylenebilir. Kan alınmayan hastalarda ise en sık solunum sistemi şikayetlerinin görülmesinin sebebi, araştırma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunu 18 yaş altı hastaların oluşturması ve araştırmanın yapıldığı dönemde üst ve alt solunum yolları hastalıklarının daha sık görülmesinden dolayı olduğu düşünülebilir. Araştırma grubundaki hastaların ÇSH, FTR, Kardiyoloji bölümlerinde muayene edilen, herhangi bir hastalığa sahip bireylerden oluşmasının bu duruma etkisi olduğu düşünülebilir. EDD olan 134 hastanın en sık başvuru şikayeti kardiyovasküler şikayetlerdir (%35,8). Ancak çok fazla akla gelmeyen gastrointestinal sisteme ait şikayetlerde enzim düzeyi düşük olan hastalarda ikinci sıklıkta (%26,1) görüldüğü belirlenmiştir. Ayrıca gastrointestinal sistemi şikayeti ile başvuran hastalara tek başına

baktığımızda bu hastaların yarısından fazlasında (%55,6) enzim düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Karabül ve arkadaşları Almanya’da GBPH olan hastalarda gastrointestinal sistem ile ürogenital sistem şikayetlerini taramışlar ve özellikle bu hastalarda gaita inkontinansı, idrar inkontinansı ile diyare insidansının normal popülasyona göre daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (108). Buna göre sadece kardiyovasküler, solunum veya nörolojik sistem şikayetlerinde değil, ayrıca gastrointestinal sisteme ait gaita inkontinansı, yutma güçlüğü, kronik diyare, karın ağrısı, kusma, reflü gibi şikayetlerle ve idrar inkontinansı ile başvuran hastalarda da GBPH düşünülebilir.

GBPH’de özellikle iskelet kas-sistemi ve solunum sistemi ön planda etkilenirken, daha az sıklıkta ise kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik sistem ve duyu-endokrin sistem etkilenir. Kim ve ark. Güney Kore’de PH tanısı olan 5 hastayı taramışlar ve bu hastalarda en sık semptom ve bulgunun proksimal kaslarda güçsüzlük olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada hastalarda yapılan ekokardiyografik incelemenin normal olduğu görülmüştür (110). Guimaraes ve ark.’nın Portekiz’de diyafram paralizi olan ve GBPH tanısı alan 3 hastayı taramışlar ve bu hastalarda da en sık semptom ve bulgunun iskelet-kas sistemine ait olduğunu görmüşlerdir (102). Biz çalışmamızda EDD olan hastalarda en sık başvuru şikayetinin kardiyovasküler şikayetler, EDN olan hastalarda ise iskelet kas sistemi şikayetleri olduğunu saptadık ($p<0,005$). Bu çalışmada EDD olan hastalarda en sık başvuru şikayetinin kardiyovasküler şikayetler olmasında çocuk ve erişkin kardiyoloji hastalarının çalışmada daha fazla yer almasından kaynaklandığı düşünülebilir. EDD olan erkek hastalarda en sık gastrointestinal şikayetler, kadın hastalarda kardiyovasküler şikayetler ön planda olduğu düşünülecek olursa bu anlamlı farklılığın kadın hastalardan kaynaklandığı görülmektedir (Tablo-29) ($p<0,005$). GBPH’de kardiyovasküler sistem tutulumu İBPH kadar belirgin değildir. Bunun sebebi kardiyak dokuda daha yüksek α -glukozidaz enzim düzeyi olduğu düşünülmektedir (56). Bu hastalarda özellikle WPW (39), sol ventrikül anevrizmasına bağlı sol ventrikül dilatasyonu (55) görülmektedir. Müller-Felber ve ark. Almanya’da 38 GBPH tanısı olan hastayı taramışlar ve bu hastaların 3’ünde WPW sendromu saptamışlardır (32). Kardiyovasküler tutulum GBPH’de iskelet-kas sistemi ve solunum sistemi tutulumu

kadar sık olmasa da WPW sendromu olan, sol ventrikül dilatasyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülebilir. Bu hastalarda GBPH'nin mutlaka akla gelmesi ve araştırılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Çalışmamızdaki GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketini (Tablo-8) hastalık için özgül ve özgül olmayan semptomlar belirlenerek hazırlandı. Özgül semptom ve bulgulardan olan iskelet-kas sistemi belirtileri GBPH tanısında olmazsa olmaz olduğundan dolayı araştırma grubundaki hastalarımıza iskelet kas sistemine ait 6 soru sorduk. Özgül semptom ve bulgulardan olan "sık sık kas ağrıları yaşaması" şikayeti EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,005$). Remiche ve ark. Belçika'da CK'sı yüksek olan 99 hastayı taramışlar ve 12 hastada α -glukozidaz düzeyini tekrarlandığında düşük saptamışlardır. Bu hastalarda görülen en sık semptom ve belirtinin proksimal kas güçsüzlüğü olduğu görülmüşken (%73,4), ikinci en sıklıkta saptanan semptom hastalarda var olan kas ağrıları (%21,2) olmuştur (111). Çalışmamızda EDD olan hastaların yaşadığı kas ağrılarının EDN olan hastalara göre anlamlı derecede fazla görülmesi bu çalışmayı destekler niteliktedir. GBPH'de kas ağrıları proksimal kas güçsüzlüğü kadar sık görülmemekle birlikte, kas ağrıları olan bir hastada GBPH ayırıcı tanısında düşünülmesi ve akılda tutulması gerekebilir.

EDD olan ve EDN olan hastaların GBPH semptom belirleme listesine (Tablo-8) vermiş oldukları cevapların kadın ve erkek cinsiyete göre analizi yapıldığında, özgül semptom ve bulgulardan olan omuzlarda, bacaklarda ve kalçada zayıflık güçsüzlük olması kadın hastalarda, erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,005$). Bu durumun sebebi toplumda kadınların erkeklere göre iş yükünün daha fazla olması olabilir. Dolayısıyla kadınlarda proksimal kas gücü zayıflığının fazla olmasının doğrudan GBPH ile bağlantısı olduğu düşünülmemelidir. Bu sorular farklı bir çalışmada normal popülasyona sorulduğunda farklı sonuçlar elde edilebilir. Özgül olmayan semptom ve bulgulardan olan gündüz uyku hali yaşama oranı kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı olarak fazla gibi görünse de p değeri 0,005'e çok yakın olması nedeniyle anlamlı bir fark olduğunu düşünmüyoruz. Papadimas ve ark. Yunanistan'da 5 GBPH vakasını taradıkları bir çalışmada, bu hastaların 4'ünün kadın, 1'inin ise erkek cinsiyet olduğunu saptamışlardır (112). Yine

benzeri bir çalışmada Golsari ve ark. Almanya’da proksimal kas güçsüzlüğü olan hastaların %52,2’sinin erkek, %47,8’inin kadın cinsiyette olduğunu saptamışlar (113). Çalışmamızda, GBPH tanısında hastaların semptom belirleme listesindeki sorulara verdikleri cevaplar ve yapılan diğer çalışmalar göz önüne alındığında kadın ve erkek cinsiyet arasında GBPH tanısı açısından belirgin farklılık olduğu düşünülmemelidir.

GBPH’de semptom ve bulguların başlangıç zamanı açısından farklı çalışmalarda farklı sonuçlar ile karşılaşılabılır. Musumeci ve ark. İtalya da 17 merkezi dahil ederek yaptıkları bir çalışmada GBPH tanısı koydukları 17 hastada ortalama semptom başlangıç yaşını 5 yaş olarak saptamışlardır (114). Başka bir çalışmada ise Ravaglia ve ark. İtalya’da GBPH tanısı alan 11 hastayı taramışlar ve bu hastaların semptom başlangıç yaşını 28,6 yıl olarak saptamışlardır (108). Dolayısıyla GBPH semptom ve bulgu verme zamanıyla ilgili farklı çalışmalar gerekebilir. Bizim çalışmamızda özgül olmayan semptom ve bulgulardan olan hastaların bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemediği veya geç öğrendiğinin sorgulandığı soruda ‘‘Evet’’ cevabı veren EDD erkek hastaların ortalama enzim düzeylerinin ‘‘Hayır’’ cevabı verenlerden anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Özgül semptom ve bulgulardan olan hastaların ‘‘sık sık kas ağrısı yaşaması’’ ile ilgili soruda ise EDD olan erkeklerde ‘‘Evet’’ cevabı veren hastaların ortalama enzim miktarının ‘‘Hayır’’ cevabı verenlerden anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. GBPH 1yaşından sonra semptom ve bulgu veren kalıtsal metabolik bir glikojen depo hastalığıdır. Bebeklik döneminde nöromotor gelişiminin tamamlayamayan ya da geç tamamlayan bir hastada ayırıcı tanıda GBPH düşünmek gerekebilir. Bizim çalışmamızda semptom belirleme listesinde yer alan ve özgül olmayan bir soru olan yaşamın ilk yıllarında nöromotor gelişim geriliği gözlenmesinin GBPH tanısında göz ardı edilmemesi gereken bir belirti olduğunu düşündürebilir. Bu durum çalışmamıza başlamadan önce bebeklik dönemindeki nöromotor gelişim geriliğini sorguladığımız bu sorunun özgül semptom ve belirtiler arasına alınması gerektirdiğini bize düşündürmektedir.

Çalışmamızda GBPH semptom belirleme listesine verilen cevaplara göre EDD olan kadın hastalarda yaş arttıkça, özgül semptom sayılarının da artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,005$). Çalışmamızdaki özgül semptom ve bulgular özellikle iskelet-

kas ve solunum sistemine aittir. Jastrzebska ve ark. Polonya’da GBPH tanısı alan 10 hastayı taramışlar ve 18 yaş üstü hastalarda hastalığa bağlı semptom ve bulguların daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada 18 yaş altı hastalarda kas ağrıları ve CK yüksekliği ön planda iken, 18 yaş üstü hastalarda CK yüksekliği ve kas ağrılarına ek olarak proksimal kas güçsüzlüğü ile beraber solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları da saptanmıştır (115). Normal popülasyonda yaşın ilerlemesiyle beraber vücudumuzda katabolik süreç anabolik sürecin önüne geçerek, çevresel faktörlerin de (hava kirliliği, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı v.b) etkisiyle özellikle iskelet-kas sistemi ve solunum sistemine ait semptom ve bulgular toplumda görülebilir. Bizim çalışmamızda EDD olan kadın hastalarda özgül semptom sayısının yaş ile arttığı görülse de GBPH’ye yönelik ileride yapılabilecek olgu bulma çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilebilir.

GBPH kaslarda oluşan miyopatiye bağlı olarak özellikle çizgili kasları tutan lizozomlarda glikojen birikimiyle karakterize bir glikojen depo hastalığıdır. Miyopatinin derecesine bağlı olarak çizgili kaslarda, kalp kasında ve düz kaslarda tutulum olabilir. GBPH’de kaslardaki yıkıma bağlı olarak kanda CK, CK-MB, LDH, AST, Ürik asit değerleri normal referans değerlerinin üzerine çıkabilir. Müller-Felber ve ark. Almanya’da GBPH tanısı almış 38 hastayı taramışlar ve bu hastalarda 4 tanesi hariç geri kalanının CK değerini normalin üzerinde olduğunu görmüşler ve geri kalan hastalarda ortalama CK değerini 791 u/L olarak saptamışlardır (39). Musumeci ve ark. İtalya’da CK değeri yüksek veya proksimal kas güçsüzlüğü şikayeti olan 1051 hastayı dahil ettikleri 17 merkezli bir çalışma yapmışlar ve hastaların %59’unda CK yüksekliği ile proksimal kas güçsüzlüğünün beraber olduğunu göstermişlerdir (114). Bizim çalışmamızda EDD olan hastalarda CK, CK-MB, LDH, ürik asit değerleri EDN olan hastalara göre düşük saptanmıştır. Kas yıkım belirteçleri olan bu laboratuvar parametrelerinin EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre düşük saptanması GBPH tanısından bizi uzaklaştırırsa da GBPH tanısı alan hastalarda bazen CK, CK-MB, LDH, ürik asit değerleri normal referans aralıklarında olabilir, örneğin Guimaraes ve ark. Portekiz’de diyafram paralizi olan 18 hastayı tarayıp ve 3’ünde GBPH saptamışlar ve bu hastalarda ortalama CK değerinin 152 u/L olduğunu görmüşlerdir (102). Bizim çalışmamızda da EDD olan hastalarda enzim düzeylerinin EDN olan

hastalara göre düşük saptanması GBPH’de kas yıkım belirteçleri olan bu enzimler ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermesi açısından önemlidir. GBPH’de genellikle kanda ortalama AST değerinin ALT değerine göre daha yüksek olması beklenir. Çalışmamızda EDD olan hastalarda ortalama AST değeri ALT değerine göre yüksek olarak saptansa da ALT ve AST değerleri normal referans aralıklarında olduğu için bunun anlamlı bir sonuç olduğunu söyleyemeyiz. Papadimas ve ark. Yunanistan’da GBPH tanısı almış 5 hastayı incelemişler ve bu hastalarda ERT tedavisi sonrası CK, ALT, AST, LDH değerlerinin düştüğünü görmüşlerdir (112). Sonuçlarımız ve literatür bilgisi birlikte değerlendirildiğinde herhangi bir hastada, özellikle iskelet kaslarına özgül olan CK, LDH ve AST değerlerinin normal veya düşük saptanmasının hastalığı ekarte ettirmeyeceğini ve GBPH tanısından hemen uzaklaşılması gerektiği görülmektedir.

GBPH doğal seyrinde, inflamatuvar süreçler klinik ilerleyiş açısından prognostik değere sahip olabilir. Hastalık sırasında meydana gelen herhangi bir solunum sistemi şikayeti kandaki inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine sebep olabilir. Bizim çalışmamızda EDD ve EDN olan hastalar kandaki inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırıldığında EDD hastalardaki ortalama prokalsitonin düzeyinin EDN olan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. EDD olan hastalarda tam kanda lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesi ortalamaları da EDN olan hastalara göre yüksek saptanmış olsa da bu durumun anlamlı olduğu söylenemez. EDD olan hastalarda bu enzimlerin cinsiyetlere göre kan düzeyleri ortalamalarına bakılırsa, erkek hastalarda CK, CK-MB, HMG ve kandaki lenfosit yüzdesinin kadın hastalara göre anlamlı daha yüksek olduğu görülür ($p<0,005$). Çalışmamızdaki hastalar farklı yaş gruplarından, sosyokültürel çevrelerden, mesleklerden ve bölümlerden seçilmiş hastalar olduğundan dolayı bu durumun GBPH’nin doğal bir sonucu olduğunu düşünmek doğru olmayabilir.

Çalışmamızda α -glukozidaz enzimi normal referans değerinin altında gelen 134 hastadan enzim düzeyini doğrulamak için tekrar kan örneği çalışılmasını planladık. Bu hastalardan toplam 71 hastaya ulaşılabildik ve ikinci α -glukozidaz düzeyi de normalin altında olduğu görülen 11 hasta saptadık. Bu 11 hastanın ortalama semptom sayısını 5,18, özgül semptom sayısını 3,09, özgül olmayan semptom sayısını

1,90 olarak belirledik (Tablo-44). Bu hastaların GAA mutasyon analizi sonuçları normal geldi. Mutasyon analizinin normal olması hastalığı dışlamaz diye düşünüyoruz, belki henüz bilinmeyen veya tanınmayan heterozigot bir mutasyon vardır ve/veya analizi yapan laboratuvarında bu mutasyon saptanmamış olabilir. Remiche ve ark. Belçika'da CK değeri yüksek 99 hastayı taramışlar ve 4 hastada α -glukozidaz enzimini iki defa düşük saptamışlardır. Çalışmanın sonucunda onaylanmış düşük alfa-glukozidaz enzim düzeyi olan hastalarda heterozigot gen mutasyonu olabileceğini düşünmüşlerdir (111). Enzim düzeyi normal referans değerinin altında gelen hastalarda tekrar enzim düzeyi çalışılmalı ve bu hastalarda tekrarlanan enzim düzeyi de düşük gelirse GAA gen analizi için genetik tetkik gönderilmelidir. Günümüze kadar GAA geni üzerinde yapılan genetik çalışmalarda 350 "Missense/nonsense", 74 "Splicing", 1 "Regulatory", 87 "Small deletions", 35 "Small insertions", 13 "Small indels", 18 "Gross deletions", 1 "Gross insertions", 5 "Complex" mutasyon saptanmıştır (116). Herzog ve ark. Almanya'da PH tanısı almış 42 hastanın genotip-fenotip ilişkisini incelemişler ve GBPH tanısı alan 39 hastada en sık c.-32-13T>G mutasyonu olduğunu ve bu mutasyonun GBPH tanısı almış hastalarda daha hafif klinik seyir gösterdiğini saptamışlardır (84). Bu çalışmada bu mutasyona ek olarak c.2297A >G, c.1370C>T, c.1076-22T>G, c.2014C>T mutasyonlarını da saptamışlardır. Montalvo ve ark. İtalya'da GBPH tanısı almış 40 hastayı incelemişler ve bu hastalarda en sık görülen mutasyonun c.-32-13T>G mutasyonu olduğunu saptamışlardır. Bu hastalarda ek olarak c.1465G>A, c.1645G>C, c.1626C>G, c.1551+1G>C, c.1655T>C ve c.1064T>C mutasyonları da saptanmıştır (83). Lee ve ark. Kore'de α -glukozidaz düzeyi normal referans değerinin altında saptanan 16 hastayı incelemişler ve 2 hastada GAA gen mutasyonu saptamışlardır. Bu çalışmada enzim düzeyi normalin altında gelen 14 hastada GBPH heterojenik patojenik varyantı olabileceği düşünülmüş ve ilerleyen zamanlarda 1 hastada c.2238G>C mutasyonu saptamışlardır. Bu 14 hastada G576S ve E689K heterozigot mutasyonları saptamışlardır (101). Bizim çalışmamızda hastaların GBPH olmadığı düşünüldüğü takdirde (mutasyonları negatif olduğu için) altın standart tanı testi enzim düşüklüğü olmasıyla birlikte her iki çalışılan lökosit α -glukozidaz düzeyi referans değerinin altında gelmesine rağmen hastalık hala ekarte edilememiş ve bu hastaların heterozigot mutasyonlara sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu konunun ileride farklı

çalışmalarla tekrar tartışılması uygun olur. Biz bu hastaların GBPH olduğunu düşünüp tedavi başlanması gerektiğini düşünerek hastalarımızı kontrole çağırdık ve ERT başlayacağız.

Sonuç olarak biz 477 hastayı içeren çalışma grubumuzdaki 11 hastada tekrarlanan enzim düzeyi düşüklüğü saptadık. GBPH'nin dünyadaki prevalansı 1/40.000 ile 1/145.000 olduğu varsayıldığında ve yenidoğan taramaları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda normal popülasyondaki sıklığa göre çok daha yüksek bir oran saptanmıştır (11/3000) (%0,36). Bu bizim GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketimizin GBPH olgularının erken tanınması yanında ileride yapılacak olgu bulma çalışmalarında yararı olabileceğini göstermiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2018 verilerine göre 2018 yılında 1 milyon 248 bin 847 canlı doğum olmuştur. Eğer GBPH yenidoğan taramalarında bakılan bir hastalık olsa idi yenidoğan döneminde tanı aşamasında yıllık ortalama 23 milyon 728 bin 93 TL harcama gerekecekti (α -glukozidaz SUT değeri 19 TL). Hastalığın prevalansının 1/40000 ile 1/145000 arasında olduğu düşünülürse biz 3000 hastada 11 hastada enzim düzeyini iki defa düşük bulduğumuzdan dolayı çalışmamızın ve hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi sonuçlarının maliyet-etkinlik açısından ülke ekonomisine katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Oluşturduğumuz GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketinin enzim düzeyi için tanısal değerinin %52,9 olduğu görülmüş ve ayrıca EDD olan hastalarda 4,5 semptom ve üzerinde semptom sayısının GBPH hastalığı açısından tanısal değeri olduğu görülmüştür (Şekil-17). Daha önce GBPH açısından tek merkezli ve bu kadar kapsamlı bir çalışma bulunmamasından dolayı ileride GBPH için daha geniş ve farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Araştırmamızdaki sonuçlar şunlardır;

1. Bizim bu çalışmadaki temel amacımız hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketiyle tanısı gözden kaçan Geç Başlangıçlı Pompe hastalarının erken tanı almasını sağlamaktı. Biz de bu amaca uygun olarak ÇSH, FTR ve Kardiyoloji bölümlerine herhangi bir şikayetle gelen 3000 hastaya GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketini uyguladık. Araştırma grubundaki 3000 hastanın 477'inde (%15,9) ön tanıda GBPH düşünerek α -glukozidaz enzim düzeyi çalıştık. Bu 477 hastanın 427'sinde lökosit α -glukozidaz düzeyi sonucu elde edilebilmiştir. Çalışma grubundaki 427 hastanın 134'ünde (%31,4) enzim düzeyi normal referans değerinin altında saptanmıştır. Enzim düzeyi normalin altında gelen bu hastaların 71'inde (%52,9) enzim düzeyi tekrar çalışılabilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre araştırma grubundaki 3000 hastanın 11'inde (%0,36) α -glukozidaz enzim düzeyi tekrarlı bir şekilde düşük saptanmıştır.
2. Enzim düzeyi tekrarlanan ve iki defa düşük gelen 11 hastanın tamamı 18 yaş altı hastalardan oluşmaktadır ve bu hastaların yaş ortalaması 10,6 yıl saptanmıştır. Bu 11 hastada GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi sonuçlarına göre ortalama semptom sayısı 5,18, özgül semptom sayısı 3,09, özgül olmayan semptom sayısı 1,90 saptanmıştır. Özellikle 18 yaş altı hastalarda tanıda GBPH düşünüldüğünde hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi uygulanmalı ve bu hastalarda α -glukozidaz enzim düzeyi çalışılmalıdır. GBPH'de altın standart tanı testi enzim düşüklüğü olmasıyla birlikte her iki çalışılan lökosit α -glukozidaz değerinin normal referans değerinin altında olması bu 11 hastada GBPH'ye ait heterozigot bir mutasyon olabileceğini göstermiştir. Enzim düzeyi normal referans değerinin altında gelirse tekrar enzim düzeyi çalışılmalı, gerekirse GAA genetik tetkiki gönderilmelidir. Bu hastalarda henüz belirlenmemiş GBPH heterozigot mutasyonları olabileceği düşünülerek ileri tetkik edilerek klinik takibe alınmalıdır.

3. Çalışmamızın bir diğer amacı hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketinin GBPH tanısı açısından etkinliğini değerlendirmektir. Bu amaca uygun olarak hastalık riskinin yüksek olduğu semptom sayısına ulaşmak için ROC analizi yaptık ve kesim değerini 4,5 saptadık. Bu değer için GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketinin tanısal değerinin %52,9 olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre herhangi bir sebeple hastaneye başvuran bir hasta hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketine göre 4,5 semptom ve bulgudan daha fazlasına ‘‘Evet’’ cevabı veriyorsa ayırıcı tanıda GBPH düşünülmesi ve α -glukozidaz enzim düzeyi için kan örneği alınmalıdır.
4. Araştırma grubundaki hastalardan herhangi bir şikayetle ÇSH, FTR ve Kardiyoloji bölümlerine başvuran ve GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketi uygulanan hastalardan kan alınma oranı en fazla olan bölüm FTR’dir ($p<0,005$). Herhangi bir sebeple FTR bölümüne başvuran hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, kas ağrıları, yalpalayarak yürüme, skolyoz ve egzersize tahammülsüzlük gibi GBPH’ye özgül iskelet-kas sistemi semptom ve bulguları varsa ayırıcı tanıda mutlaka GBPH düşünülmalıdır. Çalışma grubunda olup kan örneği alınan hastalarda kardiyovasküler sistem şikayetleri en sık başvuru şikayeti olurken, kan alınmayan hastalarda en sık başvuru şikayeti solunum sistemi şikayetleri olmuştur ($p<0,005$). GBPH, İBPH kadar kardiyovasküler tutulumu ön planda olan bir hastalık olmasa da çocuk kardiyoloji ile erişkin kardiyoloji bölümlerine başvurup GBPH semptom belirleme listesindeki şikayet ve bulgulardan herhangi birine sahip olan ve WPW, sol ventrikül dilatasyonu gibi GBPH’ye özgül kardiyovasküler bulguları olan hastalarda GBPH düşünülerek α -glukozidaz enzim düzeyi çalışmalıdır.
5. Çalışma grubundaki hastalarda GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketindeki özgül semptom ve bulgulardan ‘‘Hasta sık sık kas ağrıları yaşar’’ için verilen ‘‘Evet’’ cevabı ‘‘Hayır’’ cevabına göre anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,005$). EDD olan hastalarda en sık başvuru şikayeti kardiyovasküler şikayetler olmuşken, EDN olan hastalarda iskelet-kas sistemi şikayetleri olmuştur. EDD erkek hastalarda gastrointestinal sistem

şikayetlerinde, EDD kadın hastalarda ise kardiyovasküler sistem şikayetlerinde diğer başvuru şikayetlerine göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptanmıştır ($p<0,005$). Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran özellikle de kadın cinsiyette olup kardiyovasküler şikayetleri olan (göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne gibi) hastalarda diğer sistem muayeneleri de yapılmalı ve ayırıcı tanıda GBPH düşünülüyorsa bir metabolizma uzmanına yönlendirilmelidir. GBPH’de gastrointestinal sistem şikayetleri iskelet-kas ve solunum sistemi şikayetleri kadar ön planda olmamasına rağmen hastaneye başvuran özellikle erkek hastalarda çiğneme ve yutma da zorlanma, malnütrisyon, GÖRH, makroglossi, kronik diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal sisteme özgül semptom ve bulgular var ise ayırıcı tanıda GBPH düşünülmalıdır. GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketindeki özgül semptom ve bulgulardan “Hastanın omuzlarında, bacaklarında ve kalçasında zayıflık ve güçsüzlük vardır” için EDD olan kadın hastalar erkek hastalara göre daha yüksek oranda “Evet” cevabı vermişlerdir. Özgül olmayan semptom ve bulgulardan ise “Hastanın gündüz uyku hali vardır” için kadın hastalar erkek hastalara göre daha yüksek oranda “Evet” cevabı vermiştir ($p<0,005$). GBPH iskelet-kas sistemi ve solunum sistemi başta olmak üzere çoklu sistem tutulumu olabilen bir hastalıktır. Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran ve özellikle kadın cinsiyette olan bir hastada proksimal kaslarda güçsüzlük olması durumunda GBPH hastalığı düşünülmeli ve metabolizma hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir. Hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesi değerlendirme anketine göre bir hastada uykuya meyil olması ve sürekli uyku hali özgül olmayan semptom ve bulgulardandır. Buna rağmen özellikle kadın cinsiyette olup hastaneye başvuran bir hastada gündüz uyku hali var ise ayırıcı tanıda GBPH düşünülmalıdır. EDD kadın hastalarda en yüksek “Evet” cevabı “Hasta sık sık kas ağrıları yaşar” sorusuna verilmişken, erkek hastalarda en yüksek “Evet” cevabı “Hasta yürürken veya egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulur” sorusuna verilmiştir ($p<0,005$). Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran özellikle kadın cinsiyette bir hastada sık sık kas ağrıları şikayeti varsa ayırıcı tanıda GBPH düşünülmelidir. Hazırladığımız GBPH semptom belirleme

listesine göre bir hastanın yürürken ve egzersiz yaptığı vakit çabuk yorulması özgül semptomlardandır. Hastaneye başvuran özellikle erkek cinsiyette olan bir hastada yürürken veya egzersiz sırasında çabuk yorulma şikayeti varsa ve bu duruma sebep olacak başka organik sebep bulunamadıysa ayırıcı tanıda GBPH düşünülmelidir. Özgül semptom ve bulgulardan "Hasta sık sık kas ağrıları yaşar" için "Evet" cevabı veren EDD erkek hastalarda ortalama enzim miktarı "Hayır" cevabı verenlerden istatistiksel anlamı olarak daha yüksek saptanmıştır. Özgül olmayan semptom ve bulgulardan "Hasta bebeklik döneminde emeklemeyi, ayakta durmayı ve yürümeyi öğrenemedi veya geç öğrendi" için "Evet" cevabı veren EDD erkek hastalarda ortalama enzim miktarı "Hayır" cevabı verenlerden istatistiksel anlamı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,005$). Hazırladığımız GBPH semptom belirleme listesinde yer alan özgül semptomlardan olan "sık sık kas ağrısı yaşama" şikayeti olup EDD olan hastalarda ortalama enzim miktarının daha düşük olması beklenirken çalışmamızda özellikle EDD erkek hastalarda enzim düzeyi daha yüksek saptanmıştır. EDD erkek hastalarda özgül olmayan semptom ve bulgulardan olan "hastanın bebeklik döneminde nöromotor gelişim geriliği yaşaması" şikayeti olanlarda enzim düzeyi bu şikayete sahip olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Buna göre özgül semptom ve bulgulardan olmasa bile bebeklik döneminde nöromotor gelişim geriliği yaşamış bir hastada ayırıcı tanıda GBPH düşünülmeli ve α -glukozidaz enzim düzeyi için kan örneği alınmalıdır.

6. Kas yıkım belirteçlerinden CK, LDH VE CK-MB EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre istatistiksel anlamı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,005$). Ortalama AST değeri EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre daha yüksek olsa da anlamlı farklılık söz konusu değildir. GBPH'de kas tutulumuna bağlı kas yıkım belirteçlerinin normal referans değerinin üzerinde olması beklenirken, çalışmamızda EDD olan hastalarda kas yıkım belirteçleri olan CK, LDH, CK-MB ortalama değerleri EDN olan hastalara göre düşük saptanmıştır. Buna göre hastaneye başvuran ve GBPH hastalığı düşünülen bir hastada kas yıkım belirteçleri normal saptansa bile GBPH klinik semptom ve

bulguları var ise GBPH için kan örneği alınmalı ve metabolizma hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.

7. İnflamatuvar cevap belirteçlerinden prokalsitonin EDD olan hastalarda EDN olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,005$). EDD olan hastalarda tam kanda lenfosit yüzdesi EDN olan hastalara göre yüksek olarak saptanmış olsa da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran iskelet-kas sistemi ve diğer GBPH sistem (solunum, nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, duyu-endokrin) tutulumları olan ve prokalsitonin değeri normal referans değerinin üzerinde saptanan bir hastada ayırıcı tanıda GBPH düşünölmeli ve α -glukozidaz enzim düzeyi çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Gündüz M (2018) Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği.Türkiye Anne,Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü Nadir Hastalıklar Farkındalık Günü Toplantısı-Sunum Kitapçığı,28 Şubat 2018,Ankara.
2. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II:acid a glucosidase(acid maltase)deficiency.In:Valle D, Beraudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors.The online metabolic and molecular bases of inherited disease, chap.135. Scriver's OMMBID Website.<http://www.ommbid.com/>.Accessed January 2008.
3. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE et al.Pompe disease diagnosis and management guideline.Genet Med 2006;8:267-288.
4. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al.Carrier frequency for glycogen storage disease type II IN New York an estimates of affected individuals born with the disease.
5. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, et al.Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible:results from the Taiwan Screening Program.Pediatrics 2008;122:e39-45.
6. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al.Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherland;implications for diagnosis and genetic counselling.Eur J Hum Genet 1999;7:713-716.
7. Kishnani PS, Howell RR.Pompe disease in infants and children.J Pediatr 2004;144:S35-S43.
8. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al.The natural course of infantile Pompe disease:20 oroginal cases compared with 133 cases from the literature.Pediatrics 2003;113:332-340.
9. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al.The natural course of non-classic Pompe's disease;a reiew of 225 published cases.J.Neurol 2005;252:875-884.
10. Bülbül S, Kara U.C.(2018) Awareness of the physicians on late onset pompe disease.

11. Dharssi, S., Wong-Rieger, D., Harold, M., & Terry, S. (2017). Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 63.
12. European Commission. (2018). DG Health and Food Safety. Public Health. Rare diseases policy. https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policyen. , Erişim tarihi: 10.11.2018.
13. Annemans, L., Aymé, S., Le Cam, Y., Facey, K., Gunther, P., Nicod, E., ... & Tomino, C. (2017). Recommendations from the European Working Group for value assessment and funding processes in rare diseases (ORPH-VAL). *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1.)
14. Desnick, R., J., Ioannou, Y., A., & Eng, C., M. (2001). a-Galactosidase a deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 3733–3774.
15. Phillips, D., & Leiro, B. (2018). Clinical outcome assessments: use of normative data in a pediatric rare disease. *Value in Health*, 21(5), 508-514.
16. Saudubray, J. M., Sedel, F., & Walter, J. H. (2006). Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *Journal of inherited metabolic disease*, 29(2-3), 261-274.
17. Kamboj, M. (2008). Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatric Clinics of North America*, 55(5), 1113-1127.
18. Modified from DiMauro S, Lamperti C:Muscle glycogenoses , *Muscle Nerve* 24:984-999, 2001.
19. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Joseph W, Behrman RE, Nelson Pediatrics 20th edition Glycogen Storage Disease; Chapter: XI s:492-s:495.
20. Bertorini TE, Vorgerd M, Deshauer M, et al.Neuromuscular disorders:Treatment and management.2010;22:409-412.
21. Swainmann K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N et al.Swainmann's Pediatric Neurology 6th edition Principles and Practise. 2018;39:s:738.
22. Lim JA, Li L, Raben N, et al.Frontiers in aging neuroscience, Pompe disease:from pathophysiology to therapy and back again, *Background and History*, 2014;6:177.

23. Engel AG, Hirshhorn R, Huie ML, Acid Maltase Deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. Third Edition. New York: McGraw-Hill; 2003. p1559-86.
24. Ploeg AT, Reuser AJ, Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342-53.
25. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Poeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):59-68.
26. Ausems MGEM, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJJ, Wokke JHJ. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-853.
27. Marshden D. Infantile onset pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med*. 2005;7:147-150.
28. Alejandre A, Diaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'amore F, Moris G et al. Trunk muscle involvement in late-onset pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(Suppl 2):S148-54.
29. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: result of phase I/II clinical trial, *Genet Med* 3:132-138, 2001).
30. Winkel LP, et al., The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J. NEUROL*, 2005. 252(8):P.875-84.
31. Koberl DD, Kishnani PS, Chen YT, Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J. inherit met. Dis* 2007;30:159-64.
32. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including longterm follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698-706.
33. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe Disease: unusual features and response to treatment. *J. Neurol* (2015) 262:968-978.
34. van Capelle C.I., van der Meijden J.C., van den Hout J.M.P et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:65.

35. Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. *Acta Myol* 2007;26:45-48.
36. Fukuda T, Ewan L, Bauer M, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006;59:700-708.
37. Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers :to see a world in a grain of sand. *Autophagy* 2007;3:546-552.
38. Ladoret P., Doppler V., Caillaud C. et al. Rigid spine syndrome revealing late-onset pompe disease. *Neuromuscul Disor.* 20(2010)128-130.
39. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including longterm follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698-706.
40. Engel AG, Hirschhorn R, Huie M, Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004:1559-1586.
41. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani PS, Jones HN. Expanding the phenotype of late-onset pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve*. 2011;44(6)897-901.
42. Hobson-Webb LD, Jones HN, Kishnani PS, Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:319-23.
43. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128. (Pt 3):671-677.
44. Beek NA, Verschuure H, Reuser AJ, Ploeg AT, Doorn PA, Poublon RM, Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:335-41.
45. Güngör D, Schober AK, Kruijshaar ME, Plug I, Karabul N, Deschauer M et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Mol Genet Metab*. 2013;109(4):371-6.
46. Roberts M, Kishnani PS, Ploeg AT, Müller-Felber w, Merlini L, Prasad S et al. The prevalence and impact of scoliosis in pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):574-82. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.011.

47. Johnson EM, Roberts M, Mozaffer T, Young P et al. Pulmonary function tests predict ventilator use in late onset pompe disease. *Neuromuscul Disord* 26(2016)136-145.
48. Berger KI, Chann Y, Rom WN, Oppenheimer BW, Goldring RM, Progression from respiratory dysfunction to failure in late onset pompe disease, *Neuromuscul. Disord.*26(2016), 481-489.
49. Ciccotto SE(2017), Pulmonary Hypertension As The Initial Clinical of Pompe Disease:Fit Clinical Decision Making, USA, 18.03.2017, 1257-420.
50. Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T. Respiratory failure in Pompe disease: treatment in noninvasive ventilation. *Neurology* 2005;64:1465-1467.
51. Stuart G, Ahmad N: Perioperative care of children with inherited metabolic disorders, *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 11(2):62-68, 2010; Fleisher L: *Anesthesia and uncommon Diseases*, ed5, Philadelphia, PA, 2006, Elsevier, pp 177.
52. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, et al. Urge Incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross sectional survey. *JIMD Rep* Aug 26 2014;17:53-61.
53. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late onset pompe disease. *Muscle Nerve* Mar 2012;45(3):319-33.
54. Sacconi S., Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salviati L, Bouhour F, Vial C, Duboc D, Laforet P, Desnuelle C(2014) Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset pompe disease, *Neuromuscular Disord.*24(2014)648-650.
55. Morais R, Chaves-Markman A, Miranda A, Amorim Í, Cavalcanti M, Markman M, Markman B, (2018) Chagasic cardiomyopathy and Pompe disease: case report, *Am J Cardiovasc Dis.*2018;8(2);19-23.
56. Herbert M, Cope H, Jennifer S, Kishnani PS(2018) Severe Cardiac involvement Is Rare in Patients With Late onset pompe disease and the common c.32-13T>G Variant: Implications for Newborn Screening. *J Pediatr* 2018;198:308-12.
57. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y(2018) A case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy, *Journal of stroke and cerebrovascular Disease*, Vol(27), No:11(November), 2018; pp:3046-3052.

58. Anagnostou E, Kemanetzoglou E, Papadimas G, Kararizou E, Evdokimidis I(2014)Extraocular muscle function in adult-onset Pompe disease tested by saccadic eye movements, *Neurolmuscular Disord.*24(2014)1073-1078.
59. Schneider J, Burmeister L, Rudser K, Whitley C, Utz JJ(2016)Hypothyroidism in late-onset Pompe disease, *Molecular Genet and Metabolism Reports* 8(2016)24-27.
60. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al.Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease:report from an international consensus meeting.*Mol Genet Metab* 2008;93:275-281.
61. Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D et al.Rapid diagnosis of late onset pompe disease by fluorometric assay of a-glucosidase activities in dried blood spots.*Mol Genet Metab* 2007;90:449-452.
62. Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G.Elevation of transaminase as an early sign of late-onset glycogenosis type II.*Eur J Pediatr* 1993;152:784.
63. van der Ploeg AT.Monitoring of pulmonary function in Pompe disease with new therapeutic perspectives.*Eur Respir J* 2005;26:984-985.
64. Wards NS, Hill NS.Pulmoner function testing in neuromuscular disease.*Clin Chest Med* 2001;22:769-781.
65. Syabbalo N.Assesment of respiratory muscle function and strength.*Postgrad Med J* 1998;74:208-215.
66. Wens S, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, Brujne M, Kruijshaar M, Tiddens H, van doorn P, van der P.(2015)Lung MRI and impairment of diafragmatic function in Pompe disease.*BMC Pulmoner Med* 2015, 15:54.
67. Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S.Adult acid maltase deficiency.*Muscle Nerve* 1993;16:672-676.
68. Daube JR, Rubin DI.Electrodiagnosis of muscle disorders.In:Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors.*Myology*, 3rd ed.New York:McGraw-Hill;2004:641.
69. de Jager AEJ, van der Vliet TM, van der Ree TC, Oosterink BJ, Loonen MC.Muscle computed tomography in adult-onset acid maltase deficiency.*Muscle Nerve* 1998;21:398-400.

70. Dlamini N, Jan W, Noorwod F, Sheehan J, Spahr R, Al-Sarraj S, Hulse JA, Hugges D, Champion MP, Jungbluth H(2008)Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid-maltase deficiency(Pompe disease)Neuromuscular Disord.18(2008):408-409.
71. An Y, Young SP, Hillman SL, Van Hove JL, Chen YT, Millington DS, Liquid chromatographic assay for a glucose tetrasaccharide, a putative biomarker for the diagnosis of Pompe disease.Anal Biochem 2000;287:136-143.
72. Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, Ranieri E, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of oligosaccharides in Pompe disease by electrospray ionization tandem mass spectrometry. . Clin Chem 2002;48:131-139.
73. Dhand UK, Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases. Curr Opin Pulm Med 2006;12:402–408.
74. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies.Neurol Clin 2000;18:151–165.
75. Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lugowska A, RolaR, Stepień T, Ryglewicz D, et al. Adult glycogenesis type II(Pompe’s disease): morphological abnormalities in muscleand skin biopsies compared with acid alpha-glucosidase activity. Folia Neuropathol. 2007;45:179–186.
76. Schoser BGH, Müller-Höcker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmüller H, et al. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. Neuropathol Appl Neurobiol 2007;33:544–559.
77. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acidmaltase deficiency. Neurology 2008;70:617–626.
78. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kay C, Scola RH(2013)Muscle biopsy in Pompe disease.Arq.Neuro, Psiquiatr.vol 71 no:5 Sao Paulo May 2013.
79. Zhang H, Kallwass H, Young SP, Carr C, Dai J, Kishnani PS, et al. Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe . disease.Genet Med 2006;8:302–306.
80. University of Washington, Seattle.Gene Tests.http://www.genetests.org.Accessed February, 2008.

81. Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alphasglucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:307–312.
82. Okumiya T, Keulemans JL, Kroos MA, Van der Beek NM, Boer MA, Takeuchi H, et al. A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes. *Mol Genet Metab* 2006;88:22–28.
83. Montolvo ALE, Bembi B, Donnarumma M, Filocamo M, Parenti G, Rossi Merlini M, Buratti E, De Flippi P, Dardis A, Stroppiano M, Ciana G, Pittis MG(2006) Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with Late onset glycogen storage disease type II. *Human Mutation Variation, Informatics and Diseases* vol(27) Issue(10):999-1006.
84. Herzog A, Hartung R, Reuser A, Hermans P, Runz H, Karabul N, Gökçe S, Pohlenz J, Kampmann C, Lampe C, Beck M, Mengel EA (2012) Cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease. German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012 7:35.
85. van der Ploeg, A.T, et al., A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*, 2010.362(15):p.1396-406.
86. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;11:210-9.
87. Regnery C. et al., 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J neurol*, 2011.
88. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer D, Larnold G, Pivnick E, Ottinger CJ, Robinson PH, Loo JC, Smitka M, Jardine P, Tato L, Chabrol B, McCandells S, Kimura S, Mehta L, Bali D, Skrinar A, Morgan C, Rangachari L, Corzo D, Kishnani PS, (2009), . Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease, *Genetics in Medicine*(11);210-219.
89. Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Winkel LPF, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human a-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:448-457.
90. US Food and Drug Administration(2006), Myozyme(Alglucosidase Alfa), (125141). Erişim:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125141s000_MyozymeTOC.cfm, Erişim tarihi:15.05.2019.

91. US Food and Drug Administration(2006), Lumizyme(Alglucosidase Alfa), (125291). Erişim:(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125291>), Erişim tarihi:15.05.2019.
92. US Food and Drug Administration(2014), United States Pompe Community Update. Erişim:(http://amda-pompe.org/downloads/news/2014-10-17_US_Pompe_Community_Update_MZ.pdf), Erişim tarihi:15.05.2019.
93. Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS, (2012)The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: A case series and literature review. *Molecular Genetics and Metabolism* Vol:106, Issue:3, 301-309.
94. Santos MO, Evangelista T, Conceicao I, (2018)Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in a late-onset Pompe disease patient during pregnancy, *Neuromuscular Disorders*, vol:28, issue:11, 965-968.
95. Chien YH, Lee NC, Huang HJ, Thurberg BL, Tsai FJ, Hwu WL, (2011), Later-Onset Pompe Disease: Early Detection and Early Treatment Initiation Enabled by Newborn Screening, *J Pediatr* 2011, 158:1023-7.
96. Papadimas GK, Spengos K, Konstantinopoulou A, Vassilopoulou S, Vontzalidis A, Papadoupoulos C, Michelakakis H, Manta P. Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy, *Clinical Neurology and Neurosurgery* , vol:113, Issue:4, 303-307.
97. Vielhaber S, Brejova A, Debska-Vielhaber Grazyna, Kaufmann J, Feistner H, Schoenfeld MA, Awiszus F, (2010), 24-Months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol:113, Issue:5, :350-357.
98. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, Rodolico C, De Flippi P, Danesino C, Toscano A, (2015)Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment, *J Neurology* . vol:262, issue:4, pp:968-978.
99. Vries JM, van der Beek NA, Hop WCJ, Karstes FPJ, Wokke JH, De Visse M, Van Engelen B, Kuks J, Van der Kooi A, Notermans NC, Faber CG, Verschuren J, Kruisshaar ME, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van Der Ploeg Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with . Pompe disease: an open-label single-center study, *Orphanet Journal of Rare Diseases*2012, 7:73.
100. Hansen JS, Pedersen EG, Gaist D, Bach FW, Vilholm OJ, Sandal B, Weitermeyer L, Nielsen K, Schlesinger FE, Preisler N, Vissing J, Andersen H, Screening for late-onset Pompe disease in western Denmark, *Acta Neurologica Scandnavica*, vol:137, Issue:1, 85-90.

101. Lee JH, Shin JH, Park HJ, Kim SZ, Mi Jeon Y, Kim HK, Kim DS, Choi YC, Targeted population screening of late onset Pompe disease in unspecified myopathy patients for Korean population, *Neuromuscular Disord*, vol:27, issue:6, 550-556.
102. Guimaraes MJ, Winck JC, Conde B, Minerio A, Raposo M, Moita J, Marinho A, Silva JM, Pires N, Andre S, Loureiro C, Prevalence of late-onset pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis, *Revista Portuguesa de Pneumologia* , Vol:23, Issue:4, 208-215.
103. Gort L, Coll MJ, Chabas A, (2007)Glycogen storage disease type II in Spanish patients: High frequency of c.1076-1G>C mutation, *Molecular Genetics and Metabolism*, vol:92, Issue:1-2, 183-187.
104. Van Diggelen, O. P., Oemardien, L. F., Kroos, M. A., Wind, H. K., Voznyi, Y. V., Burke, D., ... & Reuser, A. J. J. (2009). Enzyme analysis for Pompe disease in leukocytes; superior results with natural substrate compared with artificial substrates. . *Journal of inherited metabolic disease*, 32(3), 416-423.
105. Meikle P.J, Hopwood J.J, Clauge A.E, Prevalance of Lysosomal Storage Disorders, 1999.
106. Almeida V, Conceição Í et al.Screening for Pompe disease in a Portuguese high risk population.*Neuromuscular Disorders* 27(2017)777-781.
107. Kim M.S, Song A et all.Clinical and molecular characterization of Korean children with infantile and late-onset Pompe disease: 10 years of experience with enzyme replacement therapy at a single center.*Korean J.Pediatr* 2019;62(6);224-234.
108. Ravaglia S, Pichicchio A, Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response, *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:737–745.
109. Karabul N., Shudlarek A., Berndt J., Urge Incontinence and Gastrointestinal Symptoms in Adult Patients with Pompe Disease: A Cross-Sectional Survey.*JIMD Reports*, Volume 17 pp 53-61.
110. Kim M.S, Song A, Clinical and molecular characterization of Korean children with infantile and late-onset Pompe disease: 10 years of experience with enzyme replacement therapy at a single center, *Korean J Pediatr* 2019;62 (6);224-234.
111. Remiche G, Abramowicz M, Is late-onset type II glycogenosis underdiagnosed in Brussels andWallonia (Belgium)? *Neuromuscular Disorders* 26 (2016) S88–S212.

112. Papadimas G.K., Spengos K, Adult Pompe Disease;Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113(2011)303-307.
113. Golsari A, Nasimzadah A, Prevalence of adult Pompe disease in patients with proximal myopathic syndrome and undiagnosed muscle biopsy , *Neuromuscular Disorders* 28(2018)257-261.
114. Musumeci O, la Marca G, LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):5-11. doi: 10.1136/jnnp-2014-310164.
115. Jastrzebska A, Potulska-Chromik A, Screening for late-onset Pompe disease in Poland, *Acta Neurol Scand*. 2019;00:1–5. .
116. The Human Gene Mutation Database, Professional 2019.1.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

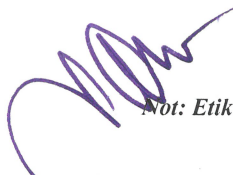
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Selda Fatma BÜLBÜL				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Kasım 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Kasım 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Kasım 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:20/03	Tarih: 27.11.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Figen ÇOŞKUN	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hakan BOYUNAĞA	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. M. Faik ÖZVEREN	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof..Dr. Aslı Fahriye CEYLAN IŞIK	Tıbbi Farmakoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Prof.Dr.Meryem ALBAYRAK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk Metin ÇOMU	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.